T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSÖRİYAZİS TANILI HASTALARDA, SERUM IL-23R (İNTERLÖKİN-23 RESEPTÖR) GEN POLİMORFİZMLERİNİN VE SERUM IL-23 DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. BAŞAK FİLİZ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET YILDIRIM

ISPARTA-2018

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSÖRİYAZİS TANILI HASTALARDA, SERUM IL-23R (İNTERLÖKİN-23 RESEPTÖR) GEN POLİMORFİZMLERİNİN VE SERUM IL-23 DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. BAŞAK FİLİZ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET YILDIRIM

"Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Tarafından "5109-TU1-2017" Proje No' su ile Desteklenmiştir"

ISPARTA-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde katkısı bulunan danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Yıldırım'a, eğitimimin her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Doç. Dr. İjlal Erturan ve Doç. Dr. Selma Korkmaz'a, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına;

Tez hazırlığım sırasında bana destek olan ve çalışmalarıma yön veren Tıbbi Genetik Anabilim Dalı' ndan Dr. Öğretim Üyesi Kuyaş Hekimler Öztürk'e ve Biyokimya Anabilim Dalı' ndan Dr. Öğretim Üyesi Dr. Burcu Şirin' e ve Arş. Gör. Dr. Seda Karahan'a,

Tezimi hazırlama sürecinde yardımlarını gördüğüm Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın en zor anlarında hep yanımda olan sevgili aileme, sonsuz sevgiler ve teşekkürler…

Dr. Başak Filiz

Isparta/2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
SİMGE VE KISALTMALAR ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Psöriyazisin Tanımı 2
2.2. Psöriyazisin Tarihçesi 2
2.3. Epidemiyoloji 3
2.4. Etyoloji 3
2.4.1. Genetik Faktörler 3
2.4.2. Çevresel Faktörler 4
2.4.2.1 Travma 4
2.4.2.2 Ultraviyole Işınları 5
2.4.2.3 Enfeksiyonlar 5
2.4.2.4 İlaçlar 5
2.4.2.5 Hormonal Faktörler 5
2.4.2.6 Psikolojik Stress 6
2.4.2.7 Alkol ve Sigara 6
2.4.2.8 Hipokalsemi 6
2.5 İmmunopatogenez 7
2.6. Klinik 10
2.6.1. Klinik Tipler 10
2.6.1.1. Psöriyazis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psöriyazis). 10
2.6.1.2. Guttat Psöriyazis.. 10
2.6.1.3. Püstüler Psöriyazis. 11
2.6.1.3.1. Generalize Püstüler Psöriyazis (Zumbusch Tipi) 11
2.6.1.3.2. Lokalize Püstüler Psöriyazis. 12
2.6.1.3.2.1. Palmoplantar Püstüloz (Barber'in Püstüler Psöriyazisi). 12
2.6.1.3.2.2. Akrodermatitis Kontinua 12
2.6.1.4. Eritrodermik Psöriyazis 12
2.6.2. Özel Bölge Tutulumları 13

2.6.2.1. Saçlı Deri Psöriyazisi 13
2.6.2.2. Palmoplantar Psöriyazis 13
2.6.2.3. İnvers Psöriyazis 13
2.6.2.4. Yüz Psöriyazisi 13
2.6.2.5. Genital ve Perianal Bölge Psöriyazisi 14
2.6.2.6. Napkin Psöriyazis 14
2.6.3. Mukoza Tutulumu 14
2.6.4. Tırnak Tutulumu 14
2.6.5. Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASI) 15
2.6.6. Tırnak Psöriyazis Şiddet İndeksi (NAPSI) 16
2.7. Tanı 16
2.7.1. Klinik Muayene 16
2.7.1.1. Fenomenler 16
2.7.2. Histopatoloji 17
2.7.3. Laboratuvar 17
2.8. Psöriyazise Eşlik Eden Hastalıklar 18
2.8.1. Psöriyatik Artrit 18
2.8.2. Obezite ve Metabolik Sendrom 18
2.8.3. Dislipidemi 19
2.8.4. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus 19
2.8.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer 19
2.8.6. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar 20
2.8.7. Otoimmun Hastalıklar 20
2.8.8. Psikiyatrik Hastalıklar 20
2.8.9. Kanser ve Lenfoma 20
2.9. Tedavi 21
2.9.1. Topikal Tedaviler 21
2.9.1.1. Nemlendiriciler 21
2.9.1.2. Keratolitikler 21
2.9.1.3. Kortikosteroidler 22
2.9.1.4. D Vitamini Analogları 22
2.9.1.5. Kalsinörin İnhibitörleri 22
2.9.1.6. Tazaroten 23
2.9.1.7. Antralin 23
2.9.1.8. Kömür Katranı 23

2.9.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi 23
2.9.3. Sık Kullanılan Sistemik Tedaviler 24
2.9.3.1. Asitretin.....24
2.9.3.2. Metotreksat 25
2.9.3.3. Siklosporin 25
2.9.4. Biyolojik Ajanlar 26
2.9.4.1. Alefasept 26
2.9.4.2. Efalizumab 26
2.9.4.3. TNF-α inhibitörleri.....26
2.9.4.4. IL-12/IL-23 İnhibitörleri 27
2.9.4.5. Seçici IL-23 İnhibitörleri 27
2.9.4.6. IL-17 İnhibitörleri 28
2.9.5. Diğer Sistemik Tedaviler 28
2.10. Tek Nükleotid Gen Polimorfizmleri 28
3. MATERYAL ve METOD 29
3.1 Hasta Grubunun Özelllikleri 30
3.2.Kontrol Grubunun Özellikleri 30
3.3.Kan Örneklerinin Alınması 30
3.4. Serum IL-23 Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Çalışılması 31
3.4.1. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması.....31
3.4.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar.....31
3.4.3. Kullanılan Reaktif Malzemeleri.....31
3.4.4. IL-23 Çalışma Prensibi 31
3.5. Genomik DNA İzolasyonu.....32
3.5.1. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması.....32
3.5.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Materyaller 32
3.5.3. Çalışmada Kullanılan Ekipman ve Aletler.....32
3.5.4. DNA İzolasyonu 33
3.6. KASP Genotipleme Reaksiyonu 34
3.6.1. KASP Genotipleme Analizi 34
3.6.2. KASP Reaksiyon Bileşenleri 34
3.6.3. KASP Kimyasının Mekanizması 35
3.6.4. KASP Genotipleme.....36
3.7. İstatistiksel Analiz.....37
4. BULGULAR.....37

4.1. Klinik ve Demografik Özellikler 37
4.2. Psöriyazis Hastalarındaki Diğer Klinik Bulgular.....38
4.3. PASI Skorunun Diğer Bulgular ile Karşılaştırılması. 40
4.4. HsCRP, ESR ve Hastalık Süresinin Değerlendirilmesi. 41
4.5. IL-23 Düzeylerinin Diğer Bulgular ile Karşılaştırılması 42
4.6. IL-23R Gen Polimorfizmleri 43
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ 59
ÖZET 61
SUMMARY 62
KAYNAKLAR 63

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AMP : Adenozin monofosfat
APC : Antijen sunan hücre
ASO : Anti-streptolizin O
ALT : Alanin aminotransferaz
AST : Aspartat aminotransferaz
CLA : Kutanöz lenfosit antijeni
CCR : Kutanöz kemokin reseptör
DM : Diyabetes mellitus
DNA : Deoksiribo nükleik asit
ELISA : Enzim bağlı immünosorbent deneyi
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FRET : Floresan rezonans enerji transferi
GM-CSF : Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA : İnsan lökosit antijeni
Ig : İmmunglobulin
HsCRP : Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
HT : Hipertansiyon
HWE : Hardy Weinberg dengesi
ICAM : İntersellüler adhezyon molekülü
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
IL-23R : İnterlökin 23 reseptörü
IL-17RA : İnterlökin 17 reseptörü A
JAK-STAT : Janus kinaz ailesi-transkripsiyon sinyal iletici ve aktivatörleri
KASP : Kompetitif allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
LFA : Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen
LH : Langerhans hücreleri
MDH : Miyeloid dentritik hücre
MHC : Major histokompatibilite kompleksi

NAPSI : Tırnak psöriyazis şiddet indeksi
NAYKH : Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NK : Doğal öldürücü
PASI : Psöriyazis alan şiddet indeksi
PDH : Plazmositoid dentritik hücre
PSORS : Psöriyazis duyarlılığı bölgesi
PUVA : Psoralen ultraviyole A
PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu
SCC : Skuamöz hücreli kanser
SS : Standart sapma
TGF : Dönüştürücü büyüme faktörü
TGP : Tek gen polimorfizmi
Th : Yardımcı T hücre
TNF : Tümör nekroze edici faktör
TNP : Tek nükleotid polimorfizmi
UV : Ultraviyole
VCAM : Vasküler hücre adhezyon molekülü
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKI : Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1: KASP genotipleme reaksiyonları için reaktif hacimleri
Tablo 1.2: KASP genotipleme reaksiyonlarının termal döngü koşulları.
Tablo 2: Psöriyazis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri.
Tablo 3.1: Psöriyazis hastalarındaki klinik bulgular
Tablo 3.2: Psöriyazis hastalarında, aile öyküsünün hastalık başlangıç yaşı, artralji ve tırnak tutulumu ile karşılaştırılması
Tablo 3.3: Psöriyazis hastalarında, tırnak tutulumu ile eklem tutulumun karşılaştırılması
Tablo 4: Hastalık şiddetinin, hastaların kliniği ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması
Tablo 5.1: Psöriyazis hastalarında ESR ile eklem tutulumu ilişkisi
Tablo 5.2: Hastalık süresinin, aile öyküsü ve hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkisi
Tablo 6: Hasta grubunda ortalama serum IL-23 düzeyleri ile klinik ve eşlik eden bulguların karşılaştırılması
Tablo 7.1: “rs2201841” genotip dağılımları
Tablo 7.2: “rs2201841” allel dağılımları
Tablo 7.3: “rs2201841” gen polimorfizminin cinsiyet ile ilişkisi
Tablo 8.1: “rs11209026” genotip dağılımları
Tablo 8.2: “rs11209026” allel dağılımları
Tablo 9.1: “rs7530511” genotip dağılımları
Tablo 9.2: “rs7530511” allel dağılımları
Tablo 10.1: “rs11465804” genotip dağılımları
Tablo 10.2: “rs11465804” allel dağılımları
Tablo 10.3: Hasta grubunda rs11465804 genotipleri ile ek bulguların değerlendirilmesi
Tablo 11.1: “rs1343152” genotip dağılımları
Tablo 11.2: “rs1343152” allel dağılımları
Tablo 11.3: “rs1343152” gen polimorfizminin cinsiyet ile ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Psöriyaziste doğal ve kazanılmış immun yanıt hücreleri, sitokinler ve yolaklar
Şekil 2: Psöriyaziste T hücre yanıtları
Şekil 3.1: Analiz bileşenleri
Şekil 3.2: Denatürasyon kalıbı ve bağlayıcı bileşenler
Şekil 3.3: Üretilen kuyruğa özgü kuyruk sekansının komplementi
Şekil 3.4: Sinyal oluşumu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psöriyazis eritemli zemin üzerinde yerleşmiş, keskin sınırlı, parlak, sedefi veya beyaz skuamların bulunduğu papül veya plaklar ile karakterize, immun aracılı mekanizmalarla gelişen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Genel popülasyonda görülme sıklığı %1-3 oranında değişmektedir (2). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, oluşumunda genetik yatkınlığın bulunduğu, hastalığın herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Olguların yaklaşık %30'unda aile öyküsünün olması, hastalığın monozigot ikizlerde aynı anda bulunması ve yaşamın erken dönemlerinde başlayan psöriyazis tipinin özellikle insan lökosit antijeni (HLA) Cw6 başta olmak üzere birçok major doku antijen alleli ile birliktelik göstermesi, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin rolü olduğunu işaret etmektedir (3, 4). Ayrıca metabolik sendrom, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, alkole bağlı olmayan hepatosteatoz ve kardiyovasküler hastalıklar; psöriyazis hastalarında sık görülen komorbiditelerdir (5). Psöriyazis ile diğer kronik inflamatuvar hastalıkların birlikte görülmesinin, genetik faktörler ile kontrol edildiği düşünülmektedir (6).

Psöriyazisin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, kabul edilen teori T hücre aracılı immun disregülasyonun keratinosit proliferasyonunu tetiklemesi yönündedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, yardımcı T hücre (Th) 17/ interlökin (IL) 23 yolağının psöriyazisin patogenezinde belirgin bir rol oynadığını göstermiştir (7, 8). Keratinosit proliferasyonunu uyaran IL-22 ve IL-17, Th17 hücreleri tarafından üretilir. Keratinositler, başta Langerhans hücreleri (LH) olmak üzere antijen sunan hücreler (APC'ler), makrofajlar ve diğer dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23, naiv CD+4 T hücre farklılaşmasını Th17 hücrelerine yönlendiren kilit sitokindir. IL-23 reseptörü hafıza T hücreleri, doğal öldürücü (NK) T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve naiv T hücrelerinde bulunur. IL-23 reseptörünün upregülasyonu, naiv CD+4 T hücrelerini IL-23'e duyarlı hale getirerek, bu hücrelerin Th17 hücrelerine dönüşümünü başlatır. IL-23 aynı zamanda Th17 hücrelerinden IL-17, IL-21, IL-22 gibi sitokinlerin salınımına neden olur (7, 8).

Th17/IL-23 yolağının keşfedilmesinden sonra yapılan çalışmalarda; kutanöz lezyonlarda ve hastaların serumlarında IL-23 ve Th17 ile ilişkili sitokinler yüksek

seviyede bulunmuş ve bazı popülasyonlarda IL-23R (reseptör) gen varyantlarının psöriyazis ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bazı fare deneylerinde in vitro ortamda, IL-23R eksprese etmeyen naiv T hücrelerinin, Th17 hücrelerine farklılaşmasının sürdürülmesinde IL-23'ün tek başına yeterli olmadığı görülmüştür (7, 8).

Daha önce yapılan çeşitli yayınlarda psöriyazis ile bazı IL-23R gen polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (9, 10). Türkiye'de yapılan bir çalışmada IL-23R geninde rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki polimorfizmler incelenmiş, rs11805303 odağında T alleli palmoplantar psöriyazis tanılı hasta grubunda daha sık saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bu odaklardaki polimorfizmler ile hastalığın şiddeti ve hastalık başlangıç yaşı, eklem ve tırnak tutulumu, vücut kitle indeksi (VKI), hastalığa eşlik eden HT, DM ve alkole bağlı olmayan hepatosteatoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11).

Bu çalışmada; psöriyazis tanısı alan çalışma grubunda IL-23R geninin rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polimorfizmlerini saptamak ve bu genomik değişimlerin serum IL-23 düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda IL-23R gen polimorfizmleri ve serum IL-23 düzeylerinin; hastalık başlangıç yaşı, süresi ve şiddeti, aile öyküsü, tırnak tutulumu, serum yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriyazisin Tanımı

Psöriyazis toplumda sık görülen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile kronik olarak seyreden, keskin sınırlı, eritemli papül veya plaklar üzerinde yerleşmiş, parlak, sedefi veya beyaz skuamlarla karakterize, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1, 12).

2.2. Psöriyazisin Tarihçesi

Psöriyazis; Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen '*psora*' sözcüğünden türetilmiştir. Hastalık ile ilgili ilk bilgiler *Hippocrates* (MÖ 416-277) tarafından tanımlanmış olup; *Hippocrates*, lepra ve psora terimlerini aynı anlamda

kullanmıştır. Daha sonra *Celsus* (MÖ 25- MS 45) psöriyazisin kliniğini ve *Austpitz* fenomenini tanımlamıştır. Psöriyazis terimini ilk kez 1841 yılında *Ferdinand von Hebra* (1816-1880) kullanmıştır. 1879'da *Heinrich Köebner* tarafından; Köebner fenomeni tanımı kullanılmıştır (2, 13).

2.3. Epidemiyoloji

Psöriyazis prevalansının yaklaşık % 1-3 olduğu tahmin edilmektedir (14). Dünya çapında, psöriyazisin yaygınlığı, yetişkinlerde yüzde 0,5 ile 11,4; çocuklarda yüzde 0 ile 1,4 arasında değişmektedir (15). En sık beyaz ırkta görülür. Siyah ırkta, kızıl derililer ve sarı ırkta daha az rastlanır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olabilmektedir. (2). Hastaların %75'inde hastalığın başlama yaşı 40 yaşın altındadır. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, başlangıç yaşı 20-30 yaşları ile 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki dönemde pik yapar. Hastaların %39'unda 1-54 yıl arasında değişen spontan remisyonlar görülmüştür (13). HLA ile ilişkili, 40 yaşından önce başlayan erken psöriyazis tipinde (tip 1) güçlü aile öyküsü bulunurken, 40 yaşından sonra başlayan, sporadik, geç psöriyazis tipinde (tip 2) aile öyküsü çok sık görülmemektedir (3).

2.4. Etyoloji

Psöriyazis etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynar (16).

2.4.1. Genetik Faktörler

Psöriyazisin farklı ırklarda, farklı oranlarda görülmesi ve ailesel olguların varlığı hastalığın genetik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir (17). İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigotlarda psöriyazis gelişme oranının %35-73 arasında, dizigotlarda ise %12-20 arasında değiştiği saptanmıştır (16). Çeşitli araştırmalarda altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşim gösteren MHC (Major histokompatibilite kompleksi) ailesinden olan HLA klas 1 allellerinden HLA-Cw6' nın psöriyazis ile güçlü bir ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur. Bu gen 6p21.3 yerleşimli PSORS1 (psöriyazis duyarlılığı bölgesi 1) lokusu içinde yer almaktadır (18). HLA-Cw6 ile psöriyazis ilişkisini araştıran bir çalışma, HLA-Cw0602 polimorfizmi bulunan homozigot bireylerde; heterozigot bireylere göre psöriyazis gelişme riskinin 4 kat,

HLA-Cw0602 polimorfizmi bulunmayan bireylere göre ise 23 kat arttığını ortaya koymuştur (19). Çocuk psöriyazis hastalarında ve guttat psöriyazisi bulunan hastalarda yüksek oranda HLA-Cw6 birlikteliği gösterilmiştir. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan (<40 yaş) ve ailesel olan tip 1 psöriyaziste %85, 40 yaşından sonra başlayan, daha iyi prognozla seyreden, ailesel olmayan sporadik tip 2 psöriyaziste ise %15 oranında HLA-Cw6 varlığı saptanmıştır. HLA-Cw6 dışında HLA-A2, B13, B17, B27, B37, Bw16, Bw57, Cw2, DR7, B46 antijenlerinin de psöriyazis ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2, 17).

PSORS1 yanı sıra psöriyazis patogenezinden sorumlu birçok genetik bölge, tek gen polimorfizmlerini (TGP) araştıran geniş çaplı genetik çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bunların başında son yıllarda psöriyazis patogenezinde önemli rol oynayan IL-23 sinyal kompleks genleri (IL-12B, IL-23R, IL-23A) ile IL4/IL13, TNFAIP3, TNIP1 genleri gelmektedir (20). IL-12B ve IL-23 reseptöründeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNP) saptanmasıyla, IL-12B ve IL-23 reseptör genlerinin psöriyazis gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca IL1β, IL-2/21, IL-4, TNF (tümör nekroze edici faktör) - α, IL-13 gibi sitokinleri kodlayan genlerde saptanan tek nükleotid polimorfizmlerinin de psöriyazis ile ilişkisi ortaya konmuştur (17).

