

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PSORİASİS İLE SİTOKİN SİNYAL BASKILAYICILARI (SOCS) ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MERVE ÖZÇEP**

**TEMMUZ 2019**

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PSORİASİS İLE SİTOKİN SİNYAL BASKILAYICILARI (SOCS) ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Merve ÖZÇEP**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK**

**ZONGULDAK**

**Temmuz 2019**

**KABUL:**

Merve ÖZÇEP tarafından hazırlanan “Psoriasis ile Sitokin Sinyal Baskılayıcıları (SOCS) Arasındaki İlişkinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 29/07/2019

**Danışman:** Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Üye** : Prof. Dr. Ahmet DURSUN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Üye** : Dr. Öğr. Üyesi Fahriye ZEMHERİ

Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümü

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../..../20....



Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

Merve ÖZÇEP



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PSORİASİS İLE SİTOKİN SİNYAL BASKILAYICILARI (SOCS) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Merve ÖZÇEP

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK

Temmuz 2019, 69 sayfa

Psoriasis, keskin sınırlı, plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi skuamlarla karakterize, tekrarlayan seyirli, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Dünya çapında görülme sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir ve her yaşta kadın ve erkeği etkileyebilmektedir. Hem genetik hem de tetikleyici faktörler hastalığın etiolojisinde yer almaktadır. Psoriasis lezyonlarındaki özellikler, epidermiste ve dermiste T lenfositlerinden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu, doku inflamasyonu şeklindedir. İmmün sistemin aktivasyonu sonucu bu değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Sitokin sinyal baskılayıcıları (SOCS), çeşitli sitokinler tarafından tetiklenen proinflamatuvar yolların endojen inhibitörleri olarak işlev gören sekiz hücre içi protein ailesidir. Sitokinler yapısal olarak birbirleriyle ilişkili olup immunité ve inflamasyonunun düzenlenmesinde görev alır. SOCS proteinleri sitokin sinyalinin inhibitörleridir ve ekspresyonları JAK/STAT yolağı ile indüklenir. Bildiğimiz kadarıyla SOCS gen polimorfizmleri ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

## ÖZET (devam ediyor)

Çalışmamıza psoriasis tanısı konmuş, akraba olmayan 100 hasta ve herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan 100 sağlıklı birey dahil edildi. SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemiyle tespit edildi.

SOCS3 rs4969169 genotip frekansı; CC ve CT genotipleri hasta grubunda %67, %33; kontrol grubunda %73, %27'dir. SOCS7 rs3748726 genotip frekansı; TT, TC ve CC genotipleri hasta grubunda %89, %9, %1; kontrol grubunda %91, %8, %1'dir. SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 polimorfizmlerinin psoriasis patogenezinde etkin bir rolünün olmadığı tespit edilmiştir.

Psoriasisde rs4969169 ve rs3748726 etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması sebebiyle çalışmanın daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı bireyle farklı etnik popülasyonlarda tekrar edilmesi faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, Sitokin sinyal baskılayıcıları, Polimorfizm, SOCS3, SOCS7, rs4969169, rs3748726.

**Bilim Kodu:** 401.02.02

## **ABSTRACT**

**M.Sc. Thesis**

### **INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PSORIASIS AND CYTOKINE SIGNAL SUPPRESSOR (SOCS)**

**Merve ÖZÇEP**

**Zonguldak Bülent Ecevit University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Molecular Biology**

**Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK**

**July 2019, 69 pages**

Psoriasis is a chronic, relapsing, sharply demarcated inflammatory skin disease which is characterized by bright nacre squamous on plaque or papules. The incidence worldwide varies depending on ethnic, geographical and environmental factors and can affect men and women of all ages. Both genetic and triggering factors are involved in the etiology of the disease. The features of psoriasis lesions are in the form of inflammatory cell infiltration, hyperproliferation of keratinocytes, and tissue inflammation consisting of T lymphocytes in the epidermis and dermis. These changes occur as a result of activation of the immune system. Cytokine signal suppressors (SOCS) are eight intracellular proteins families that act as endogenous inhibitors of proinflammatory pathways triggered by various cytokines. Cytokines are structurally interrelated and play a role in regulating immunity and inflammation. SOCS proteins are inhibitors of the cytokine signal and their expression is induced by the JAK/STAT pathway. To our knowledge, there are no studies investigating the association between SOCS gene polymorphisms and psoriasis.

## **ABSTRACT (continued)**

The study included 100 unrelated patients diagnosed with psoriasis and 100 healthy individuals without any inflammatory disease. The SOCS3 rs4969169 and SOCS7 rs3748726 polymorphisms were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method.

SOCS3 rs4969169 genotype frequency; CC and CT genotypes were 67%, 33% in the patient group; they were 73%, 27% in the control group. SOCS7 rs3748726 genotype frequency; TT, TC and CC genotypes were 89%, 9%, 1% in the patient group; they were 91%, 8%, 1% in the control group. The polymorphisms of SOCS3 rs4969169 and SOCS7 rs3748726 were found to have no effective role in the pathogenesis of psoriasis.

As it is the first study to investigate the effect of rs4969169 and rs3748726 in psoriasis, it would be beneficial to repeat the study in different ethnic populations with more patients and healthy individuals.

**Keywords:** Psoriasis, Cytokine signal suppressors, Polymorphism, SOCS3, SOCS7, rs4969169, rs3748726.

**Science Code:** 401.02.02



## TEŞEKKÜR

Moleküler Biyoloji ve Genetik eğitimimde ve tezimin her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan desteğini esirgemeyen bilimsel olarak verdiği bilgilerden gelecekte faydalanacağımı düşündüğüm sevgili danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK'e;

Tez çalışmam boyunca bilgisini benimle paylaşan ve yararlı fikirler sunan, destek veren, yardımlarını esirgemeyen değerli Arş. Gör. Aycan ÇELİK'e;

Hasta ve kontrol grubunun toplanmasındaki yardımlarından dolayı Dermatoloji uzmanı Prof. Dr. Nilgün SOLAK'a;

Tez çalışmam boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını esirgemeyen yüksek lisans arkadaşlarım Öyküm GENÇ ve Neslihan KORKMAZ'a;

Hiçbir zaman manevi yardımlarını esirgemeyen sevgiyle yanımda olan varlığıyla mutluluk duyduğum sevgili Kerem YAYICI'ya;

Sevgilerini her zaman hissettiğim, varlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, hayatımın her aşamasında yanımda olan maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, desteklerini ve ilgilerini her zaman gösteren canım ailem Halim Nejat ÖZÇEP, Aysel ÖZÇEP, Melih ÖZÇEP ve Belgin ÖZÇEP'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
i	
İÇİNDEKİLER.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xv
EK	AÇIKLAMALAR
DİZİNİ.....	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xx
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PSORİASİS.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etiyoloji.....	5
2.1.4.1 Genetik faktörler.....	5
2.1.4.2 Tetikleyici faktörler.....	7
2.1.5 Patogenez.....	9
2.1.6 Klinik.....	13
2.1.6.1 Psoriasis Vulgaris.....	13
2.1.6.2 Eritrodermik Psoriasis.....	14
2.1.6.3 Psoriatik Artrit.....	14
2.1.6.4 Guttat Psoriasis.....	14
2.1.6.5 Püstüler Psoriasis.....	15

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.1.6.6 Tırnak Psoriasis	15
2.1.6.7 İnvers Psoriasis	15
2.1.6.8 Palmoplantar Psoriasis	15
2.2 SİTOKİN SİNYAL BASKILAYICILARI (SOCS)	16
<b>BÖLÜM 3 GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>27</b>
3.1 ÇALIŞMA DÜZENİ VE OLGU SEÇİMİ	27
3.2 KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER	27
3.2.1 Alet ve cihazlar	27
3.2.2 Kimyasal malzemeler	28
3.2.3 Çözeltiler	29
3.3 KULLANILAN YÖNTEMLER	30
3.3.1 Periferik kandan DNA izolasyonu	30
3.3.1.1 Prensip	30
3.3.1.2 Protokol	30
3.3.2 In Silico analiz	31
3.3.2.1 Prensip	32
3.3.2.2 miRNA hedef genlerindeki SNP'lerin seçilmesi	32
3.3.3 Primer tasarımı ve restriksiyon enzim seçimi	32
3.3.4 Polimeraz zincir reaksiyonu	33
3.3.5 Agaroz jel elektroforezi	35
3.3.6 Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi	35
3.3.7 Verilerin değerlendirilmesi	36
3.3.7.1 SOCS3 rs4969169 (C/T) Gen Polimorfizmi	36
3.3.7.2 SOCS7 rs3748726 (T/C) Gen Polimorfizmi	37
3.3.8 İstatistiksel değerlendirme	37
<b>BÖLÜM 4 BULGULAR</b>	<b>39</b>
4.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ	39

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

4.2 SOCS3 VE SOCS7 GEN POLİMORFİZMLERİNE BAĞLANAN miRNA'LARIN IN SİLİCO ANALİZ YÖNTEMİYLE BELİRLENMESİ----	40
4.3 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SOCS3 VE SOCS7 GEN POLİMORFİZM FREKANSLARININ KARŞILAŞTIRMASI-----	42
4.3.1 SOCS3 rs4969169 (C/T) Gen Polimorfizmi-----	42
4.3.2 SOCS7 rs3748726 (T/C) Gen Polimorfizmi-----	43
4.3.3 SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) Gen Polimorfizmlerinin Haplotip Analizi-----	45
BÖLÜM 5 TARTIŞMA-----	47
BÖLÜM 6 SONUÇ VE ÖNERİLER -----	55
KAYNAKLAR-----	57
EK AÇIKLAMALAR-----	65
ÖZGEÇMİŞ-----	69