2.4.2. Çevresel Faktörler

Hastalığın oluşumunda kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde psöriyazisin gelişimi endojen ve ekzojen tetikleyici faktörlere bağlıdır (22).

2.4.2.1. Travma

Travma uygulanan deri alanlarında yeni psöriyazis plaklarının gelişimi Koebner fenomeni veya izomorfik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Yeni lezyonlar travmayı takiben 2-6 hafta arasında gelişir. Koebner fenomeni hastaların %25'inde gözlenir ve psöriyazisin inflamatuvar sistemik bir hastalık olduğunu desteklemektedir (13). Koebner yanıtı mekanik travma, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar ile ortaya çıkabilir. Ancak en sık kaşımaya bağlı gelişir (17, 23).

2.4.2.2. Ultraviyole Işınları

Fototerapi psöriyazis tedavisinde kullanılmasına rağmen; uygunsuz güneş ışınlarına maruziyet birçok hastada alevlenmelere yol açabilmektedir. Psöriyazisli hastalarda %5,5 oranında fotosensitivite görülmektedir (24). Fotosensitivitenin deri tipi 1 olanlarda, kadınlarda, aile öyküsü olan, erken yaşta başlayan, HLACw0602 pozitifliği saptanan psöriyazis hastalarında daha çok görüldüğü belirtilmektedir (25). Lezyonlar, fotosensitivitesi olmayan olgulara göre daha çok el ve yüz yerleşimi göstermektedir (17).

2.4.2.3. Enfeksiyonlar

Streptokokal solunum yolu enfeksiyonları çocuk ve adelosanlarda başta guttat psöriyazis olmak üzere psöriyazis gelişimine veya mevcut kliniğin alevlenmesine neden olabilirler. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun psöriyazisi tetiklediği gösterilmemiştir, ancak mevcut hastalığı alevlendirebilir. Gastrointestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonları da nadiren psöriyazis aktivasyonuna yol açarlar (17).

2.4.2.4. İlaçlar

Birçok ilaç; psöriyazisin alevlenmesine neden olabileceği gibi, psöriyazis benzeri ilaç reaksiyonu ile de ilişkili olabilir. Beta blokerler, lityum tuzları, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, antimalaryal ilaçlar (başta klorokin olmak üzere), imikuimod ve terbinafin bu ilaçlardan en iyi bilinenleridir. Son yıllarda kullanımları artan biyolojik ajanlardan interferonlar, interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör ve anti-TNF ajanlar da psöriyazisi tetikleyebilen ilaçlardandır. Ayrıca sistemik veya potent topikal kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine ya da atipik psöriyazis gelişimine yol açabilmektedir (26).

2.4.2.5 Hormonal Faktörler

Hormonların psöriyazis kliniğinin şiddeti üzerinde önemli bir etkisi vardır. Ergenlik dönemi ve menopozda hastalığın görülme sıklığında artış olmaktadır. Östrojenin psöriyazisteki inflamasyonu baskılaması gibi pozitif etkilerinin yanı sıra; psöriyazis patogenezindeki keratinosit proliferasyonunu ve neovaskülarizasyon gelişimini uyarması gibi negatif etkileri de bulunmaktadır. Hamilelikte psöriyazis iyileşme gösterirken, postpartum dönemde sıklıkla alevlenmektedir. Hamilelikte olguların %50'sinden fazlasında spontan remisyon, %20'sinde alevlenme gözlenirken; postpartum dönemde %9 olguda remisyon, %65 olguda alevlenme gözlendiği bildirilmiştir (27, 28).

2.4.2.6 Psikolojik Stres

Emosyonel stres psöriyazisin ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde etkisi olduğu bilinen tetikleyici bir faktördür. Patofizyolojisi hala bilinememekle birlikte; hipotalamik-hipofiz-adrenal ilişkinin immunolojik etkileri sonucu hastalığın tetiklendiği düşünülmektedir. Psikolojik faktörlerden etkilenen psöriyazis hastalarının oranı %40 ile %80 arasında değişmektedir (29).

2.4.2.7 Alkol ve Sigara

Alkol kullananlarda psöriyazisin daha sık geliştiği ve hastalığın kullanmayanlara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Alkol kullanımının tedavi direncinden de sorumlu olabileceği bildirilmiştir.

Sigara kullanan populasyonda psöriyazis gelişme riski normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır. Sigara ve alkolün; reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile inflamatuvar yolakları uyararak, hem psöriyazis gelişiminde hem de mevcut hastalığın alevlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir (17).

2.4.2.8 Hipokalsemi

Hipokalsemi, püstüler ve plak tip psöriyazis gelişiminde rolu olan tetikleyici faktörlerden biridir. İn vitro çalışmalarda kalsiyumun keratinosit proliferasyonunu ve keratinositlerin farklılaşmasını düzenlediği gösterilmiştir. Özellikle püstüler psöriyazis ve eritrodermik psöriyazis alevlenmelerinde serum kalsiyum düzeyleri

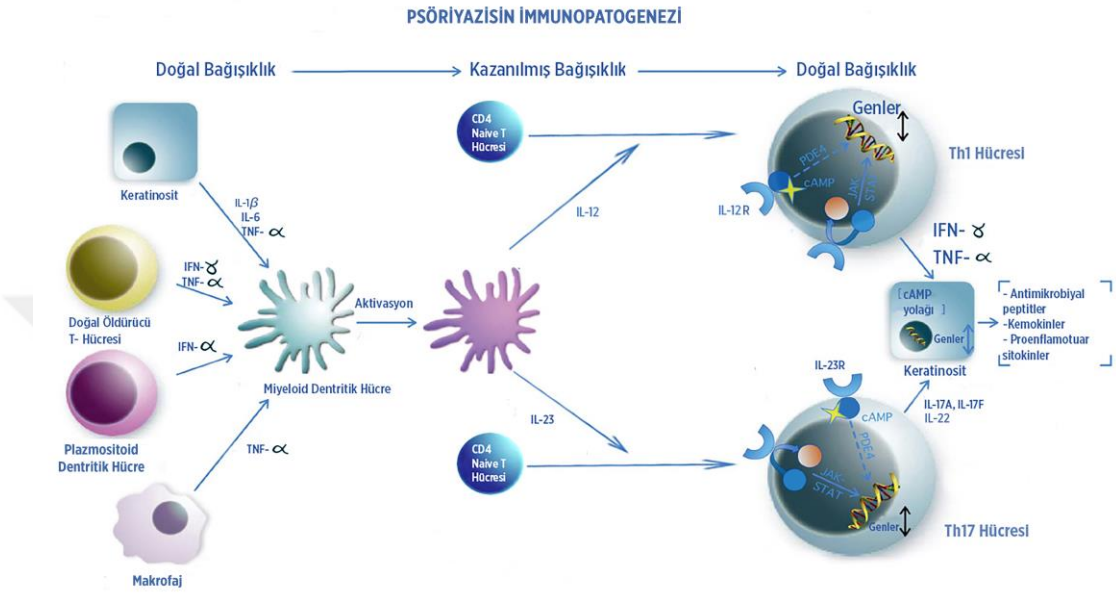
düşük bulunmuştur. Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemisi bulunan generalize püstüler psöriyazisli bir hastada, ilk kalsiyum infüzyonundan sonra 24 saat içinde püstüllerin kaybolduğu görülmüştür (30, 31).

2.5. İmmunopatogenez

Psöriyazis, üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen hastalığın patogenezi henüz tam açıklık kazanmamıştır. Psöriyazisin deri ile bağ dokusundaki doğal ve adaptif immun sistem arasındaki etkileşimin disregülasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (22). Hastalığın organizmaya ait (self) antijenlere karşı reaktiviteden kaynaklanan otoimmun bir hastalık mı olduğu, yoksa ekzojen veya endojen uyaranlarla oluşan bir immun aktivasyon mu olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır. Deri immün sisteminin en önemli hücreleri olan dendritik hücreler; epidermiste Langerhans hücreleri, dermiste miyeloid dentritik hücre (MDH) ve plazmositoid dentritik hücre (PDH) olarak bulunur. Psöriyazis lezyonlarında bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bu hücreler deri lenf nodlarına göçerek, hem antijenin işlemden geçirilip naiv T lenfositlere sunumunu sağlar, hem de salgıladıkları sitokinler ile T hücre farklılaşmasına neden olarak, immun yanıtın ne yönde gelişeceğini belirlerler (32).

İnflamatuvar süreç, PDH'lerden salınan interferon (IFN)- α' nın MDH' leri aktiflemesi ile başlar. Ayrıca keratinositler, NK hücreleri ve makrofajlardan salınan IL-1β, IL-6, IFN-γ ve TNF-α; MDH aktiflenmesindeki diğer proenflamatuvar uyaranlardır. Aktive olmuş MDH' ler naiv T hücrelerinin; IL-12 üretimi ile IFNγ üreten Th1 hücrelerine; IL-23 üretimi ile IL17A, IL17F ve IL22 üreten Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlar. Bunu T hücrelerindeki gen transkripsiyonunu etkileyen JAK-STAT ve siklik AMP gibi hücre içi sinyal dönüştürücülerin aktivasyonu ile yaparlar (33). Th1 hücrelerinden üretilen IFNγ ve TNF-α; Th17 hücrelerinden üretilen IL-17 ve IL-22; keratinosit proliferasyonunu arttırırlar (17). Özellikle TNF-α, keratinositlerden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) üretimini uyarır. VEGF ise endotel hücre proliferasyonunu ve endotelyal hücrelerdeki intersellüler adhezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) ekspresyonunu arttırarak daha fazla aktif T hücresinin deriye geçişini sağlar (34). Keratinositler T hücre uyarılarına yüksek oranda sitokin (TNF-α,

IL1, IL6, IL8), kemokin (CXCL8 ve CCL20) ve antimikrobiyal peptid (β-defensin, cathelisidin LL37) üreterek yanıt verirler ve IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimi ile nötrofillerin kemotaksisini uyarırlar. Epidermiste toplanmış halde bulunan nötrofiller Munro mikroabseleri olarak adlandırılırlar (Şekil 1) (33, 34, 35).

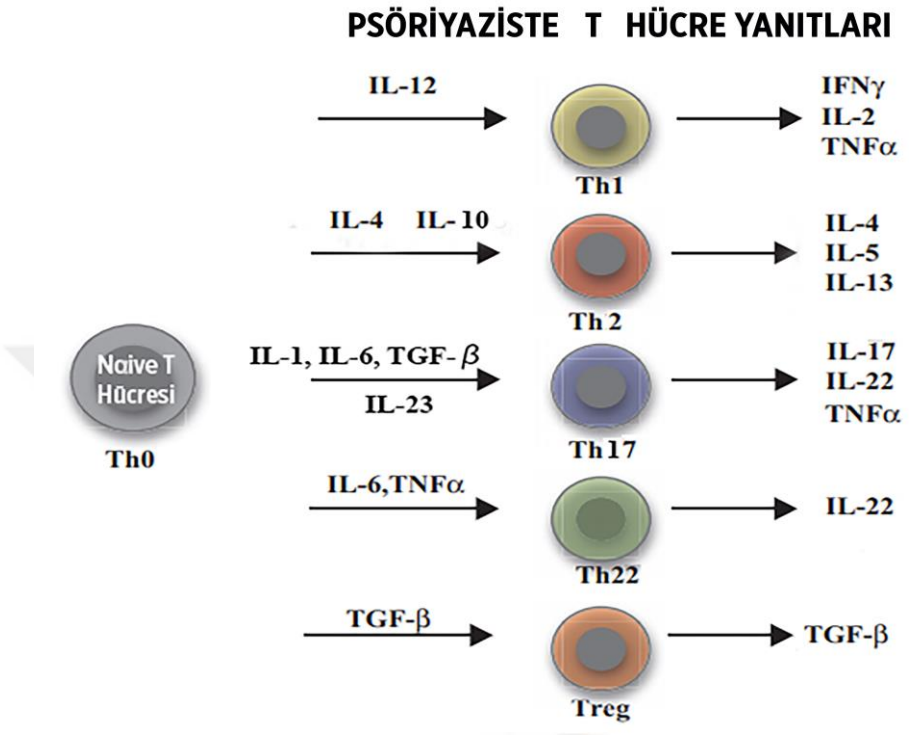


Şekil 1. Psöriyaziste doğal ve kazanılmış immun yanıt hücreleri, sitokinler ve yolaklar (33).

Bazı çalışmalarda keratinositlerin IL-12 ve IL-23 ürettiği, salgıladıkları antimikrobiyal protein olan katellisidin LL-37 aracılığı ile PDH'leri uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle keratinositlerin psöriyazis immunpatogenezinde başlatıcı role sahip olabileceği de düşünülmektedir (36). Normal deride %60 olan keratinosit proliferasyonu oranı, hastalıkta %100'e çıkmış ve siklus zamanı 311 saatten 36 saate inmiştir. Psöriyatik deride K6, K7 ve normal deride olmayan K16 ve K17 keratinositleri artmıştır ve bu oluşan keratinositler apopitoza, diğer keratinositlerden daha az duyarlıdırlar (34, 37).

Psöriyaziste T hücreleri antijenik uyarıya oligoklonal yanıt verirler. Naiv T hücreleri, antijenle uyarı sonrasında Th1, Th2, Th17, Th22, deride yerleşen (skin homing) bellek T hücreleri, doğal öldürücü T (NKT) hücreleri ya da regülatuvar T hücreleri (Treg) yönünde farklılaşırlar (Şekil 2). Naiv T hücrelerinden Th17 oluşumunda IL-23 başta olmak üzere dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), IL-6 ve IL-1β anahtar rol oynarlar. Th22 hücrelerine farklılaşma ise epidermal LH hücreleri tarafından salgılanan IL-6 ve TNF-α ile uyarılmaktadır. Th22 hücreleri, IL-

22 sentezinin büyük kısmından sorumlu hücrelerdir. IL-22 keratinosit proliferasyonunu, keratinositlerden defensin ve psöriyazisin gibi proteinlerin ekspresyonunu arttırır (17, 38).



Şekil 2. Psöriyaziste T hücre yanıtları (38).

Skin homing T hücreleri, kutanöz lenfosit antijeni (CLA) ve kutanöz kemokin reseptör (CCR)4, CCR6, CCR10 taşırlar. Bu hücreler dolaşımda ve daha çok deride başlıca bellek hücreleri olarak bulunurlar. CLA, derinin kapiller sisteminde eksprese edilen E-selektin için ligand görevi görür ve T hücrelerinin dolaşımdan deriye geçişini sağlar (3, 39). Psöriyazis plaklarının iyileştikten sonra tekrar aynı yerlerde tekrarlamasından da epidermal yerleşimli bu bellek hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Epidermal bellek T hücreleri CD8+, dermal bellek T hücreleri CD4+ 'tir. Psöriyatik epidermiste, sağlıklı epidermiste bulunmayan ve IL-17 salgılayan CD8+ epidermal T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (40).

Treg hücreleri immun yanıtta Th1 ve Th2 dengesini regüle ederler. Psöriyazisteki Treg hücreleri CD4+, CD25+ 'tir. Psöriyazisteki kontrolsüz efektör T hücre proliferasyonundan supresör Treg hücrelerinin disfonksiyonunun sorumlu olabileceği de düşünülmektedir (41).

Doğal öldürücü hücreler, DH tarafından salgılanan IFN-α ve TNF-α ile aktive olurlar. Psöriyazis patogenezinde lezyonel CD94+ ve CD161+ NKT hücreleri, CD1d+ keratinositlerle ve dermal NKT hücreleri de CD1d+ dermal dentritik hücreler ile etkileşirler. CD1d+ aracılığı ile uyarılan NKT hücreleri, IFN-γ sentezleyerek DH maturasyonunu yönlendirirken; IL-23 reseptörü ve T hücre reseptörü aktivasyonu ile IL-17 üretimine katkıda bulunurlar (17).

2.6. Klinik

Psöriyazisin klinik görünümü lezyonun yerleşim yeri ve meydana geliş süresine göre farklılıklar gösterebilir. Klinikte daha çok kronik plak tip psöriyazis görülürken, guttat, püstüler ve eritrodermik psöriyazis gibi hastalığın atipik formları da görülebilir (3).

2.6.1. Klinik Tipler

2.6.1.1. Psöriyazis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psöriyazis)

Psöriyazisin en sık görülen tipidir. Eritemli, sedef renkli skuamlı ve keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir. Yeni oluşan lezyonlar eritemli makülopapüllerle başlar, başlangıç papülleri zamanla genişleyerek plakları oluşturur. Plaklar tek tek olabileceği gibi geniş alanları da kaplayabilirler. Karakteristik olarak en sık tutulan alanlar dizler, dirsekler, ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve lumbosakral bölgedir. Lezyonlar genellikle simetriktir. Hastalarda subjektif yakınma olarak, genellikle lezyonların yayıldığı dönemlerde kaşıntı, yanma veya hassasiyet gibi yakınmalar bulunabilir (42). Psöriyazis vulgaris kronik bir seyir gösterir. Tedavi ile iyileşen psöriyatik lezyonların yerinde daha sık postinflamatuvar hipopigmentasyon olmak üzere hiperpigmentasyon veya depigmentasyon kalabilir. Sıklıkla melanin üretiminin inhibisyonuna bağlı hipopigmentasyon görülür. Buna psöriyatik lökoderma denir (17).

2.6.1.2. Guttat Psöriyazis

Çocuklarda hastalığın yaygın görülen bir formudur. Genç erişkinlerde de görülebilir. Kliniğinde genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşim

gösteren, ani başlangıçlı, yaygın, birbirinden ayrı, küçük (2-15 mm) eritemli skuamlı papüller bulunur (43). Guttat psöriyazis HLA-CW6 ve yüksek anti-streptolizin O (ASO) titreleri ile güçlü birliktelik gösterir. Akut guttat psöriyazisli hastaların yarısından fazlasında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü saptanmıştır (13). Üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kullanılan nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar veya antibiyotiklerin de guttat psöriyazise neden olabileceği düşünülmektedir. Prognozu diğer psöriyazis tiplerine göre daha iyidir (17). Hastaların %40'ında lezyonlar kronikleşerek plak tip psöriyazis lezyonlarına dönüşebilir (43).

2.6.1.3. Püstüler Psöriyazis

Püstüler psöriyazisin, generalize (Zumbusch tipi) ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (17).