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 SOCS ailesi üyelerinin alan yapıları-----	16
Şekil 2.2 SOCS3 geninin kromozom üzerindeki yerleşimi-----	17
Şekil 2.3 SOCS3 gen ekspresyonu-----	18
Şekil 2.4 JAK/STAT yolağındaki SOCS3'ün negatif regülasyonu-----	18
Şekil 2.5 SOCS7 geninin kromozom üzerindeki yerleşimi-----	21
Şekil 2.6 SOCS7 gen ekspresyonu-----	22
Şekil 3.1 SOCS3 geninin PCR sonunda elde edilen ürünleri %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında bant boyunun 547 bp görüntülenmesi-----	34
Şekil 3.2 SOCS7 geninin PCR sonunda elde edilen ürünleri %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında bant boyunun 591 bp görüntülenmesi-----	34
Şekil 3.3 SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları-----	36
Şekil 3.4 SOCS rs3748726 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları-----	37
Şekil 4.1 Psoriasis kontrol ve hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı-----	39
Şekil 4.2 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminin genotip frekansları-----	43
Şekil 4.3 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS7 rs3748726 gen polimorfizminin genotip frekansları-----	44
Şekil 4.4 Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin allel dağılımları-----	44
Şekil 4.5 Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin haplotip dağılımları-----	45





## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 Son çalışmalarda tanımlanmış psoriasis ile ilişkili diğer genler ve lokalizasyon bölgeleri-----	6
Çizelge 3.1 Çalışmada araştırılan gen polimorfizmlerinde kullanılan enzimler, kesim bölgeleri ve koşulları-----	35
Çizelge 4.1 Psoriasis kontrol ve hasta grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı-----	37
Çizelge 4.2 mirSNP veritabanından elde edilen SOCS3-miRNA verileri-----	40
Çizelge 4.3 mirSNP veritabanından elde edilen SOCS7-miRNA verileri-----	41
Çizelge 4.4 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminin genotip frekansları-----	42
Çizelge 4.5 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS7 rs3748726 gen polimorfizminin genotip frekansları-----	43
Çizelge 4.6 Psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin allel dağılımları-----	44
Çizelge 4.7 Psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin haplotip dağılımları-----	45



## EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

Sayfa

Ek-A: Etik Kurul Karar Formu-----65





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

%	: Yüzde
kb	: Kilo baz
°	: Derece
mM	: Milimolar
μM	: Mikromolar
pmol	: Pikomol
ng	: Nanogram
μl	: Mikrolitre
dk	: Dakika
Tm	: Erime sıcaklığı
Mg	: Mikrogram
Cm	: Santimetre
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı

### KISALTMALAR

<b>A</b>	: Adenin
<b>AD</b>	: Atopik Dermatit
<b>AIS</b>	: Ergen idiyopatik skolyoz
<b>AKT</b>	: Protein Kinaz B
<b>AMP</b>	: Antimikrobial peptid
<b>APC</b>	: Antijen sunan hücreler
<b>Bp</b>	: Baz çifti
<b>C</b>	: Sitozin
<b>CD4+</b>	: Yardımcı T hücreleri
<b>CD8+</b>	: Sitotoksik T hücreleri
<b>cDNA</b>	: Komplementer DNA

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

<b>CIS</b>	: Sitokin kaynaklı STAT inhibitörü
<b>CLA</b>	: Kutanöz lenfosit antijen
<b>Co-IP</b>	: Co-İmmunopresipitasyon
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>dNTP</b>	: Deoksinükleotit trifosfat
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>G</b>	: Guanin
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>Gp130</b>	: Glikoprotein 130
<b>Grb-2</b>	: Büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüs
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler kanser
<b>HCK</b>	: Hematopoetik tirozin kinaz
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>HIV</b>	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
<b>HLA-C</b>	: İnsan lökosit antijeni C
<b>HLA I-II</b>	: İnsan lökosit antijeni I-II
<b>IBD</b>	: İnflamatuar barsak hastalığı
<b>ICAM-1</b>	: Hücre içi adhezyon molekülü-1
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	: İnterferon alfa
<b>IFN-<math>\alpha</math>1</b>	: İnterferon alfa 1
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	: İnterferon beta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>IGFBP</b>	: IGF-I bağlayıcı protein
<b>IGF-I</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
<b>IGF-IR</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I reseptörü
<b>IgG2a/2b</b>	: İmmüoglobulin G 2a/2b
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

<b>IL-2</b>	: İnterlökin-2
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>IL-10</b>	: İnterlökin-10
<b>IL-12</b>	: İnterlökin-12
<b>IL-17</b>	: İnterlökin-17
<b>IL-18</b>	: İnterlökin-18
<b>IL-20</b>	: İnterlökin-20
<b>IL-22</b>	: İnterlökin-22
<b>IL-23</b>	: İnterlökin-23
<b>IRF2</b>	: İnterferon düzenleyici faktör 2
<b>IRS2</b>	: İnsülin reseptörü substrat 2
<b>IRS4</b>	: İnsülin reseptörü substrat 4
<b>JAK2</b>	: Janus kinaz 2
<b>JH1</b>	: JAK homoloji 1
<b>KIR</b>	: Kinaz inhibitör düzenleyici
<b>LCK</b>	: Lenfositte özgü tirozin kinaz
<b>LEP</b>	: Leptin
<b>LIF</b>	: Lösemi inhibe edici faktör
<b>LNCaP</b>	: Prostat Lenf Nodu Karsinomu
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	: Magnezyum klorür
<b>MHC</b>	: Majör histokompatibilite kompleks
<b>miRNA/mir</b>	: Mikro ribonükleik asit
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>NAP-4</b>	: NCK ile ilişkili protein-4
<b>NCK</b>	: Non-katalitik tirozin kinaz
<b>PAŞİ</b>	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>pDC</b>	: Plazmasitoid dentritik hücreler
<b>PI3K</b>	: Fosfatidilinositol-3 kinaz
<b>PIC</b>	: Polinosinik asit

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

<b>PLC<math>\gamma</math>-1</b>	: Fosfolipaz C gama 1
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>PSORS 1-13</b>	: Psoriasis yatkınlık lokusu 1-13
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RFLP</b>	: Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi
<b>RNase</b>	: Ribonükleik asitaz
<b>SEPT2</b>	: Septin 2
<b>SEPT6</b>	: Septin 6
<b>SEPT7</b>	: Septin 7
<b>SH 2-3</b>	: Src homoloji 2-3
<b>SHP 1-2</b>	: Src homoloji 2 içeren fosfataz 1-2
<b>SNP</b>	: Tek nükleotid polimorfizmi
<b>SOCS 1-7</b>	: Sitokin Sinyallemesini Bastırıcı 1-7
<b>STAT3</b>	: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3
<b>STAT5</b>	: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 5
<b>T</b>	: Timin
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabet Hastalığı
<b>TAE</b>	: Tris asetik asit EDTA
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör büyütücü faktör alfa
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Tümör büyütücü faktör beta1
<b>Th1-2</b>	: T yardımcı hücresi 1-2
<b>Th17</b>	: T yardımcı hücresi 17
<b>Th22</b>	: T yardımcı hücresi 22
<b>TLR3</b>	: Toll like reseptör 3
<b>TLR9</b>	: Toll like reseptör 9
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>Treg</b>	: T Düzenleyici
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>UTR</b>	: Translasyona uğramamış bölge
<b>VYA</b>	: Vücut yüzey alanı
<b>Y2H</b>	: Yeast 2-hybrid
<b><math>\chi^2</math></b>	: Ki Kare



## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Psoriasis, eritemli ve keskin sınırlı, sedefi renkli pullarla karakterize, papül veya plaklı yapıda, iyileşme ve alevlenme dönemleriyle seyreden, kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır. Hastalık sedefi pullardan dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen psoriasis, dünya popülasyonunun yaklaşık %3'ünü etkilemektedir (Akyol vd. 2016).

Hastalık patogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol alırlar. Anormal keratinosit differansiyasyonu ile epidermal hiperproliferasyonla sonuçlanan kompleks immünolojik reaksiyonları içermektedir (Akyol vd. 2016). Hastalığın görünüşünde ve seyrinde sigara, diyet, depresyon, tekrarlanan fiziksel travmalar ve stres gibi çeşitli risk faktörlerinin olabildiği bilinmektedir (Hercogova 2010).

Hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin tayininde kullanılan alan şiddet indeksi (PAŞİ) ile hastalığın yaşam kalitesine etkisi her zaman aynı seyirde bulunmayabilir, alan şiddet indeks değeri düşük olsa dahi, hastalık yaşam kalitesini olumsuz etkileyebildiği gibi aynı zamanda hastanın toplumdan dışlanma hissine kapılmasına neden olabilmektedir (Aydemir ve Yılmaz Sukan 2008).