2.6.1.3.1. Generalize Püstüler Psöriyazis (Zumbusch tipi)

Psöriyazisin, yaygın eritemli zeminde 2-3 mm çapında steril püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve tekrarlayan ataklarla karakterize nadir görülen, fatal olabilen klinik tipidir. Genellikle erişkin yaşta görülür, çocukluk çağında nadirdir. Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Akut atak sırasında deride önce eritem ve hassasiyet gelişir. Genel durum bozukluğu, ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik semptomlardan saatler sonra püstüller gelişir. Püstüller birkaç günde kurur, arkasından yeni püstül atakları başlar. Bir püstül atağı gerilemeden, ikinci bir püstül atağı görülmez. Lezyonlar tırnak yatağı dahil her yerde görülebilirse de özellikle kıvrım bölgeleri tutulur. Yüz genellikle korunmuştur (2, 44). Oral mukozada püstüller veya coğrafik dil bulunabilir. Enfeksiyonlar, sistemik kortikosteroid kullanımı, gebelik, kömür katranı veya ditranol gibi irritan topikal tedaviler, hipokalsemi ve ilaçlar tetikleyici faktörler arasındadır. Antimalaryal ilaçlar, β blokörler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, lityum, oral kontraseptifler, interferon gibi ilaçlar sıklıkla, fluoksetin, paroksetin gibi antidepresan ilaçlar da nadiren generalize püstüler psöriyazise neden olabilir. Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi, eritosit sedimantasyon hızında artış görülebilir (17, 44). Von Zumbuch, anüler, ekzantematik ve lokalize patern isimleriyle dört değişik klinik görünümü vardır (13).

2.6.1.3.2. Lokalize Püstüler Psöriyazis

Palmoplantar bölgede görülen püstüler lezyonlarla karakterize psöriyazis tipidir. İki klinik varyantı vardır (17).

2.6.1.3.2.1. Palmoplantar Püstüloz (Barber'in Püstüler Psöriyazisi)

Daha önceden püstüler psöriyazisin bir formu olarak sınıflandırılırken artık ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. Yalnızca el ve ayaklara yerleşen kronik püstüler bir dermatozdur. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha sık görülen hastalık, 20-60 yaşları arasında başlamaktadır. Tedaviye dirençli ve sık tekrarlayıcı olması hastalığın karakteristik özellikleridir (3). Bilateral ve simetrik olarak palmoplantar yerleşimli, eritemli zemin üzerinde 2-4 mm çaplı püstüller bulunur. Püstüller başlangıçta sarı iken, giderek kahverengi bir renk alır. Yanma ve kaşıntı olabilir. Püstüller açılmadan 1 haftada deskumasyon ve keratozla iyileşir. Sigara, aşırı nem, sıcaklık, tiroid hastalıkları, *Helicobacter pilori* enfeksiyonu ve anksiyete hastalığı artıran faktörlerdir (2, 45).

2.6.1.3.2.2. Akrodermatitis Kontinua

Hallopeau'nin akrodermatitis kontinuası olarak da bilinen, el ve ayakların distal uç kısımlarından başlayarak zamanla proksimale doğru yayılan, tekrarlayıcı, steril püstüllerle karakterize, kronik seyirli bir hastalıktır. Etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller, tırnak plağı kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir. Yumuşak dokuda skleroz ve distal falanksta osteoliz oluşturabilir. Çoğunlukla ağrı ve fonksiyon kaybı vardır. Nadiren generalize püstüler psöriyazise dönebilir (46).

2.6.1.4. Eritrodermik Psöriyazis

Yüz dahil bütün deri yüzeyini etkileyen belirgin eritem ve skuamla karakterize psöriyazis tipidir. Skuamlar, plak tip psöriyazisteki gibi kalın ve yapışık değil, daha yüzeyeldir. Psöriyazis vulgarisli hastalarda tetikleyici faktörlerin etkisi sonucu veya tedavilere bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi; direkt olarak da

başlayabilir. Eritrodermik bir olguda küçük sağlam deri alanlarının bulunması, nedenin psöriyazise bağlı olabileceğini düşündürebilir. Ateş, halsizlik, sık tekrarlama ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur. Tırnak tutulumu genellikle onikolize neden olabilecek kadar şiddetlidir. Tetikleyici faktörler sistemik steroid, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların kesilmesi; fototoksik reaksiyon, katran gibi irritan topikal tedaviler, sistemik hastalıklar ve enfeksiyonlardır (24).

2.6.2. Özel Bölge Tutulumları

2.6.2.1. Saçlı Deri Psöriyazisi

Psöriyazisli hastaların %50-80'inde saçlı deride tutulum görülebilir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık rastlanır. Asimetrik, keskin sınırlı, gümüş-beyaz renginde, kuru skuamla karakterize plaklardır. Önemli bir özelliği yüz, ense ve retroauriküler bölgelerde saç çizgisi sınırına kadar ilerleyebilmesidir. Bazen hastalarda kaşıntı şikayeti olabilir. Hastaların çoğunda saç kaybı görülmez fakat şiddetli hastalıkta nadiren alopesi gelişebilir (47).

2.6.2.2. Palmoplantar Psöriyazis

Palmoplantar psöriyaziste, el ve ayakların volar yüzlerinde kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, keratotik plaklar görülür. Lezyonlar oldukça sert olup; genellikle tenar ve hipotenar bölgelere yerleşirler. Avuç içinde veya parmak çizgileri üzerinde ağrılı fissürler görülebilir (17).

2.6.2.3. İnvers Psöriyazis

Aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge, popliteal fossa ve antekubital fossa gibi fleksural bölgelerde, klasik tipten daha farklı olarak daha az skuamlı, iyi sınırlanmış, eritemli, genellikle parlak görünümlü lezyonlar bulunur. Lezyonlu alanların sıcak ve nemli olması nedeniyle skuam genellikle görülmez (48).

2.6.2.4. Yüz Psöriyazisi

Yüz tutulumu şiddetli psöriyazis belirteci olması nedeniyle önemlidir. Keskin sınırlı, eritemli, skuamlı küçük plaklar şeklindedir. En sık alnın üst kısmı tutulur.

Malar bölge, alnın alt kısmı ve periauriküler bölgeler de tutulabilir. Yüz tutulumu olanlarda pozitif aile öyküsü daha sık olup, hastalık daha erken yaşta başlar ve tedaviye daha dirençlidir (49).

2.6.2.5. Genital ve Perianal Psöriyazis

Genital psöriyazis, genellikle generalize plak psöriyazisin bir parçası olarak görülür. Genital bölgede izole psöriyazis tutulumu oldukça nadir olup, %2-5 oranındadır. Erkeklerde genellikle glans penis ve penis corona üzerinde, kadınlarda en sık vulvada görülür. Lezyon, keskin sınırlı, eritemli, üzeri hafif skuamlı soliter plak şeklindedir. Perianal bölge tutulumunda, lezyonlar keskin kenarlı, gluteal aralığa doğru yayılabilen ve sıklıkla orta hatta fissürle karakterizedir (50).

2.6.2.6. Napkin Psöriyazis

Üç ile altı aylık infantlarda görülen, bez bölgesi psöriyazisidir. Parlak, eritemli, keskin kenarlı infiltratif plaklar bulunur. Lezyonlar sıklıkla gövde ve ekstremitelere, nadiren saçlı deri ve yüze yayılabilir. Tedaviye cevap iyidir. Bir yaşına kadar lezyonlar geriler ancak bu bebekler ileride psöriyazis gelişimi açısından riskli bir gruptur (17).

2.6.3. Mukoza Tutulumu

Psöriyaziste spesifik bir mukoza tutulumu olmamakla birlikte coğrafik dilin, psöriyazisli hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Tipik lezyonlar özellikle dilde keskin sınırlı, anüler, gri, beyaz veya sarımsı plaklar şeklinde dil dorsumuna yerleşir. Eritemin nedeni filiform papillardaki atrofidir. Genellikle asemptomatiktir. Sıcak veya baharatlı yiyeceklere karşı duyarlılık veya yanma hissi bulunabilir (51).

2.6.4. Tırnak Tutulumu

Tırnak tutulumu erişkinlerde %10-55, çocuklarda %7-13'tür (52). El tırnakları (%50), ayak tırnaklarından (%35) daha fazla tutulmaktadır. Artropatik psöriyazisli olgularda tırnak tutulum sıklığı %80'in üzerindedir. Tırnak tutulum şiddeti ile deri bulgularının şiddeti arasında ilişki yoktur. Ancak psöriyazisin süresi ile tırnak

tutulum insidansı arasında anlamlı ilişki vardır (53). Olguların %5'inden azında deri değişikliği olmaksızın sadece tırnak tutulumu olabilir veya sadece tırnak tutulumu ve artropatik psöriyazis birlikte bulunabilir. Tırnakta renk değişikliği, tırnak plağında kalınlaşma gibi minör defektlerin yanı sıra; onikodistrofi, tırnak plağının tam kaybı gibi ciddi belirtiler de görülebilir (52).

Pitting (yüksük tırnak), psöriyazisin en sık rastlanan ve genellikle ilk ortaya çıkan tırnak bulgusudur. Tırnaktaki zayıf parakeratotik odaklar dökülmekte ve yerlerinde çukurcuklar kalmaktadır. Diğer pitting nedenlerine göre psöriyazis tırnağındaki noktasal çöküntüler daha derin, çok sayıda ve farklı boyutlardadır. Tırnak yatağının tutulması sonucunda ise salmon renkli lekeler veya yağ damlası görünümü oluşabilir. Psöriyatik sürecin hiponişyumu tutması sonucu, tırnak plağının tırnak yatağından distal ve lateral olarak ayrılması ile onikoliz ortaya çıkar. Deskuame olamayan tırnak plağı altında hücre birikimi nedeniyle subungual hiperkeratoz görülebilir (52).

2.6.5. Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASI)

PASI, psöriyazisin şiddetini değerlendirmede objektif bir ölçek olup, vücut alanı tutulum yüzdesi, baş, gövde, üst ve alt ekstremitedeki lezyonlardaki eritem, indurasyon ve pullanma oranlarına göre hesaplanır. Vücut; baş, üst ekstremite, gövde ve alt ekstremite 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. Her bir bölgeden elde edilen sonuçlar toplanır. Toplam PASI skoru 0-72 arasındadır (54).

PASI hesaplama formülü:

Baş: 0,1 x A x (E+I+D)

Üst ekstremite: 0,2 x A x (E+I+D)

Gövde: 0,3 x A x (E+I+D)

Alt ekstremite: 0,4 x A x (E+I+D)

2.6.6. Tırnak Psöriyazis Şiddet İndeksi (NAPSI)

Psöriyaziste 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, subungual 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'dir. Toplam NAPSI skoru maksimum 160 olur (55).

2.7. Tanı

2.7.1. Klinik Muayene

Psöriyazis tanısı için çoğunlukla klinik bulgular yeterli olur. Eritemli zemin üzerine yerleşen sedef renkli skuamlı plaklardan oluşan tipik psöriyazis lezyonları, tanıyı koymak için oldukça karakteristiktir. Buna rağmen lezyonlar olağandışı yerleşimli ve atipik görünümlü olduklarında, tanıyı koymak zorlaşabilmektedir. Psöriyazis tanısını koymak için yardımcı olabilecek fenomenler bulunmaktadır (56).

2.7.1.1. Fenomenler

Psöriyazisli hastaların sağlam derilerinde travma sonucunda psöriyatik lezyonların ortaya çıkması izomorfik (Koebner) fenomen olarak tanımlanır. Travma ile psöriyatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre çeşitlilik göstermekle birlikte (3 gün- 2 yıl) genel olarak reaksiyon 10-20 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Travma sonrası psöriyazis lezyonlarının iyileşmesi ters Koebner fenomeni olarak tanımlanır ve Koebner negatif psöriyazis hastalarında gözlenir (57).

Mum lekesi fenomeninde psöriyazis olduğu şüphe edilen eritemli skuamlı plağın üstü künt bir bistüri ile kazınacak olursa, skuamlar kuru beyaz lameller halinde dökülür. Bu fenomen psöriyazise özgüdür. Psöriyazis plağında skuamların kaldırılmasından sonra kazımaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli

bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermisin dermal papillaları üzerindeki son tabakasıdır ve psöriyazis için patognomoniktir. Buna son zar fenomeni denir. Skuamlı plak kazınmaya devam edilirse skuamların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde dermal papilla uçlarının açılması ile kanama odakları görülür. Buna da Auspitz belirtisi denir. İyileşen psöriyazis plaklarının çevresinde gelişen milimetrik eritemsiz hipopigmente zon, Woronoff halkası olarak bilinir (57).

2.7.2. Histopatoloji

Erken dönemde, ilk olarak papiller dermisteki damarlarda genişleme ve konjesyon ortaya çıkar. Sonrasında stratum korneumda fokal alanlarda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositler yani parakeratoz görülür. Epidermiste lenfosit ekzositozu bulunur ve parakeratoz alanlarına nötrofil göçü başlar. Erken dönemde akantoz ve psöriyaziform akantoz belirgin değildir. Epidermis genellikle soluk olarak izlenir. Geç ve kronik dönemdeki lezyonlarda psöriyaziform akantoz ortaya çıkar. Uzamış olan retelerin alt uçlarının aynı bölgelere kadar uzanmasına düzenli akantoz denir. Akantozun düzenli olması psöriyazisin diğer hastalıklardan ayrımında önemli bir bulgudur. Akantoz ile birlikte bazal tabakada artmış mitotik aktivite de mevcuttur. Stratum korneumda parakeratoz daha da artmış ve bu alanlarda nötrofiller (Munro mikroabseleri) kümelenmiştir. Alttaki granüler tabaka incelmiş veya tamamen yok olmuştur. Ek olarak spinöz tabakada püstüller (Kogoj'un püstülleri) izlenebilir. Püstüler psöriyaziste de görülen bu püstüller, plak tipe göre daha büyüktür. Geç dönemde papiller dermisteki kapiller damarlarda dilatasyon ve konjesyon belirginleşir. Papiller ve üst retiküler dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. Guttat psöriyaziste izlenen histopatolojik bulgular, plak tip psöriyazisin akut döneminde görülen bulgular ile uyumludur (58).

2.7.3. Laboratuvar

Psöriyazis tanısında spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Çok yaygın lezyonlarda hızlanmış epitel proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psöriyazis ve eritrodermik püstüler psöriyaziste negatif nitrojen dengesi gözlenebilir.

Hastalığın aktivitesi veya yaygınlığına paralel olarak ESR ve CRP artmış olarak tespit edilebilir (17, 56).

2.8. Psöriyazise Eşlik Eden Hastalıklar

2.8.1. Psöriyatik Artrit

Psöriyazis hastalarında %5-25 oranında görülen kronik inflamatuvar bir artrittir. Genel popülasyonda prevelansı % 0,02-0,1 arasında değişmektedir. Başlangıç yaşı 35-55 yaş arası olup, her iki cinsiyet de eşit oranda etkilenmektedir. Hastaların yarısından fazlasında (%49-75) artritten yıllar önce psöriyazis başlamaktadır. %10-37 oranında artrit ve deri lezyonları eş zamanlı görülür. %6-18 oranında hastalarda artrit, deri lezyonlarından önce başlar. Olguların yaklaşık %80' inde tırnak tutulumu vardır. En sık distal interfalangial eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. HLA-B27 ilişkili seronegatif spondiloartropatiler grubunda sınıflanır. Moll ve Wright sınıflandırmasına göre asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip, artritis mutilans olmak üzere 5 klinik tipi tanımlanmıştır. Psöriyatik artritli (PsA) hastaların %70'inde, asimetrik oligoartiküler eklem tutulması bulunur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalangiyal ve ayakların metatarsofalangiyal eklemleri sıkça tutulur. PsA için sınıflandırma kriterleri (CASPAR) oluşturulmuştur. İnflamatuvar eklem değişikliğine (eklem, omurga veya enthesal) ek olarak psöriyazis bulgusu, psöriyatik tırnak distrofisi, negatif romatoid faktör, daktilit ve eklem çevrelerinde yeni kemik oluşumu kriterlerinden 3 veya 3'ten fazla bulunması PsA tanısını yüksek oranda destekler (59).

2.8.2. Obezite ve Metabolik Sendrom

Psöriyazisli hastalarda santral obezite, insülin direnci, lipid metabolizması bozuklukları ve HT bulgularından oluşan metabolik sendrom tablosunun prevalansı genel dermatoloji hastalarından daha yüksek tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada VKI' nin psöriyazis prevalansı ve şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir. VKI arttıkça psöriyazis riskinin arttığı öngörülmüş, mevcut psöriyazisi olanlarda ise VKI >25 olması kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca obez

psöriyazis hastalarının normal kilodaki hastalara göre sistemik tedavilere özellikle de biyolojik tedavilere daha az cevap verdiği ve sistemik tedaviye bağlı hiperlipidemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite gibi yan etkilerin bu hastalarda daha sık geliştiği gösterilmiştir (60). Psöriyazisli 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. Ayrıca adipoz dokudan salgılanan TNF-α ve IL-6, psöriyazisteki inflamasyonu arttırabilir. Son çalışmalarda adipoz dokunun, psöriyazis patogenezinde önemli rolü bulunan Th17 hücrelerinin indüksiyonuna yol açabileceği gösterilmiştir (61).

2.8.3. Dislipidemi

Dislipidemi (Total kolesterol > 240 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ≥ 160 mg/dl, trigliserid ≥ 200 mg/dl) şiddetli psöriyazis hastalarında daha sık görülmektedir. Statin grubu ilaçların, TNF-α ve IFN-γ gibi sitokinleri bloke ederek psöriyazis üzerinde antiinflamatuvar etkinlikleri olduğu gösterilmiştir (17).

2.8.4. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Psöriyazisli hastalarda artmış diyabet insidansı bulunmaktadır. Bu birlikteliğin ortak genetik yatkınlıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda insülin direnci ve glikoz intoleransı olduğu gösterilmiştir. Serum insülin düzeylerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psöriyazisli hastalarında daha yüksek olduğu ve hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği, sistemik tedavilerden sonra psöriyazisli hastalarda insülin direncinin azaldığı belirtilmiştir. Psöriyaziste artmış olan TNF-α düzeyleri, insülin reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek, insülin direncine neden olmaktadır (62).

2.8.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), genel popülasyona göre psöriyazisli hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir. Ayrıca NAYKH bulunan psöriyazis hastalarında, sadece NAYKH veya sadece psöriyazisi bulunanlara göre artmış karaciğer fibrozisi ve PsA riski saptanmıştır. NAYKH' nin psöriyazis

şiddetini karaciğerden salgılanan reaktif oksijen radikalleri, C-reaktif protein, IL-6 ve diğer proinflamatuar sitokinler aracılığı ile arttırdığı düşünülmektedir (63).

2.8.6. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Psöriyazisli hastalarda genel popülasyona göre HT prevelansı ve insidansı artmıştır. Psöriyaziste ve HT' de obezite, sigara içimi gibi risk faktörleri ortak olsa da bazı yayınlarda psöriyaziste, HT' nin bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir. Buna neden olarak psöriyazisli hastalarda artmış anjiotensin dönüştürücü enzim ve renin aktivitesi, deri lezyonlarında ve serumda yüksek endotelin-1 seviyesinin tespit edilmesi ve psöriyaziste artmış olan oksidatif stresin vazodilatatör fonksiyonları bozması gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (63).

2.8.7. Otoimmün Hastalıklar

Psöriyaziste Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi hastalıkların sıklığının, normal popülasyona göre 3,8 ile 7,5 kez arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarDA bu üç hastalığın birlikteliğinde 16. Kromozom suçlanmaktadır. Multiple skleroz, tip 1 DM, Graves hastalığı ve Çölyak hastalığı, psöriyazis ile birliktelik gösteren diğer hastalıklardır (17).