6. kromozomun kısa kolundaki majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesi ile psoriasis ilişkilendirilmiştir. Genomda yoğun bir bölgede olan MHC, HLA I ve HLA II sınıfı insan lökosit antijenleri içermektedir. Psoriasis gelişiminde 80-200 kb uzunluğundaki HLA-C gen bölgesinde bulunan Psoriasis Duyarlılık Gen Bölgesi (Psoriasis Susceptibility Gene Region-PSORS1) etkili olduğu kabul edilmiştir (Zhu vd. 2011). HLA-Cw6 bu bölgede bulunmakta olup birçok etnik grup ve coğrafi bölgede psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (Fan vd. 2008). Doğal ve adaptif immün sistemin aktivasyonu sonucu keratinosit differansiyasyonu ile epidermal hiperproliferasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (Nestle vd. 2009). Doğal immün sistemin efektör hücreleri keratinositler nötrofiller, sitokinler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, antimikrobial peptidler, mast hücreleri, plazmasitoid ve miyeloid dendritik hücreler patojenlere

karşı cevabı birkaç saat içerisinde verirler. Doğal immün cevaptan sonra kazanılmış immün yanıt T lenfositleri tarafından daha yavaş sürede cevap oluşturulur ve sonrasında da etkene karşı uzun süreli bellek gelişerek hafıza hücreleri oluşur. Psoriasisin kliniğinde immün sistemin doğal ve adaptif çeşitlerinden birinin zaman zaman öne çıkabildiği saptanmıştır (Gaspari 2006).

Çeşitli klinik ve deneysel kanıtlar, IFN- $\alpha$ 'nın psoriasis patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Sonkoly vd. 2007). IFN- $\alpha$  reseptörleri JAK (Janus kinaz) aktivasyonunu indükler ve daha sonra sinyal transdüser ve transkripsiyon aktivatörlerinin (STAT) aktivasyonunu başlatır. Aktive edildikten sonra, IFN- $\alpha$  ile indüklenebilir genlerin düzenleyici bölgelerinde STAT-bağlanma dizilerine bağlanır ve transkripsiyonel aktivasyonlarını güçlendirir (Takaoka ve Yanai 2006).

Sitokin sinyal baskılama (SOCS) proteinleri, sitokin sinyalleme için STAT ile indüklenen negatif regülatörler ailesini oluşturur. Klasik bir negatif geri besleme döngüsü ile, SOCS proteinleri ya doğrudan sitokin reseptörüne ya da JAK'ların katalitik alanına bağlanır ve sonuç olarak sitokin ekspresyonunu gerçekleştirecek STAT proteinlerinin fonksiyonunu ve fosforilasyonunu inhibe eder (Alexander ve Hilton 2004). Son gözlemler, psoriasisli hastalardan alınan T hücrelerinin, IFN- $\alpha$ 'ya karşı artan bir duyarlılık gösterdiklerini ve artan STAT sinyallemesine ve IFN- $\gamma$  üretimine neden olduğunu göstermektedir (Eriksen vd. 2010).

SOCS gen polimorfizmleri ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriasis hastalığının patogenezinde SOCS gen polimorfizmlerinin rolü araştırılarak psoriasis yatkinlik profilinin aydınlatılması ve sonradan yapılacak olan araştırmalara yönelik bilimsel birikim sağlanması, tedavisi zor olan bu hastalığın hastaya ve ailesine getirdiği maddi manevi yükün sorun olmaktan çıkıp hastalığın tedavisi ve hasta yaşam kalitesini arttırmada katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 PSORİASİS

##### 2.1.1 Tanım

Psoriasis, keskin sınırlı, cildin kızarıklık oluşmuş bölgelerindeki plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi skuamlarla (pullarla) karakterize, tekrarlayan seyirli, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Pulların renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir. Hastalık genellikle saçlı deri, diz, dirsek, sağrı bölgesi ve eklemlerin ekstansör alanlarında simetrik olarak yerleşen lezyonlar şeklinde gözlemlenmektedir (Gürer ve Adışen 2008).

##### 2.1.2 Tarihçe

Psoriasis hakkında ilk bilgiler antik çağda ortaya çıkmıştır. Hippocrates (M.Ö.416-377) kuru, kaşıntılı, kepekli döküntülerin hepsini 'lopoi' adıyla gruplandırmıştır. Bu gruplandırma psoriasis ve leprayı içermekte olup psoriasisli birçok kişinin toplum tarafından dışlanmasına yol açmıştır. Celsus (M.Ö.25-M.S.45) psoriasisini impetigo hastalıklar arasında tanımlamıştır. Celsus 5. kitabının 28. bölümünde, geniş alanlara yayılan, yavaş ilerleyen, değişik şekillerde ve ataklarla seyreden cilt değişikliklerini ve günümüzde "Autspitz fenomeni" olarak bilinen pulların kazınmasıyla ortaya çıkan kanamayı tarif etmiştir. Antik Roma'nın en önemli hekimi olan Bergamalı Galen (M.S.131-201) tarihte 'psora' terimini kullanan ilk kişidir; bu terimi, skrotum (testis kesesi) ve göz kapağı çevresinde oluşan kaşıntılı, pullarla kaplı döküntü olarak açıklamaktadır. Psoriasisini özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798) bu hastalığın lepradan farklı olduğunu açıklamıştır. Psoriasisini günümüzde bilinen şekilde ilk kez tarifleyen ve hastalığı "psoriasis" terimiyle adlandıran ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur. Psoriasis kelimesinin kökeni Grekçe olup psora (uyuz) sözcüğüne -iasis ekiyle oluşturulan kelime uyuzlanma manasına gelen kaşıntılı hastalığı tanımlar. 1871 yılında Heinrich Koebner'in ortaya çıkardığı kendi ismiyle anılan Koebner fenomeni; psoriasis tanılı hastaların psoriasis lezyonu