2.8.8. Psikiyatrik Hastalıklar

Psöriyazis, yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda anksiyete, depresyon, madde bağımlılığı, cinsel bozukluklar, yeme bozuklukları ve kişilik bozuklukları normal popülasyona göre artmıştır. Psöriyazis ile psikolojik stres ilişkisinin etyopatogenezi, periferik sinir sistemi yolakları, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı, sempatik-adrenal-medullar sistemi ve immün aracılı yolakları içerir. Ancak bu mekanizmalar hala araştırılmaktadır (64).

2.8.9. Kanser ve Lenfoma

İmmun disregülasyon nedeniyle psöriyazisli hastalarda lenfoproliferatif malignitelerde artış olabileceği konusunda görüşler mevcuttur. 2700 psöriyazis hastası ile yapılan bir çalışmada lenfoma riskinin, normal popülasyona göre üç kat

arttığı tespit edilmiştir. Kutanöz T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma psöriyazis ile daha sık birliktelik göstermektedir. Deri lenfomalarının aksine primer deri kanseri riskinde artış saptanmamıştır (17).

2.9. Tedavi

Tedavi seçiminde psöriyazisin yaygınlığı, süresi, tipi, daha önce uygulanan tedaviler, hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, sosyoekonomik durumu, psişik durumu, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Uygulanacak tedavinin etkin ve güvenilir olması, hastanın bu tedaviye uyum göstermesi önemlidir (2). Psöriyaziste kür sağlayan herhangi bir tedavi olmadığı için amaç, tedavi ile remisyon sağlamak ve hastalığın, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilmektir (65).

2.9.1. Topikal Tedaviler

2.9.1.1. Nemlendiriciler

Yaygın olarak önerilmekle birlikte etkinlikleri tartışmalıdır. Emolyent kremler ile birlikte topikal kortikosteroidlerin kombine kullanımı, daha az kortikosteroid kullanımını sağlar. Banyo sonrası ve günlük deri bakımında petrolatum bazlı nemlendiricilerin psöriyazis hastalarında kullanımı önerilebilir (66).

2.9.1.2. Keratolitikler

Keratolitik ajanlar, psöriyazis lezyonlarının skuamlarını gidermede ve bu yolla diğer topikal ilaçların penetrasyonunu arttırmada etkilidirler. Salisilik asit çok eskiden beri psöriyazis tedavisinde kullanılan keratolitik ajandır. Genellikle %3-10' luk konsantrasyonlarda kullanılır. Avuç içi ve ayak tabanında daha yüksek (%15 gibi) konsantrasyonlar tercih edilebilir. Yüksek konsantrasyonlarda irritasyon görülebilir (65). Hepatik ve renal yetmezliği olanlarda, vücut yüzey alanı %20' nin üzerinde olanlarda ve sistemik salisilat kullananlarda toksisite riski vardır (67).

Üre, psöriyazis tedavisinde keratolitik etkisinden yararlanılan bir diğer ajandır. %2, %4 ve %10 konsantrasyonlarında nemlendirici losyon, emülsiyon ve krem formunda bulunan preparatları vardır. %20-40 üre içeren preparatlar ise avuç içi,

ayak tabanı gibi bölgelerde ve tırnak psöriyazisi tedavisinde kullanılabilir. Üre, topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında topikal kortikosteroidlerin lezyonlu deriye penetrasyonunu arttırır (65).

2.9.1.3. Kortikosteroidler

Lokalize ve hafif şiddetli psöriyaziste ilk ve en sık kullanılan tedavidir. Süperpotent ve potent (sınıf 1 ve 2) kortikosteroidler topikal monoterapide kullanılırlar. Yüz ve kıvrım bölgelerinde ise daha düşük potentli (sınıf 3) kortikosteroidler tercih edilmektedir. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, antiproliferatif, vazokonstrüktif ve immunsupresif etkileri bulunur. Kısa süreli kullanımda topikal steroidler güvenli ilaçlardır. Ancak uzun süreli kullanımda atrofi, akneiform döküntüler, hipertrikoz, telenjektazi, stria oluşumu, hipopigmentasyon ve taşiflaksi gibi yan etkiler gelişebilir. Çok nadiren güçlü veya çok güçlü potensteki 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 de görülebilir (65, 66).

2.9.1.4. D Vitamini Analogları

Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol, topikal kortikosteroidlerle birlikte hafif-orta şiddetli psöriyazis tedavisinde kullanılan ilk seçeneklerden biridir. D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe ederler. Ayrıca T hücreleri, LH ve monositler üzerinde immünmodülatör etkiye sahiptir. Günde 2 kez kullanılır. En iyi etki 6-8 hafta sonra görülür. Lezyonel ve perilezyonel irritasyon, yanma hissi ve kaşıntı en sık yan etkiler olup, tedavinin devamında giderek azalır. Hastaların yaklaşık %20' sinde görülen bu yan etkiler ancak %5' inde tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeydedir. Hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır (65, 66).

2.9.1.5. Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal takrolimus, aktive T hücrelerinde sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu inhibe ederek IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IFN-γ ve TNF-α gibi sitokinlerin üretimini azaltır. Topikal pimekrolimus, makrofilin-12' ye bağlanarak kalsiyum bağımlı fosfataz enzim inhibisyonu ile hem Th1 (IL-2, IFN-γ) hem Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) tipindeki sitokin üretimini baskılar (65). Klasik tip psöriyaziste etkinlikleri düşüktür. Atrofi oluşturma yan etkileri bulunmadığından yüz ve intertrijinöz bölgelerdeki lezyonlarda, uzun süreli tedavide tercih edilirler. En sık yan etkileri takrolimusla daha fazla görülen uygulama yerinde kaşıntı ve yanma hissidir (66).

2.9.1.6. Tazaroten

Topikal bir retinoid olan tazaroten, keratinosit farklılaşmasını normale çevirir, hiperproliferasyonu sınırlar ve inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltır. Günde bir kez kullanılması önerilmektedir. En sık yan etkisi lokal irritasyondur (67).

2.9.1.7. Antralin

Kserobinden üretilmiştir. DNA sentezini bozar, mitokondride serbest radikaller oluşturur. Böylece epidermal gelişimi durdurarak psöriyazisteki hiperproliferasyonu önler. Oldukça irrite edici bir ajandır (68).

2.9.1.8. Kömür Katranı

Psöriyazis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir. Antiinflamatuvar, antibakteriyel, antipruritik ve antimitotik etkilere sahiptir. İrritan etkisinden ve kötü kokusu ve boyayıcı özelliğinden dolayı kullanımı azalmıştır. Ultraviyole B ile birlikte kullanımı Goeckerman tekniği olarak bilinir (65).

2.9.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi

Ultraviyole (UV) radyasyonu veren floresan lambalar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemidir. Psöriyazis tedavisinde kullanılan dalga boyları arasında UVB (290-320 nm) ve UVA (320-400 nm) ışınları bulunmaktadır. 313 nm dalga boyu psöriyazisi en iyi tedavi eden dalga boyudur. UVB spektrumu içinde bulunan 311-

313 nm' lik bu alan darband UVB olarak isimlendirilmiştir. UVA en uzun, bu nedenle en etkisiz dalga boylarını içerir. Tedavi etkinliğini arttırmak için sistemik veya topikal psoralen ile kullanımı fotokemoterapi (PUVA) olarak adlandırılır (69).

Nükloetidler tarafından UVB absorbsiyonu sonrası, deoksiribo nükleik asit (DNA) foto ürünleri oluşur. Bu foto ürünler hücre siklusunun ilerlemesini durdururlar. UVB' nin lezyonlarda IL-12, IL-18 ve IL-23 salınımını azaltığı, IL-23/IL-17 yolağını baskıladığı, IFN-γ üretimini ve NK hücre aktivitesini azaltığı, T hücre apopitozunu indüklediği saptanmıştır (17).

PUVA' da etki psoralen molekülünün DNA çift sarmalı arasına girerek DNA ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Ortaya çıkan siklobütan foto ürünlerin, psoralen-DNA ile çapraz bağ oluşturması, DNA transkripsiyonunu engeller ve hücre siklusunu durdurur (17).

Fotokemoterapiye bağlı akut yan etkiler eritem, kuruluk, kaşıntı, yanma, batma, herpes simpleks enfeksiyonu aktivasyonu, bulantı, kusmadır. Uzun dönemde fotoyaşlanma, fotokarsinogenez yan etkileri bildirilmiştir. PUVA tedavisi uygulanan hastalarda seans sayısı 250 ve kümülatif doz 1000 J/cm^2' yi aştığında skuamöz hücreli kanser (SCC) ve malign melanom gelişme riski artmaktadır. UVB' de bu risk daha düşüktür (70).

2.9.3. Sık Kullanılan Sistemik Tedaviler

2.9.3.1. Asitretin

Etkisini keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak ve T lenfosit yanıtlarını düzenleyerek gösterir. Antianjiyogenik ve antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Plak ve guttat psöriyaziste yavaş etkilidir ve düşük dozlarda alındığında PUVA, UVB ile iyi tolere edilir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalar kronik plak tip psöriyazis tedavisinde asitretinin tek başına etkili olabileceğini göstermiştir (71). 0,3-0,5 mg/kg/gün dozunda tedaviye başlanır. Maksimum doz 1 mg/kg/gün' dür. En sık karşılaşılan yan etkileri; keilitis, konjonktivit, deri kuruluğu, saç dökülmesi, serum lipitlerinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme şeklindedir. Teratojenik olduğundan gebelerde kullanımı kontrendikedir (17).

2.9.3.2. Metotreksat

Psöriyazisin sistemik tedavisinde uzun süredir kullanılan ve hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır. Yapı olarak folik asite benzeyen, kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, hücre siklusunda sentez fazına spesifik bir antimetabolit ajandır. Haftada ortalama doz 10-15 mg' dır. Klinik yanıta göre 2,5 mg' lık dozlar halinde arttırılarak en fazla 25-50 mg/hafta' ya kadar çıkılabilir. Klinik iyileşme başladıktan sonra, 4 haftalık aralarla 2,5 mg azaltılır. Karaciğer hastalığı olanlarda, alkoliklerde, gebelerde, laktasyon döneminde, immune suprese hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanımı kontrendikedir. Yaşamı tehdit edebilecek düzeyde kemik iliği toksisitesi gelişebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, penisilin, probenesid ve sülfanamidler, metotreksatın renal klirensini azaltarak, ilacın kandaki düzeyini toksik seviyeye çıkarabilirler (72).

Karaciğer fonksiyon testleri normal olanlarda kümülatif metotreksat dozu 1-1.5 gr olduğunda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı öyküsü varsa tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılır ve tedavinin 2-4. ayında, daha sonra da kümülatif doz 1.5gr-3gr-4gr' a ulaştığında biyopsi tekrarlanır. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve %2 morbiditesi olan bir işlemdir. Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda prokollagen III propeptit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler mevcuttur (73).

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, iştahsızlık ve ülseratif stomatittir. Hepatotoksisite, akciğer fibrozu, lenfoma, kemik iliği baskılanmasına bağlı lökopeni, anemi, trombositopeni ve makrositik anemi ciddi yan etkileridir (73).

2.9.3.3. Siklosporin

Siklosporin, sitoplazmik reseptörü siklofiline bağlandıktan sonra kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Böylece T hücrelerinin aktivasyonunu baskılayarak, T hücrelerinin IL-2 ve IFN-γ gibi sitokinleri üretmesini inhibe eder. Kronik plak tip psöriyazis, eritrodermik psöriyazis, generalize püstüler psöriyaziste etkilidir. Başlangıç dozu 2-5 mg/kg/gün olup bu doz ikiye bölünerek verilir. En önemli yan

etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Nefrotoksisite süre ve doz bağımlıdır. Ayrıca hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipertrikoz, parestezi görülebilir. Kolesterol, trigliserit, bilirubin ve ürik asit seviyelerinde artışa neden olabilir. Daha önce PUVA ve metotreksat tedavisi alan hastalarda kullanımı sonucunda skuamöz hücreli karsinom gelişme riski artmıştır (72).

2.9.4. Biyolojik Ajanlar

Canlı hücrelerden rekombinant biyoteknoloji ile elde edilen proteinlerdir. Sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya tolere edemeyen, sistemik tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli plak psöriyazis, stabil olmayan psöriyazis ve PsA hastalarında kullanılır. Pahalı olmaları, tedavi sırasında enfeksiyon riskinin bulunması, immunsupresif özellikleri dezavantajlarıdır (74).

2.9.4.1. Alefasept

FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından psöriyazis tedavisinde onay alan ilk biyolojik ajandır. T hücrelerinde eksprese edilen CD2' yi bağlayan, lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen (LFA)-3 ile insan IgG' sinin Fc kısmı ile oluşturulmuş dimerik füzyon proteinidir. Haftada 15 mg intramuskuler enjeksiyonlar şeklinde 12 hafta boyunca kullanılır (75).

2.9.4.2. Efalizumab

Efaluzimab, LFA-1' in α subüniti olan CD11a' ya karşı geliştirilmiş humanize monoklonal 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 T hücrelerinin dokulara geçişi inhibe olur. İlk dozu 0,7 mg/kg olmak üzere haftada 1 kez 1 mg/kg subkutan yoldan uygulanır (76).

2.9.4.3. TNF-α İnhibitörleri

Etanersept; TNF-α' yı bağlayarak nötralize eden insan TNF reseptör füzyon proteinidir. Çözünür ve membrana bağlı TNF-α' ya bağlanır. Tedavi şeması ilk 12 hafta, haftada 2 kez 50 mg subkutan ve takiben 50 mg/hafta' dır. İlk 12 haftada PASI

50 düzeyine ulaşmayan hastalarda tedavi kesilmelidir (77).

Adalimumab; ilk saf insan anti TNF-α immunglobulin (Ig) G1 tipi monoklonal antikorudur. Hem çözünür, hem de membrana bağlı TNF-α' nın reseptörüne bağlanmasını bloke eder. 80 mg subkutan olan yükleme dozunun ardından bir hafta sonra 40 mg ve daha sonra 15 günde bir kez 40 mg subkutan uygulama yoluyla kullanılır (77).

İnfliksimab; sabit bölgesi insan kaynaklı, değişken bölgesi fare kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Hem çözünür, hem de transmembran TNF-α moleküllerine bağlanır. 0., 2. ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır (17, 77).

Sertolizumab; insan monoklonal antikorunun, Fab parçasının polietilen glikol ile birleşimiyle elde edilen rekombinant anti-TNF-α ajanıdır. Doza bağlı olarak membrana bağlı ve çözünür TNF-α' yı inhibe eder. PsA ve ankilozan spondilit tedavilerinde kullanımı bulunan sertolizumab, 2018 yılında orta ve şiddetli plak tip psöriyazis tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Türkiye' de henüz psöriyazis tedavisi için onaylı değildir. Psöriyazis için önerilen mevcut doz her biri 200 mg' lık iki subkutan enjeksiyon şeklinde haftada 400 mg' dır. 90 kg'ın altındaki hastalarda başlangıçta, 2. ve 4. haftalarda uygulanan 400 mg' lık indüksiyon dozlarının ardından haftada 200 mg şeklinde tedaviye devam edilebilir (78).

2.9.4.4. IL-12 / IL-23 İnhibitörleri

Ustekinumab; IL-23 ve IL-12 arasında paylaşılan p40 alt birimini bağlayan insan IgG1 tipi monoklonal antikordur. 100 kg altı hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak uygulanır (79, 80).

2.9.4.5. Seçici IL-23 İnhibitörleri

Guselkumab, IL-23' ün p19 alt birimini bağlayarak işlev gören bir monoklonal antikordur. Piyasadaki ilk seçici IL-23 inhibitörüdür ve psöriyaziste yetişkinlerde kullanılmak üzere Temmuz 2017' de FDA onayı almıştır. Başlangıç dozu 0. ve 4. haftalarda 100 mg' dır ve bunu takiben her 8 haftada bir 100 mg subkutan yolla uygulanır (79, 80).

Tildrakizumab, IL-23' ün p19 alt birimini hedefleyen bir IgG insanlaştırılmış antikorudur. 2018 yılında, orta ve şiddetli plak tip psöriyazis tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. 0 ve 4. haftalardaki subkutan enjeksiyonlardan sonra 12 haftada bir uygulanır (80).

2.9.4.6. IL-17 İnhibitörleri

Sekukinumab; IL-17A' yı selektif olarak inhibe eden insan IgG1 monoklonal antikorudur. Orta ve şiddetli psöriyazis tedavisinde ilk IL-17 antikoru olarak onaylanmıştır. Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg olup, başlangıç dozları haftada bir kez, 5 kez uygulandıktan sonra tedaviye aylık dozlarla devam edilir. Her 300 mg doz, 150 mg' lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir (81).

İksekizumab; IL-17A' yı selektif olarak inhibe eden insan IgG4 monoklonal antikorudur. Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Psöriyaziste önerilen doz, 160 mg yükleme dozunun ardından, 3 ay süreyle 2 haftada bir kez uygulanan 80 mg indüksiyon dozu ve aylık 80 mg' lık idame dozudur (80).

Brodalumab; IL-17A reseptörüne karşı geliştirilmiş ilk monoklonal antikordur. IL-17A, IL-17F ve diğer IL-17 izoformlarının aktivasyonunu engeller. Psöriyaziste önerilen doz haftada bir kez 3 hafta boyunca 210 mg, ardından 2 haftada bir kez 210 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir (82).

2.9.5. Diğer Sistemik Tedaviler

Azatiopürin, hidroksiüre, leflunomid, mikofenolat mofetil, sulfasalazin, takrolimus, tioguanin gibi sistemik ajanlar psöriyazis tedavisinde kullanılabilir. Fakat bu tedaviler ile ilgili yeterli sayıda çalışma olmaması ve tedavilerin yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (17).

2.10. Tek Nükleotid Gen Polimorfizmleri

Genomdaki DNA dizilerinin bir kısmı, yaşam için çok önemli olduklarından evrimsel süreç boyunca sürekli korunmaktadır. DNA' nın bir kısmında ise kısıtlı değişiklikler oluşabilmektedir. Bu tip değişikliklerin oluştuğu DNA bölümleri polimorfik, o kısımdaki DNA dizisi ise polimorfizm olarak adlandırılır.

Polimorfizmler, popülasyonda %1' den daha sık görülen, tür içinde değişiklikler oluşmasını sağlayan genetik farklılıklardır. Çoğu polimorfizm, değişmiş gen ürünlerinin tanınmasıyla saptanır. Farklı popülasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilmektedir (83).

Polimorfizmler, herhangi bir hastalık ya da bozuklukla doğrudan ilişkili olmayıp, sıklıkla protein kodlamayan DNA dizilerinde yer alırlar. Birçok polimorfizm klinik özellik ortaya çıkarmaz. Polimorfizmlerin pek çoğunun hücre fonksiyonları üzerine direkt etkisi yoktur, ancak kişilerin bir hastalığa yatkınlığını ya da ilaçlara verdiği cevabı etkileyebilmektedir (83). Genetik polimorfizmler, bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkların belirlenmesini sağlar. Bazı gen polimorfizmleri (alleller) bir hastalık riskini arttırırken, bazıları azaltabilmekte (koruyucu allel), bazı polimorfik alleller ise yalnızca çevresel faktörlerin varlığında hastalık riskini etkileyebilmektedir (84).

3. MATERYAL ve METOD

"Psöriyazis tanılı hastalarda, serum IL-23R gen polimorfizmlerinin ve serum IL-23 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması" isimli tez çalışmamız için, çalışmaya başlamadan önce 27.12.17 tarihli ve 187 sayılı karar ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığı' ndan onay alınmıştır. Çalışmaya Aralık 2017- Ağustos 2018 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak psöriyazis tanısı konulan 18 yaş üstü 67 hasta ve 18 yaş üstü 67 kontrol dahil edildi. Hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığı bilgilendirilmiş gönüllü olur belgesi imzalatıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 5109-TU1-2017 proje numarası ile desteklenen çalışmamızın laboratuvar parametrelerinin ölçümü, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Grubunun Özellikleri

18 yaş üzeri, klinik ve/veya histopatolojik olarak psöriyazis tanısı almış, son 3 aydır psöriyazise yönelik sistemik tedavi (sistemik retinoid, sistemik steroid, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan ve fototerapi), son 1 aydır psöriyazise yönelik topikal tedavi ve son 1 hafta içinde nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı olmayan, psöriyazis dışında inflamatuvar hastalığı bulunmayan (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, bağ dokusu hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, tip 1 ve 2 diyabet, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, malignite, akut veya kronik enfeksiyon) 67 hasta çalışmaya alındı. Hastalık başlangıç yaşı (erken başlangıç: ≤40 yaş, geç başlangıç: >40 yaş) ve süresi, aile öyküsü, mevcut ve geçirilmiş sistemik hastalıklar, eklem ağrısı varlığı, tırnak değişiklikleri, sigara, alkol ve ilaç kullanımı sorgulandı. Hastalığın şiddeti deri muayenesi ile hesaplanan PASI (Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi) skoruyla (PASİ <10 olanlar hafif, PASI ≥10 olanlar orta-şiddetli psöriyazis) değerlendirildi. Sigara ve alkol kullanımı bulunanlar, emzirenler ve gebeler, gönüllü olur formunu onaylamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kontrol Grubunun Özellikleri

Kronik inflamatuar deri hastalıkları dışında herhangi bir şikayet ile deri ve zührevi hastalıkları polikliniğine başvuran, 18 yaş üzeri, kendisinde ve ailesinde psöriyazis hastalığı olmayan, bilinen hiçbir hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan 67 kişi kontrol grubuna dahil edildi. Sigara ve alkol kullanımı bulunanlar, emzirenler ve gebeler, gönüllü olur formunu onaylamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

En az 8 saatlik açlık sonrası hasta ve kontrol grubundan periferik venöz kan örnekleri alındı. Serum IL-23 düzeylerinin ölçümü, enzim bağlı immünosorbent deneyi yöntemiyle (ELISA) biyokimya laboratuvarında; serum IL-23R gen tek nükleotit polimorfizmlerinin (rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152) belirlenmesi eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile

tıbbi genetik laboratuvarında gerçekleştirildi. Ayrıca alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipit profili, hsCRP ve ESR düzeyleri de incelendi.

3.4. Serum IL-23 Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Çalışılması

3.4.1. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındıktan sonra 3000 rpm' de 10 dk santrifüj edilerek bu örneklerden serum kısmı elde edildi. Daha sonra numuneler eppendorf tüplerine üç porsiyon şeklinde ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

3.4.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Derin dondurucu : Kirsch Bosch -80°C (Almanya)
2. Santrifüj cihazı : Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Almanya)
3. Santrifüj cihazı : Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)
4. Otomatik pipetler: Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)
5. ELISA plate yıkayıcı: Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı (Amerika Birleşik Devletleri)
6. ELISA okuyucu: Rayto RT-6000 Microplate Reader (Çin)
7. Vorteks cihazı : Nüve NM 100 (Türkiye)

3.4.3. Kullanılan Reaktif Malzemeleri

1. Sunred Human (IL-23) ELISA Kiti (Çin)

3.4.4. IL-23 Çalışma Prensibi:

IL-23 seviyesinin kantitatif ölçümü ELISA yöntemi ile ticari kit (Shanghai Sunred Biological Technology Co, Ltd, Shanghai, China) kullanılarak yapıldı.

Kit 6 nokta kalibratör içermekteydi (6 pg/ml, 12 pg/ml, 24 pg/ml, 48 pg/ml, 96 pg/ml, 192 pg/ml) ve tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara

karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı.

3.5. Genomik DNA İzolasyonu

3.5.1. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun 4 cc' lik venöz kan örnekleri EDTA' lı tüplere alındı. Alınan kanlar DNA izolasyonu yapılana kadar +4^{o}C' de muhafaza edildi. DNA izolasyonundan sonra ise -80^{o}C' de saklandı. DNA izolasyonu ticari kit (RTA) kullanılarak yapıldı.

3.5.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Materyaller

- % 96-100 Etanol
- RTA kiti
  - Proteinaz K
  - Solüsyon W1
  - Solüsyon W2
  - Elüsyon Tamponu
- Kompetitif Allel Spesifik PZR (KASP) Master Karışım (LGC-KASP V4.0 2x Master karışım) içeriği:
  - (FAM ve HEX boyaları, Süksinimid ester (ROX) pasif referans boya, Taq polimeraz ve serbest nükleotidler, MgCl2).
- KASP Analizi Karışımı (LGC)

3.5.3. Çalışmada Kullanılan Ekipman ve Aletler

- Santrifüj …….....(Thermo).
- Mikropipet (10-100 µl ve 100-1000)…….(Thermo)
- Mikropipet uçları (100 µl ve 1000 µl)…….....(Thermo)
- Kan DNA İzolasyon Kit….....(RTA)
  - Elüsyon tüpü (1,7 ml)
  - Toplama tüpü

  - Spin Kolonları
- Hot plate….....(Thermo)
- Vorteks….....(Nüve)
- Eldivenler….....…(Beybi)
- Parafilm
- Kullanılan KASP Alet ve ekipmanı
  - FRET (floresan rezonans enerji transferi) özellikli plaka okuyucu (BMG Omega Plate reader)
  - Kuyucuk kapları kuyucuklarını kaplama cihazı (K-SEAL yarı otomatik sıcaklıkla kaplama)
  - Termal döngüleyici (Thermo simpliamp)
  - PZR mikrotitre plaka (mikrotitrasyon) (Pro384)
  - Optik plaka kaplaması (kaplama)

3.5.4. DNA İzolasyonu

1. 5 ml' lik bir santrifüj tüpünün dibine 20 µl Proteinaz K eklendi ve üzerine 200 µl örnek eklendi. Donmuş kan örneği, 37 ^{0}C' deki su banyosunda çözdürüldü.
2. 200 µl Solusyon B eklendi ve 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
3. Kısa santrifüjden sonra her 3 dk da bir karıştırılarak 65 ^{0}C' de 15 dakika inkübe edildi.
4. 260 µl etanol (%96-100) eklenip, 20 saniye vurum-vortex yapılarak karıştırıldı.
5. Kısa santrifüjden sonra karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
6. 5.000 × g' de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren alttaki tüp atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
7. 700 µl Solüsyon W1 eklendi. 5.000 × g' de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
8. 700 µl Solüsyon W2 eklendi. 16.000 × g' de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.

9. 16.000 × g' de 3 dakika santrifüj yapıldı.
10. Spin kolon, steril 1,5 ml' lik bir mikrosantrifüj tüpüne transfer edildi.
11. 200 µl 70 ^{0}C' ye ısıtılmış Solüsyon E eklendi, kolonun kapağı kapatıldı ve oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi.
12. 5.000 × g' de 1 dakika santrifüj yapıldı.
13. 16.000 × g' de 30 saniye daha santrifüj yapıldı.
14. Spin kolon atıldı, böylece mikrosantrifüj tüpünün içindeki elüsyon tamponunda genomik DNA elde edilmiş oldu.

3.6. KASP Genotipleme Reaksiyonu

3.6.1 KASP Genotipleme Analizi

Kompetitif Allel Spesifik PZR (KASP) teknolojisi, çift boyama kullanılan genotipleme tekniğidir. KASP' de, iki allele özgü ileri primerlerin, bir geri primerin ve bir ortak primerin kullanımı temel alınmıştır. KASP, "floresan işaretli allel spesifik PZR" yöntemine dayanan bir sistemdir.

KASP sisteminde, tüm etiketler (floresan boyalar) PZR' de bulunan reaktif karışımdaki kimyasalların yanına bir taşıyıcı ile yerleştirilir. Böylece, işaretli prob hazırlama zorunluluğu ortadan kalkmış olur. Bu şekilde, tek bir reaktif karışım, tüm değişiklikler için kullanılabilir.

KASP genotipleme reaksiyonu aşağıdaki üç unsurdan oluşur:

- DNA örneği.
- KASP Analizi karışımı (hedefe özgü primerler dahil olmak üzere).
- KASP Master karışım.

3.6.2. KASP Reaksiyon Bileşenleri

KASP Analizi karışımı

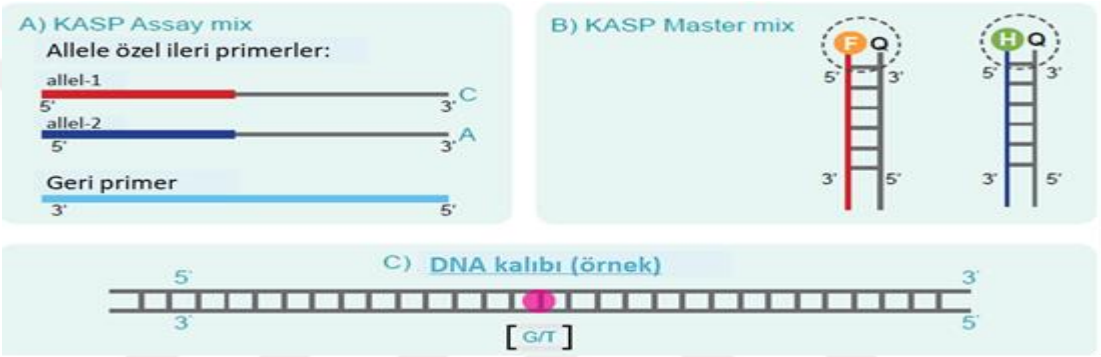
Karışımda iki ileri allele özgü primer ve bir geri primer bulunur. İki evrensel FRET' den biriyle eşleşen ek bir kuyruk sekansı, ileri primerler içerisine konulur. KASP Master karışımı da aynı sisteme sahiptir.

KASP Master Karışım

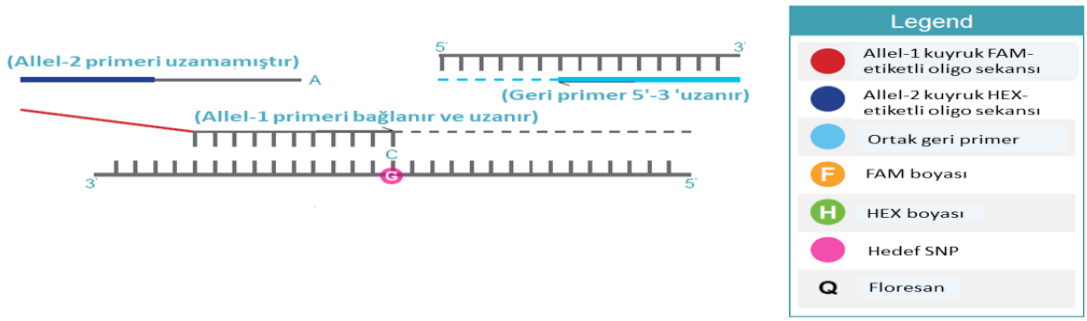
Master karışımı, optimum tampon çözeltisinde iki evrensel FRET kaseti (FAM ve HEX), süksinimid ester (ROX) pasif referans boyası, kuyruk polimeraz, serbest nükleotidler ve MgCl2' yi içerir ve 2x konsantrasyonunda temin edilir.

3.6.3. KASP Kimyasının Mekanizması

KASP üç bileşeni kullanır: Test DNA' sı ve ilgili SNP' nin kombinasyonu ve iki farklı allele özgü ileri primer ile spesifik kuyruk sekansları içeren KASP analiz karışımı; ileri primer içeren KASP analiz karışımı; optimize edilmiş tampon çözeltisi içinde FRET kaset pozitif Taq polimeraz içeren KASP master karışımı.



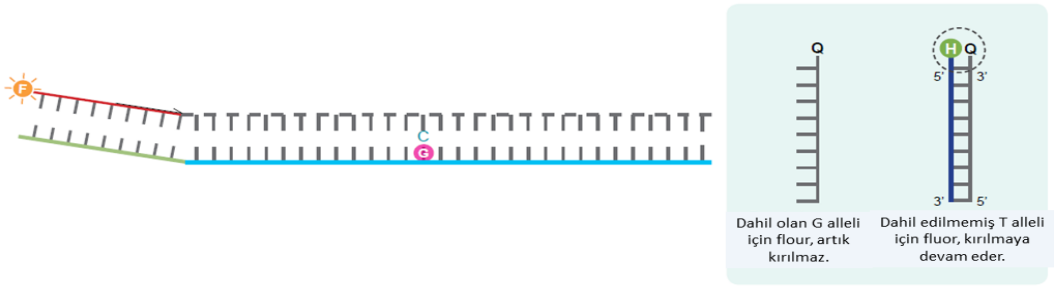
Şekil 3.1. Analiz bileşenleri (Genomics, 2013)



Şekil 3.2. Denatürasyon kalıbı ve bağlayıcı bileşenler - PZR 1. tur. PZR' nin ilk turunda allele özgü primerlerden biri hedef SNP ile eşleşir ve hedef bölgeyi ortak geri primer ile çoğaltır (Genomics, 2013).



Şekil 3.3. Üretilen kuyruğa özgü kuyruk sekansının komplementi - PZR 2. tur. Geri primer allel-1 kuyruğuna bağlanır, uzatır ve tamamlayıcı bir kopyasını oluşturur (Genomics, 2013).



Şekil 3.4. Sinyal oluşumu - PZR 3. tur. FAM etiketli oligo, yeni tamamlayıcı kuyruk sekansına bağlanır ve artık kırılmaz. PZR' nin sonraki turlarında, allele özgü kuyruk seviyeleri artar. FRET kasetinin flor etiketli kısmı (Genomics, 2013).

3.6.4. KASP Genotipleme

1. DNA örnekleri bir pipet kullanılarak 96 kuyucuklu plaka içine dağıtıldı. Her plakaya kalıp olmayan kontrol (NTC) eklendi.
2. KASP genotipleme karışımının 96 kuyucuklu plakaya hazırlanması için gerekli reaktif hacimleri ayrıntılı olarak Tablo 1.1' de verilmiştir. Tüm reaktifler kullanımdan önce hafifçe vortekslendi. Gerçekleştirilecek reaksiyonların sayısı ve olası bir ölü hacim için yeterli genotipleme karışımı hazırlandı.

Tablo 1.1. KASP genotipleme reaksiyonları için reaktif hacimleri

	96 kuyucuklu plaka (kuyucuk başına µl)
DNA	5
KASP Master karışımı	10
KASP Primer karışımı	0,1375
Distile Su	4,8625
Total Reaksiyon Hacmi	20

3. Gerekli miktardaki genotipleme karışımı, reaksiyon plakasındaki her DNA örneğine bir pipet ile eklendi. 96 kuyucuklu plaka için, örnek başına 5 µl genotipleme karışımı hazırlandı.
4. Kuyucuklu plaka kuyucukları kaplama cihazı ile kapatıldı ve ≥550 x g' de santrifüj edildi.

Plaka, PZR için termal döngüleyici içine yerleştirildi. Tablo 1.2' deki PZR protokolü kullanıldı.

Tablo 1.2. KASP genotipleme reaksiyonlarının termal döngü koşulları.

Sıcaklık	Süre	Döngü başına adım sayısı
94 ^{0}C	15 dakika	X1 defa
94 ^{0}C	20 saniye	X10 defa
61 ^{0}C	60 saniye	
94 ^{0}C	20 saniye	X26 defa
0 ^{0}C	60 saniye	X1 defa

Termal döngünün tamamlanmasından sonra, reaksiyon plakları, BMG Omega F cihazı ile 40°C' de okundu.

Veri analizinde, grafik elde etmek için veriler SNPviewer (LGC) (www.lgcgroup.com/software) yazılım paketine aktarıldı. Verilerin grafiği çizildi ve genotip sekansları analiz edildi. Grafiklerdeki noktalarda vakaların genotipleri yabanıl tip, FAM boya ve mavi renk olarak gösterildi. SNP = HEX boya, kırmızı renk olarak gösterildi. Heterozigot bireyler her iki boya ve yeşil renk olarak gösterildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Vaka ve kontrol gruplarının genotip dağılımı, Hardy-Weinberg dengesinin (HWE) öngördüğü değerlerle ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± SS (Standart Sapma) olarak ifade edildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak tanımlandı. Vaka ve kontrol grupları arasındaki allelik ve genotipik frekansların farklılıkları, Pearson' ın ki-kare testi ile değerlendirildi. Demografik ve klinik verilerin karşılaştırılmasında T testi ve Mann-Whitney U testi, nonparametrik özelliklerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizleri değerlendirmek için SPSS 18.0 yazılımı (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğinde psöriyazis tanısı almış, yaşları 18 ile 69 arasında olan 67 hasta ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 18 yaş üzeri 67 kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen psöriyazis hastalarının 37' si (%55,2) erkek; 30' u (%44,8) kadın, kontrol grubunun 36' sı (%53,7) kadın, 31' i (%46,3) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 40,55±14,83 (18-73) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 36,00±13,07 (20-70) olarak hesaplanmış olup hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Ortalama ESR değeri hasta grubunda 23,76±2,17; kontrol grubunda 11,34±1,17 olarak bulundu. HsCRP düzeylerinin ortalaması hasta grupta 5,69±1,41 iken, kontrol grubunda 1,91±0,14 olarak hesaplandı. Serum IL-23 düzeyleri ortalaması hasta grubunda 42,62±5,96, kontrol grubunda 75,76±13,24 idi. Psöriyazis hastalarında, ortalama ESR ve hsCRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek iken (Sırasıyla p=0,000 ve p=0,009), hasta grubunda serum IL-23 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,024). Hasta grubunda, hastalığın ortalama başlangıç yaşı 31,72±1,94, hastalık süresi 8,90±0,93 yıl olarak hesaplandı. Hastalık şiddetini gösteren PASI skoru ise 10,49±1,34 bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Psöriyazis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

	Psöriyazis (n:67)	Kontrol (n:67)	p*
Erkek/Kadın, n	37/30	31/36	
Yaş, ortalama±ss	40,55±14,83	36,00±13,07	0.062*
Sedimentasyon, ortalama±ss	23,76±2,17	11,34±1,17	0.000*
hsCRP, ortalama±ss	5,69±1,41	1,91±0,14	0.009*
Başlama yaşı, ortalama±ss	31,72±1,94	-	
Hastalık süresi, yıl, ortalama±ss	8,90±0,93	-	
PASI, ortalama±ss	10,49±1,34	-	
IL-23, ortalama±ss	42,62±5,96	75,76±13,24	0.024*