bulunmayan deri bölgelerinde travma sonrası psoriatik plakların görülmesini tanımlamıştır. 1889'da ise Duncan Bukley 1000 olguluk bir psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi ise 1890'da hastalığa ait diğer fenomenleri ve tanımlamaları yapmıştır (Brajac ve Gruber 2012).

### 2.1.3 Epidemiyoloji

Psoriasis dünya çapında görülme sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösteren her yaştan kadın ve erkeği etkileyebilen bir hastalıktır. Ülkelerde psoriasis prevalansına ilişkin yayınlanmış veriler %0.1 ile %11.8 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerinde prevalans %1.5 ile %5 arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, psoriasis popülasyonun yaklaşık %2'sini etkilemektedir. Coğrafi ve çevresel faktörler açısından prevalans değerlendirmesine örnek olarak Faeroe Adaları'ndaki nüfusun %2.8'i etkilenmiştir. Faeroe Adaları 61° kuzey enleminde olduğundan soğuk iklimi ve kapalı hava şartları, güneş ışığının psoriasis üzerindeki normal pozitif etkisi şeklinde rol oynayabilir. Diğer veriler, psoriasis prevalansının Güney Amerika'da %0.97'ye, Almanya'da %1.3'e, Büyük Britanya'da %1.6'ya, Danimarka'da %2.9'a ve İsveç'te %2.3'e ulaştığını göstermektedir. Psoriasis Batı Afrika ve Kuzey Amerika siyahilerinde nadirdir. Japon ve Eskimolarda hastalığın insidansı da düşüktür. Psoriasis Kuzey Amerika Yerlileri'nde neredeyse yoktur ve 26.000 Güney Amerika Yerlileri'nin incelemesinde tek bir vaka görülmemiştir (Gudjonsson ve Elder 2008).

İtalya'da 2001-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmaya toplam 511 bin birey katılmış ve hasta grubunun ilk kez psoriasis tanısı alan tüm yetişkinlerden oluştuğu bu gruptaki psoriasis insidansının 1000 kişi başına 2.30-3.21 olduğu saptanmıştır (Vena vd. 2010). 2012 yılında, tıbbi konsültasyon yoluyla 2 haftalık bir psoriasis tarama çalışması aynı anda üç ülkede gerçekleştirilmiş ve psoriasis insidansının 1000 kişi başına Cezayir'de 10.26, Tunus'ta 13.26 ve Fas'ta 15.04 olduğu saptanmıştır (Ammar-Khodja vd. 2015). Bölgeye bağlı olarak, yaygınlık çalışmaları Birleşik Tanzanya Cumhuriyeti'nde %0.09 ile Norveç'te %11.4 arasında değişmektedir. Psoriasis en sık kuzey Avrupa popülasyonlarında ve en az doğu Asya popülasyonlarında ortaya çıkmaktadır (Danielsen vd. 2013). Bazı çalışmalar farklı etnik kökenlerdeki psoriasis prevalansını araştırmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 2001 tarihli bir araştırmaya göre, Kafkasyalı, siyahi kökenli ve diğer etnik kökene sahip insanlarda sırasıyla %2.5, %1.3 ve %1 psoriasis prevalansı bulunmuştur (Stern vd. 2004). 2009-2010 yılları arasında yapılan başka bir Amerika Birleşik Devletleri çalışmasında, bu farklılıklar daha yüksek ve Kafkasyalı, Siyahi, İspanyol ve diğer etnik kökene sahip insanlarda sırasıyla %3.6,

%1.9, %1.6 ve %1.4 olarak psoriasis prevalansı bulunmuştur (Rachakonda vd. 2014).

Psoriasis her yaşta ortaya çıkabilir. Bazı çalışmalar psoriasis için ortalama başlangıç yaşının 33 olduğunu ve vakaların %75'inin 46 yaşından önce gerçekleştiğini, diğerleri, psoriasis başlangıcında hastalığın iki pik yaptığı, ilki 16 ila 22 ve ikincisi 57 ila 60 yaş arasında olduğunu göstermiştir (Griffiths ve Barker 2010). Çocuklarda psoriasis insidansı veya prevalansı konusunda çok az çalışma vardır ve var olanlar, Tayvan ve Çin'de çocuklarda nerdeyse rastlanılmadığını ortaya koymuş, Almanya'da ise 0-17 yaş arası çocuklarda %1.37 psoriasis prevalansı bulunmuştur. Çocuklar arasında görülme sıklığı ile ilgili en büyük çalışma 2007 yılında Almanya'da yapılmıştır. Yaklaşık 1.3 milyon kişiden oluşan bir sağlık sigortası şirket veri tabanından toplanan veriler, 18 yaşından küçük çocuklarda psoriasis prevalansının %0.40 olduğunu ve yaşam boyunca kabaca doğrusal olarak arttığını göstermiştir. 2008-2009'da Mısır'da 2194 çocukla yapılan bir çalışma, 18 yaş ve altındaki çocuklar arasında psoriasis prevalansının %0.05 olduğunu bulmuştur (Augustin vd. 2010). Türkiye'de yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir. Hastalığın prevalansı aile öyküsü olan kadınlarda %25, erkeklerde ise %37 olarak belirlenmiştir (Kundakci vd. 2002).

#### **2.1.4 Etiyoloji**

Etiyolojisi tamamen bilinmemesine rağmen hem genetik hem de tetikleyici çevresel faktörler hastalığın başlangıcında ve seyrinde rol almaktadır. Hastalığın görünüşünde, ilerlemesinde sigara, diyet, depresyon, tekrarlanan fiziksel travmalar ve stresli olaylar gibi çeşitli risk faktörlerinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Hercogova 2010).

##### **2.1.4.1 Genetik faktörler**

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA (insan lökosit antijen) tiplendirme çalışmalarının sonucu olarak psoriasisde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Aile öyküsü olan vakalarda psoriasis görülme sıklığı aile öyküsü olmayanlara göre yaklaşık üç kat artış göstermektedir. Hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgular psoriasisin monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık üç kat daha fazla görülmesi, ikizlerde aile öyküsünün %50 oranında pozitif olması, hastalığın başlangıç ve seyir yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, ailede psoriasis olan vakalarda başlangıç

yaşının daha erken olması, psoriasis hastalarının akrabalarında hastalık prevalansının dört kat fazla olması ve 100'ün üzerinde ailede üç jenerasyon boyunca psoriasis vakası bildirilmesi olarak sıralanabilir. Ancak, multifaktöriyel etiyojik patogenezi destekler biçimde, genetik faktörlerin etkisi her hastada farklı düzeyde olmakta ve hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir. Aile öyküsü bulunması genetik faktörlerin her hastada farklı oranlarda etkili olduğunu düşündürmektedir. Farklı ülkelerde ailesel psoriasisin farklı oranlarda görülmesi, hastalığın farklı yatkınlık genleri tarafından düzenlendiğini göstermektedir (Özden ve Tekin 2007).

İlk kez 1972 yılında 6. kromozomun kısa kolundaki majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesi ile psoriasis ilişkilendirilmiştir (Trembath vd. 1997). Genomda yoğun bir bölgede olan MHC, HLA I ve HLA II sınıfı insan lökosit antijenleri içermektedir. Psoriasis gelişiminde 80-200 kb uzunluğundaki HLA-C gen bölgesinde bulunan Psoriasis Duyarlılık Gen Bölgesi (Psoriasis Susceptibility Gene Region-PSORS1) etkili olduğu kabul edilmiştir (Zhu vd. 2011). HLA-Cw6 bu bölgede bulunmakta olup birçok etnik grup ve coğrafi bölgede psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (Fan vd. 2008). Psoriasis erken başlangıcı ve ailesel geçişi HLA-Cw6 pozitifliği ile ilişkilidir (Christophers ve Henseler 1992). Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan ustekinumab cevabına da HLA-Cw6 gen bölgesi etki etmektedir (Talamonti vd. 2013). Farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleride tanımlanmıştır (Çizelge 2.1). Bu genlerin de psoriasis yatkınlığa neden olduğu gösterilmiş olup genlerin çeşitliliği de hastalığın poligenik ve multifaktöriyel olduğu görüşünü desteklemektedir (Huffmeier vd. 2010).

**Çizelge 2.1** Son çalışmalarda tanımlanmış psoriasis ile ilişkili diğer genler ve lokalizasyon bölgeleri.

<b>Gen</b>	<b>Lokalizasyon</b>	<b>Gen</b>	<b>Lokalizasyon</b>
<b>PSORS2</b>	17q25	<b>PSORS8</b>	16q12-q13
<b>PSORS3</b>	4q34	<b>PSORS9</b>	4q28-31
<b>PSORS4</b>	1q21	<b>PSORS10</b>	18p11
<b>PSORS5</b>	3q21	<b>PSORS11</b>	5q31.1
<b>PSORS6</b>	19p13-q13	<b>PSORS12</b>	20q13
<b>PSORS7</b>	1p34-35	<b>PSORS13</b>	6q21

#### **2.1.4.2 Tetikleyici Faktörler**

Genetik yatkınlığa sahip bireylerde psoriasis hastalığının ortaya çıkması endojen ve ekzojen tetikleyici faktörlere bağlıdır. Bu faktörler psoriasis hastalığının tetiklenmesine, şiddetlenmesine veya alevlenmesine neden olabilmektedir (Van De Kerkhof vd. 2012).