* Bağımsız gruplarda t testi

4.2. Psöriyazis Hastalarındaki Diğer Klinik Bulgular

Psöriyazis grubunda 50 kişi (%74,7) erken başlangıç yaşına (Tip 1 <40 yaş), 17 kişi (%25,3) geç başlangıç yaşına (Tip 2 ≥40 yaş) sahipti. Hasta grubunda hastalık şiddeti hafif düzeyde olan (PASI <10) 44 kişi (%65,7), orta ve şiddetli düzeyde olan (PASI ≥10) 23 kişi (%34,3) vardı. 53 hastada (%79,1) tırnak değişikliği bulunmazken, 14 hastada (%20,9) subungual hiperkeratoz, onikoliz, pitting, yağ

damlası görünümü gibi tırnak değişiklikleri mevcuttu. Hastaların 24' ünde (%35.8) eklem ağrısı varken, 43' ünde (%64,2) eklem ağrısı yoktu. On hastada hiperkolesterolemi, 3 hastada hafif derecede AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) yüksekliği, 4 hastada hiperglisemi, 1 hastada açlık glikoz intoleransı tespit edildi. 1 hastada da psöriyazise eşlik eden PsA bulunmaktaydı Ailesinde psöriyazis öyküsü olan hasta sayısı 21 (%31,3), aile öyküsü olmayan hasta sayısı 46 (%68,7) idi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Psöriyazis hastalarındaki klinik bulgular

Hastalığın başlama yaşı	Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş)	50 (%74,7)
	Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)	17 (%25,3)
PASI skoru	Hafif (PASI <10)	44 (%65,7)
	Orta-Şiddetli (PASI ≥10)	23 (%34,3)
Tırnak Tutulumu	Var	14 (%20,9)
	Yok	53 (%79,1)
Artralji	Var	24 (%35,8)
	Yok	43 (%64,2)
Aile Öyküsü	Var	21 (%31,3)
	Yok	46 (%68,7)
Ek Bulgular	Hiperkolesterolemi	10 (%14,9)
	AST-ALT Yüksekliği	3 (%4,47)
	Hiperglisemi	4(%5,97)
	Açlık Glikoz İntoleransı	1(%1,49)
	Psöriyatik Artrit	1(%1,49)

Çalışmamızda psöriyazis hastalarında erken başlangış yaşı (<40 yaş) ile aile öyküsü bulunanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,043). Aile öyküsü olmayanlarda eklem tutulumu anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0,013). Aile öyküsü ile tırnak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Psöriyazis hastalarında, aile öyküsünün hastalık başlangıç yaşı, artralji ve tırnak tutulumu ile karşılaştırılması

BULGULAR	AİLE ÖYKÜSÜ(+) (N:21)	AİLE ÖYKÜSÜ(-) (N:46)	p*
Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş)	19 (%90,5)	31(%67,4)	0,043*
Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)	2 (%9,5)	15 (%32,6)	
Artralji (+)	3 (%12,5)	21 (%87,5)	0,013*
Artralji (-)	18 (%41,9)	25 (%58,1)	
Tırnak tutulumu (+)	3 (%21,4)	11 (%78,6)	0,369
Tırnak tutulumu (-)	18 (%34)	35 (%66)	

* Chi square

Psöriyazis hastalarında hastalık başlangıç yaşı ile tırnak ve eklem tutulumu arasında herhangi bir fark saptanmazken; tırnak tutulumu ile artralji arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,013) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Psöriyazis hastalarında, tırnak tutulumu ile eklem tutulumun karşılaştırılması

BULGULAR	ARTRALJİ (+) (N:24)	ARTRALJİ (-) (N:43)	p*
Tırnak tutulumu (+)	9 (%64,3)	5 (%35,7)	0,013*
Tırnak tutulumu (-)	15 (%28,3)	38 (%71,7)	

* Chi square

Psöriyazis hastalarında PASI skoru, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, aile öyküsü, tırnak tutulumu, artralji ve ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

4.3. PASI Skorunun Diğer Bulgular ile Karşılaştırılması

Hastalık başlangıç yaşı, tırnak tutulumu, artralji, aile öyküsü, eşlik eden bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz

intoleransı, psöriyatik artrit), ortalama hsCRP ve ESR değerleri ile PASI skoru düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Orta-şiddetli psöriyazis (PASI≥10) hastalarında, hastalık süresinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun olduğu görüldü (p=0,052) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalık şiddetinin, hastaların kliniği ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırılması

BULGULAR	PASI <10	PASI ≥10	p*
Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş)	30	20	0,094
Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)	14	3	
Hastalığın süresi	30,66	40,39	0,052*
Tırnak tutulumu (+)	8	6	0,450
Tırnak tutulumu (-)	36	17	
Artralji (+)	13	11	0,138
Artralji (-)	31	12	
Aile öyküsü (+)	16	5	0,220
Aile öyküsü (-)	28	18	
Hiperkolesterolemi	8	2	0,577
AST-ALT Yüksekliği	1	2	
Hiperglisemi	2	2	
Açlık Glikoz İntoleransı	1	-	
Psöriyatik Artrit	1	-	
Eşlik eden bulgu yok	31	17	
HsCRP	32,55	36,78	0,398
ESR değeri	32,52	36,83	0,390

* Chi square

4.4. HsCRP, ESR ve Hastalık Süresinin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grupları birbirlerinden ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da ESR düzeyleri, kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı [hasta (p)=0,016; kontrol (p)=<0,001]. Gruplar arasında, kadın cinsiyetler arasında ESR değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Her iki grupta da hsCRP değerleri ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hasta grubunda, hsCRP değerleri ile ESR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanırken (r: 0,464 p<0,001); kontrol grubunda hsCRP değerleri ile ESR değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.

HsCRP ve ESR düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı ve süresi, tırnak tutulumu, aile öyküsü, eşlik eden ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HsCRP düzeyi ile artraljisi olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki olmamasına karşın, ESR düzeyleri, artraljisi bulunan hastalarda anlamlı olarak yüksek seviyelerde bulundu (p=0,005) (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Psöriyazis hastalarında ESR ile eklem tutulumu ilişkisi

EKLEM TUTULUMU	ESR	p*
Artralji (+)	42,96	0,005*
Artralji (-)	29,00	

* Chi square

Erken başlangıç yaşı (<40 yaş) ve aile öyküsü bulunan hastalarda, hastalık süresi anlamlı olarak daha fazla bulundu (Sırasıyla; p=0,02, p=0,05) (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Hastalık süresinin, aile öyküsü ve hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkisi

BULGULAR	HASTALIK SÜRESİ	p*
Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş)	37,22	0,02*
Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)	24,53	
Aile öyküsü (+)	40,88	0,05*
Aile öyküsü (-)	30.86	

*Chi square

Hastalık süresi ile tırnak tutulumu, artralji ve ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

4.5. IL-23 Düzeylerinin Diğer Bulgular ile Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında serum IL-23 değerleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışma gruplarında serum IL-23 düzeyleri ile hsCRP ve ESR arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubunda, serum IL-23 değerleri ile hastalık başlangıç yaşı, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji, aile öyküsü ve eşlik eden bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT

yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda ortalama serum IL-23 düzeyleri ile klinik ve eşlik eden bulguların karşılaştırılması

BULGULAR	SERUM IL-23 DÜZEYİ	p*
Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş)	34,02	0,988
Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)	33,94	
Hafif (PASI <10)	33,18	0,634
Orta-Şiddetli (PASI ≥10)	35,57	
Tırnak tutulumu (+)	27,64	0,170
Tırnak tutulumu (-)	35,68	
Artralji (+)	32,00	0,530
Artralji (-)	35,12	
Aile öyküsü (+)	33,43	0,871
Aile öyküsü (-)	34,26	
Hiperkolesterolemi	34,00	0,472
AST-ALT Yüksekliği	48,00	
Hiperglisemi	41,00	
Açlık Glikoz İntoleransı	55,00	
Psöriyatik Artrit	14,00	
Eşlik eden bulgu yok	32,52	

*Chi square

Psöriyazis hastalarında serum IL-23 düzeyleri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptandı. Fakat bu ilişki anlamlı bulunmadı (r: -0,09; p=0,469)

4.6. IL-23R Gen Polimorfizmleri

Psöriyazis hastalarında IL-23R geni rs2201841 varyantı değerlendirildiğinde, AA genotipi olan 16 (%26.7), GA genotipi olan 29 (%48.3), GG genotipi olan 15 (%25) hasta mevcuttu. Gruplar arasında rs2201841 varyantının dağılımı anlamlı bulunmadı (p>0.05). Ondört kişide (7 hasta, 7 kontrol) teknik nedenlerden dolayı rs2201841 polimorfizmi değerlendirilemedi (Tablo 7.1).

Tablo 7.1.“rs2201841” genotip dağılımları

Genotipler “rs2201841”	Hastalar n=60(%)	Kontroller n=60(%)	p*
AA	16 (%26.7)	17(%28.3)	0.673
GA	29(%48.3)	32(%53.3)	
GG	15(%25)	11 (%18.3)	
	HWE: 0,797	HWE: 0,548	0.605

*Chi square

Major allel frekansı (A) hasta grubunda 0,51, kontrol grubunda 0,55 olarak saptanırken; minör allel frekansı (G) hasta grubunda 0,49, kontrol grubunda 0,45 olarak saptandı. IL-23R geni rs2201841 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı (Tablo 7.2).

Tablo 7.2.“rs2201841” allel dağılımları

Allel “rs2201841”	Hasta	Kontrol	p*
Major allel (A)	61	66	0,518
Minör allel (G)	59	54	

* Chi square

Psöriyazis hastalarında genotiplerin cinsiyetler arasında karşılaştırılmasında rs2201841 AA genotipi erkeklerde, GA genotipi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,021). Kontrol grubunda cinsiyetler arasında rs2201841 genotiplerinde anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 7.3).

Tablo 7.3. “rs2201841” gen polimorfizminin cinsiyet ile ilişkisi

	RS2201841	KADIN	ERKEK	p *
HASTA (N=60)	AA	3	13	0,021*
	GA	18	11	
	GG	7	8	
KONTROL (N=60)	AA	8	9	0,576
	GA	20	12	
	GG	6	5	

*Chi square

Hasta grubunda rs2201841 genotipleri (AA, GA, GG) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,117; p=0,255; p=0,406). Kontrol grubunda rs2201841 genotipleri (AA, GA, GG) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla p=0,879; p=0,288; p=0,283). Hasta grubunda GA genotipi bulunanlarda serum IL-23 düzeyleri, kontrol grubunda GA genotipi bulunanlara göre daha yüksek saptandı. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs2201841 genotipleri (AA, GA, GG) ile ilişkisi değerlendirildiğinde, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji, ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs2201841 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,526; p=0,533; p=0,522; p=0,976; p=0,473; p=0,443; p=0,378).

Psöriyazis hastalarında IL-23R geni rs11209026 varyantı değerlendirildiğinde, GG genotipi olan 58(%96.7), GA genotipi olan 2 (%3.3) hasta bulundu ve çalışma gruplarının her ikisinde de AA polimorfizmine rastlanmadı. Gruplar arasında rs11209026 varyantının dağılımı anlamlı bulunmadı (p>0.05). Onüç kişide (7 hasta, 6 kontrol) teknik nedenlerden dolayı rs11209026 polimorfizmi değerlendirilemedi. Genotipler ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8.1).

.

Tablo 8.1. “rs11209026” genotip dağılımları

Genotipler “rs11209026”	Hastalar n=60(%)	Kontroller n=61(%)	p
GG	58 (%96.7)	57 (%93.4)	0.680
GA	2 (%3.3)	4 (%6.6)	
AA	0	0	
	HWE: 0,895	HWE: 0,791	0.684

*Chi square

Major allel frekansı (G) hasta grubunda 0,98, kontrol grubunda 0,02 olarak saptanırken, minör allel frekansı (A) hasta grubunda 0,97, kontrol grubunda 0,03 olarak saptandı. Il-23R geni rs11209026 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı (Tablo 8.2).

Tablo 8.2. “rs11209026” allel dağılımları

Allel “rs11209026”	Hasta	Kontrol	p*
Major allel (G)	118	118	0.420
Minör allel (A)	2	4	

*Chi square

Hasta grubunda rs11209026 genotipleri (GG, GA, AA) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,805; p=0,484; p=0,789). Kontrol grubunda rs11209026 genotipleri (GG, GA, AA) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla p=0,641; p=0,977; p=0,092).

Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs11209026 genotipleri (GG, GA) ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji, ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs11209026 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,490; p=0,160; p=1,000; p=0,548; p=0,389; p=0,537; p=0,884).

Psöriyazis hastalarında IL-23R geni rs7530511 varyantı değerlendirildiğinde, CC genotipi olan 49 (%81.7), TC genotipi olan 10 (%16.7), TT genotipi olan 1 (%1.7) hasta bulundu. Gruplar arasında rs7530511 varyantının dağılımı anlamlı bulunmadı (p>0.05). Onüç kişide (7 hasta, 6 kontrol) teknik nedenlerden dolayı rs7530511 polimorfizmi değerlendirilemedi. Genotipler ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9.1).

Tablo 9.1. “rs7530511” genotip dağılımları

Genotipler “rs7530511”	Hastalar n=60(%)	Kontroller n=61(%)	p*
CC	49 (%81.7)	50 (%82)	0.592
TC	10 (%16.7)	11 (%18)	
TT	1 (%1.7)	0	
	HWE: 0,566	HWE: 0,438	0.830

*Chi square

Major allel frekansı (C) hasta grubunda 0,9, kontrol grubunda 0,91 olarak saptanırken, minör allel frekansı (T) hasta grubunda 0,1, kontrol grubunda 0,09

olarak saptandı. Il-23R geni rs7530511 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı (Tablo 9.2).

Tablo 9.2. "rs7530511" allel dağılımları

Allel "rs7530511"	Hasta	Kontrol	p*
Major allel (C)	108	111	0.794
Minör allel (T)	12	11	

*Chi square

Hasta grubunda rs7530511 genotipleri (CC, TC, TT) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,929, p=0,444, p=0,798). Kontrol grubunda rs7530511 genotipleri (CC, TC, TT) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla p=0,764, p=0,955, p=0,380). Hasta grubunda yer alan TT genotipi bulunan 1 hastanın serum IL-23 düzeyi, CC ve TC genotipi bulunan diğer hastalardaki ortalama serum IL-23 düzeylerine göre daha düşük saptandı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs7530511 genotipleri (CC, TC, TT) ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalık başlangış yaşı ve hastalık süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji, ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs7530511 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,564; p=0,176; p=0,200; p=0,357; p=0,694; p=0,374; p=0,998).

Psöriyazis hastalarında IL-23R geni rs11465804 varyantı değerlendirildiğinde, TT genotipi olan 55 (91.7%), TG genotipi olan 5 (%8.3) hasta bulundu ve çalışma gruplarının her ikisinde de GG genotipinde polimorfizm saptanmadı. Gruplar arasında rs11465804 varyantının dağılımı anlamlı bulunmadı (p>0.05). Onüç kişide (7 hasta, 6 kontrol) teknik nedenlerden dolayı rs11465804 polimorfizmi değerlendirilemedi. Genotipler ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 10.1).

Tablo 10.1. “rs11465804” genotip dağılımları

Genotipler “rs11465804”	Hastalar n=60(%)	Kontroller n=61(%)	p*
TT	55 (91.7%)	58(95.1%)	0.491
TG	5(%8.3)	3(%4.9)	
GG	0	0	
	HWE: 0,736	HWE: 0,843	0.498

*Chi square

Major allel frekansı (T) hasta grubunda 0,96, kontrol grubunda 0,98 olarak saptanırken; minör allel frekansı (G) hasta grubunda 0,04, kontrol grubunda 0,02 olarak saptandı. Il-23R geni rs11465804 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı (Tablo 10.2).

Tablo 10.2. “rs11465804” genotip dağılımları

Allel “rs11465804”	Hasta	Kontrol	p*
T	115	122	0.437
G	5	3	

*Chi square

Hasta grubunda rs11465804 genotipleri (TT, TG) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,947, p=0,438, p=0,593). Kontrol grubunda rs11465804 genotipleri (TT, TG) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,505, p=0,920, p=0,191). Hasta grubunda TG genotipi bulunanlarda serum IL-23 düzeyleri, kontrol grubunda TG genotipi bulunanlara göre daha yüksek tespit edildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs11465804 genotipleri (TT, TG) ile ilişkisi değerlendirildiğinde, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji ile rs11465804 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,616; p=0,601; p=0,648; p=0,159; p=0,295; p=0,649).

Hastalığa eşlik eden ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs11465804 genotipleri

kıyaslandığında TT genotipinde hiperkolesteroleminin ek bulgular arasında fark oluşturduğu gözlendi
(p=0.040) (Tablo 10.3).

Tablo 10.3. Hasta grubunda "rs11465804" genotipleri ile ek bulguların değerlendirilmesi

EK BULGULAR	rs11465804 GENOTİPLERİ		p*
	TT	TG	
Hiperkolesterolemi	9	1	0,04*
AST-ALT Yüksekliği	1	0	
Hiperglisemi	3	0	
Açlık Glikoz İntoleransı	0	1	
Psöriyatik Artrit	1	0	

*Chi square

Psöriyazis hastalarında IL-23R geni rs1343152 varyantı değerlendirildiğinde, AA genotipi olan 13 (%21.7), CA genotipi olan 30 (%50), CC genotipi olan 17(%28.3) hasta mevcuttu. Gruplar arasında rs1343152 varyantının dağılımı anlamlı bulunmadı (p>0.05). Ondört kişide (7 hasta, 7 kontrol) teknik nedenlerden dolayı rs1343152 polimorfizmi değerlendirilemedi (Tablo 11.1).

Tablo 11.1. "rs1343152" genotip dağılımları

Genotipler "rs1343152"	Hastalar n=60(%)	Kontroller n=60(%)	p*
AA	13(%21.7)	15(%25)	0.690
CA	30(%50)	32 (%53.3)	
CC	17(%28.3)	13 (%21.7)	
	HWE: 0,972	HWE: 0,599	0.519

*Chi square

Major allel frekansı (A) hasta grubunda 0,47, kontrol grubunda 0,52 olarak saptanırken; minör allel frekansı (C) hasta grubunda 0,53, kontrol grubunda 0,48 olarak saptandı. Il-23R geni rs1343152 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı (Tablo 11.2).

Tablo 11.2. “rs1343152” allel dağılımları

Allel “rs1343152”	Hasta	Kontrol	p*
Major allel (A)	56	62	0,439
Minör allel (C)	64	58	

*Chi square

Psöriyazis grubunda AA genotipi erkeklerde, CA genotipi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,027). Kontrol grubunda cinsiyetler arasında rs1343152 genotiplerinde anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 11.3).

Tablo 11.3. “rs1343152” gen polimorfizminin cinsiyet ile ilişkisi

	rs1343152	KADIN	ERKEK	p*
HASTA (N=60)	AA	2	11	0,027*
	CA	18	12	
	CC	8	9	
KONTROL (N=60)	AA	7	8	0,576
	CA	19	13	
	CC	8	5	

*Chi square

Hasta grubunda rs1343152 genotipleri (AA, CA, CC) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,366, p=0,454, p=0,514). Kontrol grubunda rs1343152” genotipleri (AA, CA, CC) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,928, p=0,300, p=0,170).

Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerin, rs1343152 genotipleri (AA, CA, CC) ile ilişkisi değerlendirildiğinde, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji, ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs1343152 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla; p=0,732; p=0,363; p=0,285; p=0,873; p=0,487; p=0,711; p=0,364).

5.TARTIŞMA

Psöriyazis, prevalansının yaklaşık % 1-3 olduğu, ataklarla ve remisyon dönemleri seyreden, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (12, 13, 16). Her yaşta görülebilmekle birlikte, hastaların %75' inde hastalık 40 yaşın altında başlamaktadır (13).

Çalışmamızda hasta grubunda 21 kişide (%31,3) aile öyküsü mevcut olup bu bulgu literatür ile uyumluydu (11, 85, 86, 87). Turan ve ark.' nın çalışmasında aile öyküsü olan hastaların, ortalama hastalık başlangıç yaşı (24±15), aile öyküsü olmayanlara göre (29±17,1) anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (85). Tekin ve ark' nın yaptığı çalışmada, aile öyküsü bulunan hastalarda, hastalık başlangıç yaşının (15,5±66), aile öyküsü bulunmayanlara göre (32,26±14) anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir ($p<0,001$) (86). Yukarıdaki çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda da aile öyküsü bulunanlarda hastalık başlangıç yaşı (26,6±11); aile öyküsü bulunmayanlara göre (34,04±17,3 yaş) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,043$). Bu durum, erken dönemlerde başlayan psöriyazisin aile öyküsü bulunan hastalarda genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PASI skoru ile ESR ve hsCRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kim ve ark. 111 psöriyazis, 25 PsA hastası ve 94 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, psöriyazis PASI<10 (hafif) ve PASI≥10 (orta ve şiddetli) skorları ile ESR düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bildirmemişlerdir (88). Kustan ve ark., çalışmalarında PASI skoru ile hsCRP değerleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ($p=0,029$) (89). Gkalpakiotis ve ark., ise yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi PASI ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki rapor etmemişlerdir (90).

Psöriyaziste Th17/IL-23 yolağının keşfedilmesinden sonra psöriyazis hastalarının kutanöz lezyonlarında ve serumlarında IL-23 ve Th17 ile ilişkili sitokinler ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olup bu çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bilgiç ve ark.' nın 45 kronik plak tip psöriyazis hastası ve 43 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, psöriyazis hastalarındaki serum IL-23 seviyeleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olup ($p=0,006$), bu durumun hastaların hem deri lezyonlarında hem serumlarında anlamlı şekilde yüksek

saptanan IL23 düzeylerinin hastalık patogenezinde baskın rol oynaması ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (91). Fotiadou ve ark.' ları 35 plak tip psöriyazis hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, IL-17A, IL-22 ve IL-23 sitokinlerinin serum düzeyleri ile psöriyazis aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve serum IL-23 düzeylerini psöriyazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (p=0,022) (92). Alobaidi ve ark.' nın 12-60 yaş arası, 50 psöriyazisli hastada ve 50 kontrolde serum IL-10, IL-23, adiponektin, çinko ve magnezyum düzeylerini inceledikleri çalışmada, serum IL-23 seviyelerinin psöriyazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (p=0.000) (93). Luna ve ark.' nın 18 yaş üzeri 55 psöriyazis hastası ve 30 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, serum IL-12, IL-22 ve IL-23 düzeylerinin psöriyazis ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (p<0,05) (94). Fan Bai ve ark., psöriyaziste rol oynayan adipokin ve sitokinlerin serum düzeylerini inceleyen toplam 63 adet yayını inceleyerek, 2867 psöriyazis hastası ve 2237 kontrol ile yaptıkları meta-analizde, hasta ve kontrol grubu arasında serum IL-23 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (p=0,66) (95). Michalak ve ark.' ları 60 psöriyazis hastası ve 30 kontrol ile yaptıkları çalışmalarında, Th17 ve Th22 sitokinlerinin düzeylerini araştırmışlar ve serum IL-23 düzeylerini kontrol grubundan düşük bulmuşlar ancak bu düşüklüğün anlamlı seviyelere ulaşmadığını bildirmişlerdir. Yine serum IL-23 seviyesi ile yaş, cinsiyet ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bildirmemişlerdir (96).

Çalışmamızda Michalak ve ark.' nın çalışmasına benzer şekilde psöriyazis hastalarında serum IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.024) ve serum IL-23 düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Serum IL-23 düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı olarak negatif korelasyon saptayan Alobaidi ve ark., IL-23'ün psöriyazis lezyonlarında erken dönemde yükseldiğini ve IL-23'ün psöriyatik lezyonların oluşumunu sağlayan erken bir mediyatör olduğunu öne sürmüşlerdir (93). Çalışmamızda da serum IL-23 düzeyleri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptandı, fakat bu ilişki anlamlı bulunmadı. IL-23' ün doğal immuniteyi uyarmada rolü olduğu bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda IL-23' ün, T helper hücrelerini uyararak IL-22 oluşumunu sağladığı gösterilmiştir. IL-22 aktivasyonu

keratinositlerden, psöriasin, calgranulin-A, calgranulin-B, B-defensin 2 ve S-defensin gibi antimikrobiyallerin salınımını gerçekleştirmektedir. Bu bulgular bize IL-23' ün hastalığın erken dönemlerini yöneten en önemli sitokin olduğunu ve daha sonra başka sitokinler (IL-17, IL-22 gibi) ile yer değiştirdiğini göstermektedir. Nitekim bir çalışmada psöriyazisli hastalarda sitokinlerden IL-20, IL-22, IL-17 seviyeleri PASI skoru ile pozitif olarak anlamlıyken, IL-23 seviyeleri ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişkiden bahsedilmemiştir (96). Bu bulgu da hastalığın primer tetikleyici mediyatörü olan IL-23' ün henüz lezyonların oluşmadığı dönemde lezyonların başlatılmasından, sorumlu olduğunu ve ileri dönemlerde IL-23' ün yerini diğer sitokinlere bırakarak, hastalık şiddetinin yönetildiğini düşündürmüştür. Serum IL-23 düzeylerindeki bu azalma psöriyazis immunpatogenezinde rol oynayan farklı yolaklar aracılığı ile ortaya çıkan sitokinlerin (IL-12, IL17, IL-22), serum IL-23 düzeylerini baskılayabilmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmalarda psöriyazis hastalarının serum IL-23 düzeylerinin deri lezyonlarında yüksek bulunduğunun gösterilmesi (97, 98), IL-23' ün kan yolu ile deriye göç ederek kullanımının, bu sitokinin serum seviyelerinde azalmaya yol açabileceğini düşündürebilir.

Bazı çalışmalarda serum IL-23 düzeylerinin hastalık şiddeti, hsCRP, ESR, ile ilişkisi de incelenmiş ve anlamlı ilişki saptanmamıştır (91, 92). Luna ve ark., 43 hastada PASI skorunu hafif (<7), orta (7-12) ve şiddetli (>12) olarak değerlendirmişler ve serum IL-23 düzeyleri ile PASI skoru arasında ilişki saptamamışlardır (94). Ayrıca Bedzak ve ark., 69 PsA' lı psöriyazis hastalarında serum IL-23 düzeyleri ile PsA riski, PASI skoru, CRP ve ESR arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (99). Çalışmamızda da serum IL-23 düzeyleri ile PASI, hsCRP, ESR arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Psöriyazis etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, T hücre aracılı otoimmun bir hastalıktır (100). Psöriyazisli olguların yaklaşık %30' unda aile öyküsü mevcut olup, farklı toplumlarda farklı özellikler göstermektedir (3, 4, 100). Hastalığın ailesel özellik göstermesi, monozigotik ikizlerde artmış sıklıkta gözlenmesi ve HLA-Cw6 ile gösterilmiş ilişkisi, psöriyazisin genetik temeli olan bir hastalık olduğunu göstermektedir (101). Yapılan çalışmalarda psöriyazise yatkınlık oluşturan 40' ın üzerinde gen tanımlanmakla birlikte 6p21 kromozomu üzerinde yerleşen PSORS1 geninin

hastalığın majör belirteci olduğu saptanmıştır. PSORS1 odağında bulunan HLA sınıf antijenlerinden HLA-Cw6, erken başlangıçlı ve aile öyküsünün eşlik ettiği hastalıkla ilişkilidir (102). Son 10 yıldır psöriyazisle ilgili genetik risk faktörlerini saptamaya yönelik geniş çaplı genomik çalışmalar hız kazanmıştır. MHC ile ilişkili genlerden sonra, MHC ile ilişkili olmayan, genetik yatkınlık faktörleri olarak bilinen tek gen polimorfizm çalışmaları yapılmıştır. Psöriyazis patogenezinde rol oynayan IL-23/IL-17 yolağını etkileyebileceği düşünülerek IL-12B, IL-23-A, IL-23R, IL-17RA, IL-17A, IL-17F gen polimorfizmlerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Psöriyazis hastalarında yapılmış IL-23R gen çalışmalarında bazı polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır. Psöriyazis patogenezine baktığımızda antijen sunan hücreler tarafından üretilen IL-23, naif T hücrelerinin Th17 ve Th22' ye farklılaşmasını indüklemektedir. Aynı zamanda Th17' lerde bulunan IL-23R' ye bağlanarak epidermal proliferasyon, keratinosit aktivasyonu ve doku iltihabını başlatan IL-17, IL-22 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır (100). IL-23R' deki bazı polimorfizmler, IL-23 ile uyarılan Th17' lerin cevabını azaltarak veya yok ederek hastalığa karşı koruma sağlarken, bazı polimorfizmler de Th17 cevabını arttırarak hastalığa yatkınlık oluşturabilmektedir (1, 103).

Çalışmamızda psöriyazis hastalarında IL-23R gen polimorfizmlerinden rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 genotipleri ve allelleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve bu polimorfizmlerin serum IL-23 düzeyi ile ilişkisi incelendi.

IL-23R gen rs2201841 odağındaki polimorfizmlerin psöriyazis ile ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Zhu ve ark.' larının yaptıkları meta analiz çalışmasında rs2201841 (A>G) G alleli ve GG genotipi psöriyazis ile ilişkili bulunmuş, bu polimorfizmin hastalığa yatkınlık oluşturabileceği belirtilmiştir (103). İndhumati ve ark.' larının 360 hasta ve 360 kontrol ile yaptıkları çalışmada, rs2201841 (T>C) odağındaki CT ve CC genotipleri hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Sırasıyla p=0,006, p=0,002) (10). Safrany ve ark.' nın 214 psöriyazis hastası ve 189 kontrol grubu ile yaptıkları diğer bir çalışmada da rs2201841 (T>C) odağında homozigot minör allel (CC) oranı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p=0,016). Aynı çalışmada CC

genotip taşıyıcılarında hastalık gelişme riskinin 2,4 kat arttığı belirtilmiştir (104). Bojko ve ark.' nın (100) 507 psöriyazis hastası ve 396 kontrol, Popadic ve ark.' nın (105) 129 psöriyazis hastası ve 291 kontrol ve Capon ve ark.' nın (106) 519 psöriyazis hastası ve 528 kontrol ile yaptıkları çalışmalarda rs2201841 odağında AA, GA, GG genotipleri incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda da IL-23R geni rs2201841 odağında AA, GA ve GG genotiplerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı. Bu odaktaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı da anlamlı bulunmadı. IL-23R geni rs2201841 odağındaki polimorfizmler intronik TGP' leri oldukları için, IL-23 reseptör fonksiyonunu doğrudan etkilemeyebilir. Ya da diğer yayınlarda bildirilen rs2201841 odağındaki CC ve CT gibi farklı gen polimorfizmleri psöriyazis ile ilişkili olabilir (10, 104). Ayrıca popülasyonlar arasında TGP' ler değişebileceğinden, çalışmamızda bu polimorfizm ile ilişki bulunmamasından etnik farklılıklar sorumlu olabilir.

Çalışmamızda psöriyazis hastalarında rs2201841 AA genotipi erkeklerde, GA genotipi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,021). Kontrol grubunda cinsiyetler arasında rs2201841 genotiplerinde anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durum, kadın ve erkek popülasyonlarında, psöriyazis gelişiminde farklı genetik polimorfizmlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kadınlarda rs2201841 GA genotipinin psöriyazise yatkınlık oluşturabileceği görülmüştür. Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında rs2201841 genotipleri (AA, GA, GG) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bilgilerimize göre literatürde, IL-23R gen rs2201841 (T>C) odağında polimorfizm bulunanlarda, serum IL-23 düzeylerini araştıran bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada da hasta grubunda CC genotipi olanlarda, CT ve TT genotipi olanlara göre serum IL-23 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda hasta grubunda GA genotipi bulunanlarda serum IL-23 düzeyleri, kontrol grubunda GA genotipi bulunanlara göre daha yüksek saptandı ancak bu fark anlamlı değildi. Daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalarda rs2201841 GA genotipi ile serum IL-23 ilişkisi daha net değerlendirilebilir.

Çalışmamızda psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs2201841 genotipleri (AA, GA, GG) ile ilişkisi değerlendirildi. Literatürdeki çalışmalarda

rs2201841 genotipleri (TT, CT, CC, AA, GA, GG) ile hastalık başlangıç yaşı ve süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (10, 21, 100). Çalışmamızda da klinik parametreler ile rs2201841 genotipleri (AA, GA, GG) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Psöriyazis ile ilişkili olabileceği belirtilen diğer IL-23R gen polimorfizmi rs11209026' dır. Smith ve ark., rs11209026 odağında GG genotipinin psöriyazis riskini arttırdığını bildirmişlerdir (107). Bergboer ve ark.' nın 217 psöriyazis hastası ve 450 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, hastalar 18 yaş öncesi ve sonrası tanı alanlar şeklinde ikiye ayrılmış ve tüm psöriyazis hastalarında ve hastalığın 18 yaş altında başladığı grupta IL-23R rs11209026 G minör allel frekansı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (108). Boyko ve ark.'nın 507 hasta ve 396 kontrol ile yaptıkları bir çalışmada, IL-23R geni rs11209026 odağında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada rs11209026 A minör allelinin anlamlı olarak hastalığa karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (100). Oka ve ark. (109) ile Nair ve ark. (110)'nın çalışmalarında IL-23R rs11209026 odağında hasta ve kontrol grubunda polimorfizm saptanmamıştır. Söz konusu çalışmalarda rs11209026 polimorfizminin Avrupa ırkında psöriyazis ile ilişkili olabileceği, fakat bu polimorfizmin Asya kökenli psöriyazis hastalarında bulunmadığı belirtilmiştir. Eiris ve ark.' nın 405 plak tip psöriyazis ve 426 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada rs11209026 odağı genotipleri ile psöriyazis arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (21).

Başka popülasyonlarda G alleli riskli iken, popülasyonlar arasındaki allel frekans farklılıkları nedeniyle çalışmamızda A alleli psöriyazis açısından risk taşıyan allel olarak değerlendirildi. Çalışmamızda IL-23R geni rs11209026 varyantının GG, GA genotiplerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı. Hasta ve kontrol gruplarında Oka ve ark. ile Nair ve ark.' nın çalışmaları ile benzer şekilde AA polimorfizmine rastlanmadı. Çalışmamızda rs11209026 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı anlamlı bulunmadı. Populasyonlar arasında değişkenlik gösteren rs11209026 AA polimorfizmi ile ilgili ülkemizde yeterli çalışma olmadığı için bu polimorfizm ile ilgili karşılaştırma yapılamadı. Çalışmamızda IL-23R geni rs11209026 varyantının GG, GA genotipleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki

saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda rs11209026 genotipleri (GG, GA) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Boyko ve ark.' nın çalışmalarında rs11209026 polimorfizmleri (GG, GA) ile hastalığın şiddeti ve hastalık başlangıç yaşı arasında farklılık görülmemiştir (100). Diğer bir çalışmada PsA ve hastalık şiddeti ile rs11209026 GG genotipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, aile öyküsü, hastalığın başlama yaşı, tırnak tutulumu, HT, dislipidemi ile rs11209026 polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (21). Zhu ve ark.' larının yaptıkları bir meta analiz çalışmasında IL-23R rs11209026 A alleli PsA ile ilişkili bulunmuş, bu allelin PsA'dan koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (103). Çalışmamızda da psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs11209026 genotipleri (GG, GA) ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji, ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs11209026 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Polimorfizmler, hastalıklara ve ırklara göre farklılık gösterebilmektedir. Herhangi bir hastalıkta koruyucu özellikte olabilirken, başka bir hastalık için riski arttırabilmektedir. Aynı şekilde bir ırkta polimorfizmler hastalık ile ilişki anlamlı değilken, farklı bir ırkta aynı hastalık için risk faktörü olabilmektedir.

Boyko ve ark.' nın çalışmasında IL-23R geni rs7530511 odağında C alleli hastalık açısından riskli olarak değerlendirilmiş olup TT, CT ve CC genotipleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı fark saptanmamıştır (100). Zhu ve ark.' nın meta analizi sonucu rs7530511 T alleli psöriyazis ve PsA ile ilişkili bulunmuş ve rs7530511 odağının hastalıktan koruyucu etkisi gözlenmiştir (103). Çalışmamızda CC genotipi diğer genotiplere (TC, TT) göre hasta ve kontrol gruplarında yüksek oranda bulunduğundan, T alleli hastalık için riskli olarak değerlendirildi ve TC ve TT genotiplerine bakılarak hastalık riski araştırıldı. Çalışmamızda IL-23R geni rs7530511 odağındaki CC, TC, TT genotipleri ve allelleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda rs7530511 varyantının CC, TC, TT genotipleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarında rs7530511 genotipleri (CC, TC, TT) ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. TT genotipinin bir hastada bulunması ve

kontrol grubunda bu polimorfizmin saptanmaması nedeniyle, kayıtlardan TT genotipi bulunan hastanın serum IL-23 düzeyi tekrar gözden geçirildi. TT genotipi bulunan hastanın serum IL-23 düzeyinin, CC ve TC genotipi bulunan diğer hastaların serum IL-23 düzeyi ortalamalarına göre daha düşük olduğu gözlendi. Bu sonuç TT genotipinin serum IL-23 düzeyleri ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok sayıda hasta ve kontrol grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs7530511 genotipleri (CC, TC, TT) ile ilişkisi değerlendirildiğinde, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji ve ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) ile rs7530511 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Yumei Wu ve ark.' nın 217 kontrol ve 288 hasta ile yaptıkları çalışmada, IL-23R geni rs1343152 odağında CA ve CC genotipleri kontrol grubunda daha fazla görülmüş fakat bu genotiplerin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımları anlamlı bulunmamıştır (111). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında, IL-23R geni rs1343152 odağındaki AA, CA, CC genotipleri ve rs11465804 odağındaki TT, TG, GG genotiplerinin dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol gruplarında rs11465804 odağında GG genotipinde polimorfizm saptanmadı. Çalışmamızda rs1343152 ve rs11465804 odağındaki allellerin gruplar arasındaki dağılımı da anlamlı bulunmadı. Psöriyazis grubunda rs1343152 odağında AA genotipi erkeklerde, CA genotipi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$). Kontrol grubunda cinsiyetler arasında rs1343152 genotiplerinde anlamlı bir ilişki bulunmadı. IL-23R geni rs11465804 odağındaki polimorfizmler ile cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda, IL-23R geni rs1343152 AA, CA, CC genotipleri ve rs11465804 TT, TG, GG genotipleri ile serum IL-23, hsCRP ve ESR seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Psöriyazis hastalarının klinik özelliklerinin, rs11465804 ve rs1343152 genotipleri ile ilişkisi değerlendirilmiş olup, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, aile öyküsü, PASI skoru, tırnak tutulumu, artralji ile genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda rs1343152 genotipleri ile ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı,

psöriyatik artrit) arasında anlamlı bir ilişki saptanmaz iken rs11465804 genotipleri ile ek bulgular (hiperkolesterolemi, AST-ALT yüksekliği, hiperglisemi, açlık glikoz intoleransı, psöriyatik artrit) karşılaştırıldığında TT genotipinin psöriyazis hastalarında hiperkolesterolemiye yatkınlık oluşturduğu görüldü (p=0,04).

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayısının nisbeten az olması, IL23R gen polimorfizmleri (rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152) ile ilişkili olabilecek diğer sitokinlerden IL-17 ve IL-22 düzeylerinin değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ülkemizde IL-23R gen polimorfizmlerini araştıran yeterli sayıda çalışma olmaması nedeniyle, çalışmamızda incelenen IL23R gen polimorfizmleri dışında başka polimorfizmler psöriyazis ile ilişkili olabilir.

Ülkemizde IL23R gen polimorfizmleri ile psöriyazis ilişkisini daha önce araştıran bir çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız daha önce değerlendirilmemiş olan rs11465804, rs1343152 polimorfizmlerinin psöriyazis ile ilişkisini araştıran ve rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polimorfizmleri ile serum IL-23 arasındaki ilişkiyi inceleyen ülkemizdeki ilk ve tek çalışma özelliğine sahiptir. Ayrıca çalışmamızda bu polimorfizmler ile hastalığın klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri arasındaki ilişkiye de bakılmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda serum IL-23 düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük seviyede saptandı. Hastalığın primer tetikleyicilerinden biri olan IL-23' ün henüz psöriyazis lezyonlarının oluşmadığı dönemde, lezyonların başlatılmasından sorumlu olduğu ve patogenezin ileri dönemlerinde azalarak yerini diğer sitokinlere bırakarabileceği düşünüldü. Psöriyazis immunpatogenezinde rol oynayan farklı yolakların da bulunması nedeniyle, serum IL-23 düzeylerinde artış görülmemiş olabilir. Ayrıca farklı yolaklar aracılığı ile ortaya çıkan IL-12, IL-22, IFN-γ, TNF-α gibi inflamatuvar sitokinler ve mediatörler tarafından serum IL-23 düzeyleri baskılanmış olabilir. Yine immun yanıtta Th1 ve Th2 dengesini regüle eden supresör Treg hücrelerinden salgılanan anti-inflamatuvar özelliği bulunan TGF-

β ve psöriyazis lezyonlarının regresyon döneminde ortaya çıkan antiinflamatuvar mekanizmalar da serum IL-23 düzeylerinde azalmaya neden olabilir. Yapılan çalışmalarda gösterilen psöriyazis hastalarının deri lezyonlarında serum IL-23 düzeylerinin yüksek bulunması, IL-23' ün kan yolu ile deriye göç ettiğini düşündürerek, bu sitokinin kullanımına bağlı olarak serum düzeylerinde azalmış olabileceğini gösterebilir. Deri lezyonlarında IL-23 düzeyleri ile serum IL-23 düzeylerini karşılaştıran çalışmaların yapılması, serumda IL-23 seviyelerindeki değişiklikleri daha net ortaya koyacaktır.

Çalışmamızda IL-23R gen rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polimorfizmleri ile psöriyazis arasındaki ilişki araştırıldı, bu polimorfizmler ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca bu polimorfizmler ile serum IL-23, hsCRP ve ESR düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Genotiplendirme sonuçlarımız ile biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde, ortaya çıkan farklı sonuçların olası sebeplerinden biri daha önceki çalışmaların farklı etnik kökenden, farklı sayıda, farklı nitelikte olgu grupları üzerinde yapılması olabilir. Bir diğer sebep ise psöriyazis gibi multifaktöryel hastalıklarda, hastalığın oluşum ve gelişiminde etkisi olan pek çok farklı gen ve polimorfizmin bir arada, etkileşim halinde ve çevre ile birlikte bu sürece katılabilmesidir. Bu bağlamda, bu tez çalışmasında elde ettiğimiz sonuçların daha geniş olgu gruplarında, daha çok sayıda aday gen ve polimorfizm ile birlikte değerlendirilerek araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. IL-23R' nin Th17 hücrelerinde bulunmasından dolayı, daha sonraki çalışmalarda IL-23R gen polimorfizmlerinin serum ve deri lezyonlarında IL-17 düzeyleri ile birlikte incelenmesi literatüre katkıda bulunabilir.

ÖZET

Psöriyazis Tanılı Hastalarda, Serum IL-23R (interlökin-23 reseptör) Gen Polimorfizmlerinin ve Serum IL-23 Düzeylerinin Sağlıklı Gontrol grubu ile Karşılaştırılması

Psöriyazis, eritemli, skuamlı papül ve plaklarla seyirli derinin inflamatuar bir hastalığıdır. Çalışmamızda IL-23R geninin rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polimorfizmleri ve bu polimorfizmlerin serum IL-23 düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca çalışmamızda IL-23R gen polimorfizmleri ve serum IL-23 düzeylerinin klinik, laboratuar ve demografik veriler ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak psöriyazis tanısı konulan 67 hasta ve 67 kontrol alındı. Hasta ve kontrol gruplarında KASP-PZR yöntemi ile IL23R gen rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polimorfizmleri; ELISA yöntemi ile serum IL-23 düzeyleri belirlendi. Elde edilen bulgular ve değerler çalışma grupları arasında karşılaştırıldı.

IL23R gen rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polimorfizmleri ile psöriyazis arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Psöriyazis hastalarında rs2201841 odağında AA genotipi erkeklerde, GA genotipi kadınlarda, rs1343152 odağında AA genotipi erkeklerde, CA genotipi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda ortalama serum IL-23 düzeyi hasta grubunda (42,62±5,96), kontrol grubuna (75,76±13,24) göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında IL-23R polimorfizmleri ile serum IL-23 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

IL-23R gen polimorfizmleri açısından çalışmamız diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ortaya çıkan farklı sonuçların olası sebeplerinden biri, daha önceki çalışmaların farklı etnik kökenden, farklı sayı ve nitelikte olgu grupları üzerinde yapılmış olması olabilir. Hastalığın primer tetikleyicilerinden biri olan IL-23' ün henüz psöriyazis lezyonlarının oluşmadığı dönemde, lezyonların başlatılmasından sorumlu olduğu ve hastalık oluşumunun ileri dönemlerinde azalarak yerini diğer sitokinlere bırakarabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: IL-23R gen polimorfizmleri, IL-23, Psöriyazis

ABSTRACT

In psoriasis patients, serum IL-23R (interleukin-23 receptor) levels of gene polymorphisms and serum IL-23 levels comparison with healthy control group

Psoriasis is a chronic, inflammatory disease of the skin characterized by erythematous and squamous papules and plaques. IL-23R gene rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polymorphisms and the association of these polymorphisms with serum IL-23 levels were investigated in the current study. In addition, we evaluated the association between IL-23R gene polymorphisms and serum IL-23 levels with clinical, laboratory and demographic variables of the psoriasis patients.

Sixty-seven patients with clinical and / or histopathological diagnosis of psoriasis who admitted to out patient clinic of Süleyman Demirel University dermatology department and 67 controls were included in the study. Polymorphisms of IL23R genes including rs2201841, rs11208026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 were determined by KASP-PCR method, and serum IL-23 levels were determined by ELISA method in patient and control groups.

IL23R gene polymorphisms including rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804, rs1343152 polymorphisms were not found to be significantly related to psoriasis. AA genotype of rs2201841 focus in males, and GA genotype in females, and AA genotype of rs1343152 focus in males, and CA genotype in females were statistically significant in patients with psoriasis. The mean serum IL-23 level was significantly lower in the patient group (42,62 ± 5,96) compared to the control group (75,76 ± 13,24). No significant relationship was found between IL-23R polymorphisms and serum IL-23 levels between patient and control groups.

One of the possible causes of the different results compared to other studies may be that previous studies have been carried out on different ethnic groups with different numbers and features. IL-23, one of the primary triggers of the disease, may be thought to be responsible for the initiation of lesions at the time of the absence of psoriasis lesions and may decrease in the later stages of the pathogenesis and be replaced by other cytokines.

Key words: IL-23R gene polymorphisms, IL-23**,** Psoriasis

KAYNAKLAR

1. Di Meglio P, Villanova F, Napolitano L, Tosi I, Terranova Barberio M, Mak RK at all. 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; 133(10): 2381-2389.

2. Gülekon A. Psöriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S,Oğuz O, Aksungur VL, editör. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: s.: 745-754.

3. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gılchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Companies 2008; p.: 169-215.

4. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(1): 94-100.

5. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Brass Dermatol.* 2015; 90(1): 9-20.

6. Gupta Y, Möller S, Zillikens D, Boehncke WH, Ibrahim SM, Ludwig RJ. Genetic control of psoriasis is relatively distinct from that of metabolic syndrome and coronary artery disease. *Exp Dermatol*. 2013; 22(8): 552-553.

7. Kollipara R, Downing C, Gordon R, Tyring S. Interleukin-23 in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2015; 20(2): 1-4.

8. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(6): 1339-1350.

9. Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Zheng J. Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol.* 2010; 71(12): 1255-1258.

10. Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS. Investigation of association of the IL-12B and IL-23R genetic variations with psoriatic risk in a South Indian Tamil cohort. *Hum Immunol*. 2016; 77(1): 54-62.

11. Sarıgöl B. Psoriasisli hastalarda IL23R gen polimorfizminin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Pamukkale Üniversitesi, 2014.

12. Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E ve ark. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(1): 1.

13. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriazis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Dermatology 2nd ed. London: Elsevier Health Sciences. 2008; p. 115-121.

14. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, comorbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J*. 2016; 7(6): 471–480.

15. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(2): 205.

16. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psöriasis. *Dermatol Clin.* 2015; 33(1): 1-11.

17. Türk BG. Etyoloji ve Patogenez. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 13-197.

18. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 1-2.

19. Wu D, Wu Y, Liu JL, Wang B, Zhang XD. Association between HLA-Cw*0602 polymorphism and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2011; 10(4): 3109-3120.

20. Roberson ED, Bowcock AM: Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.* 2010; 26: 415-423.

21. Eirís N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Pablo Coto-Segura. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014; 75(3): 167-172.

22. Saraç G, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisin etyopatogenezi. *Dermatoz.* 2015; 6(1): 2

23. Verma SB. Striae: stretching the long list of precipitating factors for 'true koebnerization' of vitiligo, lichen planus, and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34: 880-883

24. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths CEM, eds. *Rook's textbook of dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell. 2004; 35.4-35.12

25. Buhl T, Krüger U, Emmert S, Bertsch HP, Mössner R. Photosensitive psoriasis vulgaris inducible by as ingle suberythematous dose of ultraviolet B irradiation. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88: 414-416.

26. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017; 7: 87-94.

27. Roman II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med*. 2016; 89(1): 11-18.

28. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 601-606.

29. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol.* 2011; 50(7): 783-792.

30. Ruan X, Tey HL. Hypocalcemia: low incidence in flares of pustular and chronic plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2017; 56(6): 133-135.

31. Knuever J, Tantcheva-Poor I. Generalized pustular psoriasis: A possible association with severe hypocalcaemia due to primary hypoparathyroidism. *J Dermatol.* 2017; 44(12): 1416-1417.

32. Ergun T. Psoriasisin etyopatoenezi. *Türkderm.* 2008; 42(2): 18-22.

33. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(93): 2-6.

34. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 1-8.

35. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond).* 2011; 120(1): 1-11.

36. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol*. 2018; 9: 1549.

37. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* 2018; 45(3): 264-272.

38. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw*. 2011; 22(4): 160-168.

39. Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2012; 65: 4-11

40. Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol*. 2007; 28: 51-57

41. Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018; 27(1): 17-23.

42. James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythroderma. *Andrews' Diseases of the skin.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016; p.: 187.

43. Ko HC, JWA SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol*. 2010; 37: 894-899.

44. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol.* 2018 ; 1-2.

45. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of biologic mherapy for the Management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2017; 7(4): 425-446.

46. Di Costanzo L, Napolitano M, Patruna C, Cantelli M, Balato N. Acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH): two cases successfully treated with adalimumab. *J Dermatol* Treat. 2014; 25(6): 489-494.

47. Renton C. Diagnosis and treatment of adults with scalp psoriasis. *Nurs Stand.* 2014; 28(26): 35-39.

48. Omland SH, Gniadecki R. Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? *Clin Dermatol.* 2015; 33(4): 456-461.

49. Syed Nong Chek SR, Robinson S, Mohd Affandi A, Baharum N. Clinical characteristics of patients with facial psoriasis in Malaysia. *Int J Dermatol.* 2016; 55(10): 1092-1095.

50. Meeuwis KAP, De Hullu JA, Massuger LFAG, Van de Kerkof PCM. Genital psoriasis: A systemic literatüre review on this disease. *Acta Derm Venerol.* 2011; 91: 5-11.

51. Yarom N, Cantony U, Gorsky M. Prevalence of fissured tongue, geographic tongue and median rhomboid glossitis among Israeli adults of different ethnic origins. *Dermatology.* 2004; 209: 88-94. 52. Yazıcı AC. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *T Klin J Dermatol-Special Topics.* 2008; 1(3): 31-33.

53. Şanlı H. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci.* 2005; 1: 39-45.

54. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skorlama sistemleri. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50: 49

55. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Nail psoriasis severity index (NAPSI). *Arthritis Care Res* . 2011; 63(11): 69-70

56. Baysal Akkaya V, Ceyhan AM. Psoriasiste tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci.* 2005; 1: 62-67.

57. Bahadır S. Dermatolojide tanı koydurucu spesifik klinik bulgular. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 81-88.

58. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25 : 524–528.

59. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic Arthritis: a Critical Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2013; 44: 141–144.

60. Gürer MA, Gökalp H. Psoriasis ve obezite. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2012; 46(1): 3-6.

61. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2016; 232(6): 633-636

62. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *Scientific World Journal.* 2015; 5-6.

63. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol.* 2015; 7(3): 315-318.

64. Ferreira BI, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and associated phschiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and Clinical correlation. J Clin Aesthet Dermatol. 2016; 9(6): 36-43.

65. Duman D. Psoriaziste topikal tedaviler. *T Klin J Dermatol-Special Topics.* 2008; 1(3): 55-60.

66. Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Topikal tedavi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(1): 9-14.

67. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(4): 643-659.

68. Lebwohl M, Ting PT, Koo JYM. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(2): 83-86.

69. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015; 33(1): 79-89.

70. Boztepe G. Fototerapi. *T Klin J Dermatol-Special Topics.* 2008; 1(3): 63-67.

71. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(1): 24-27.

72. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. *T Klin J Dermatol-Special Topics.* 2008; 1(3): 69-71.

73. Şentürk N. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Metoreksat. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(1): 20-21.

74. Koç E. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Psoriasiste biyolojik ajan kullanımı. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(1): 31-32.

75. Heffernan MP, Leonardi CL. Alefacept for psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29: 53-55

76. Lowes MA. Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasisand reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102(52): 19057-19062.

77. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Guidelines in the treatment of psoriasis vulgaris update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9(2): 1-95.

78. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(3): 387-394.

79. Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg*. 2014; 18(3): 156-169.

80. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon.* 2018; 14(21): 25-26.

81. Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R et al. Secukinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: A review of the literature. *Skin Therapy Lett.* 2017; 22(4): 1-6.

82. Puig L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today.* 2017; 53(5): 283-297.

83. Bozkaya ÖG. Mutation and polymorphism for clinicians: Medical Education. *T Klin J Pediatr*. 2009; 18(2): 47-53.

84. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. *Marmara Medical Journal* 2008; 21(3): 282-295.

85. Turan H, Acer E, Aliağaoğlu C, Uslu E Albayrak H, Özşahin M. Psoriazisli hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 76-80.

86. Solak Tekin N, Koca R, Altınyazar C, Çınar S, Muhtar Ş, Aslaner NN. Zonguldak bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *T Klin J Dermatol*. 2005; 15: 141-146.

87. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcıa-Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46(6): 867-873.

88. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2016; 43(3): 305-310.

89. Kustán P, Kőszegi T, Miseta A, Péter I, Ajtay Z, Kiss I, et all. Urinary orosomucoid A potential marker of inflammation in psoriasis. *Int J Med Sci.* 2018; 15(11): 1113-1117.

90. Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakioti P, Potockova J, Arenberger P, Kraml P. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: Results of a pilot study. *J Dermatol.* 2017; 44(4): 363-369.

91. Bilgiç Ö, Sivrikaya A, Toker A, Ünlü A, Altınyazar C. Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine.* 2016; 77: 10-13.

92. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Gerou S, Kyrgidis A, Vakirlis E. IL-17A, IL-22, and IL-23 as markers of psoriasis activity: A Cross-sectional, Hospital-based Study. *J Cutan Med Surg*. 2015; 19(6): 555-560.

93. Alobaidi AH , Mothana Z , Najem WS , Alsamarai AM. Adiponectin, IL-10, IL-23 and trace elements serum levels in patients with psoriasis. *Am J Dermatol.* 2012; 1(2): 6-23.

94. Brito-Luna MJ, Villanueva-Quintero DG, Sandoval-Talamantes AK, Fafutis-Morris M, Graciano-Machuca O, Sanchez-Hernandez PE. Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. *Cytokine*. 2016; 85: 130-136.

95. Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka MA, Li R. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 9(1): 1266-1278.

96. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Juszkiewicz-Borowiec M, Gerkowicz A, Chodorowska G. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers.* 2013; 35(6): 625-631.

97. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303(10): 691-705.

98. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*. 2009; 10(3): 201-209.

99. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 levels and their correlation with angiogenic cytokines and disease activity in ankylosing apondylitis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. *Mediators Inflamm*. 2015; doi: 10.1155/2015/785705.

100. Bojko A, Ostasz R, Białecka M, Klimowicz A, Malinowski D, Budawski R et al. IL12B, IL23A, IL23R and HLA-C*06 genetic variants in psoriasis susceptibility and response to treatment. *Hum Immunol.* 2018; 79(4): 213-217.

101. Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(4): 827-833.

102. Yaylı S, Baykal Selçuk L. Psöriyazis: Epidemiyoloji. *T Klin J Dermatol-Special Topics.* 2018; 11(3): 3.

103. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm. Res*. 2012; 61: 1149–1154.

104. 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; 34(6): 603-608.

105. Popadic S, Ramic Z, Medenica Lj, Pravica V, Popadic D. IL23R gene polymorphism rs2201841 is associated with psoriatic arthritis. *Int J Immunogenet*. 2014; 41(4): 335-337.

106. 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(2): 201-206.

107. 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.

108. 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): 922-925.

109. 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.

110. 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; 302(2): 139-143.

111. Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Zheng J. Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol.* 2010; 71(12): 1255-1258.