#### **Travma**

Deri alanlarına uygulanan travma psoriasis plaklarının gelişmesine neden olur. Bu gelişme Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak tanımlanmaktadır. Travmaya yol açan kaşıma, kesi, sıyrık, basınç, böcek ve hayvan ısırıkları, dövmeleler, kimyasal maddeler, termal yanıklar, aşı, radyasyon, akupunktur, fronkul, herpes zoster gibi enfeksiyöz deri hastalıkları, liken planus, alerjik ve iritan kontakt dermatit, fototoksik inflamatuvar dermatozlar koebner fenomenini şiddetlendirici etkenlerdir (Sagi ve Trau 2011). Travmayı takiben 2-6 hafta arasında yeni lezyonlar gelişir. Hastaların %25'inde gözlemlenen koebner fenomeni psoriasisin inflamatuvar sistemik bir hastalık olduğunu desteklemektedir (Van De Kerkhof vd. 2008). Travma sonrası inflamatuvar hücrelerin hasarlı dokuya kemotaksisi ve sinir uçlarından subtans P'nin salgılanması bu durumu açıklamaktadır (Fearon vd. 2001).

#### **Enfeksiyonlar**

Psoriasis gelişimine veya mevcut kliniğinin alevlenmesine streptokokal solunum yolu enfeksiyonları neden olabilirler. Streptokokal antijenlerin T lenfositlerini süperantijenik stimülasyonlarla uyarması söz konusudur. HIV (İnsan immünyetmezlik virüsü) enfeksiyonunun ise psoriasis şiddetini arttırdığı gözlemlenmiştir (Van De Kerkhof vd. 2012).

#### **İlaçlar**

Psoriasis alevlenmesi ile birçok ilaç ilişkilendirilmiştir.  $\beta$ -blokerler, antimalaryaller, lityum, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, tetrasiklin, terbinafin, indometazin, granülosit koloni uyarıcı faktör, interlökin tedavileri, interferon IFN- $\alpha$ 1 ve IFN- $\beta$  psoriasis başlatabilir veya şiddetlendirebilir. Kortikosteroid kullanımının aniden bırakılması psoriasis lezyonlarını arttırabilir (Balak ve Hajdarbegovic 2017).

## **Alkol**

Psoriasisin alkol kullananlarda daha çok geliştiği ve daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Psoriasis hücrel immün yanıtın baskılanması, lenfosit ve keratinosit hücre çoğalmasının uyarılması ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi mekanizmalar etkileyebilir (Türk 2012). Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), psoriasis patogenezinde görev alan bir sitokindir ve alkolik hepatit gelişiminde de görev alır. Psoriasis hastalarında alkolik karaciğer hastalıklarının daha sık görüldüğü saptanmıştır (Cassano vd. 2011). Aşırı alkol tüketimi, psoriasis ile ilişkili kardiyovasküler hastalık ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimine de katkıda bulunabilir (Adamzik vd. 2013).

## **Sigara**

Sigara içenlerde psoriasis gelişme riski daha yüksektir. Sitokin salınımını ve nötrofil göçünü artırıp hücrel immün yanıtı baskılayarak, humoral etkiye sebep olmaktadır. Doğum öncesi sigaraya maruz kalanlarda psoriasis görülme sıklığında artış tespit edilmiştir (Naldi vd. 2005). Genetik yatkınlığı olan bireylerde sigara etkeninden dolayı psoriasis gelişebilmektedir (Jin vd. 2009).

## **Endokrin faktörler**

Psoriasis kliniğinin şiddeti üzerinde hormonların önemli bir etkisi vardır. Ergenlikte ve menopozda hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Psoriasis östrojen artışı tetikleyebilmektedir. Östrojenin psoriasisde inflamasyonu baskılaması, keratinosit proliferasyonu ve neovaskülarizasyon gelişimini uarması gibi etkileride mevcuttur (Roman vd. 2016). Menstrual döngü seyrine paralel alevlenmeler gözlemlenmekte olması bu hipotezi desteklemektedir. Gebelikte psoriasis aktivitesinde %50 civarında iyileşme gözlemlenmektedir (Lin vd. 2016).

## **Obezite**

Obezite ve psoriasis arasında yüksek bir ilişki bulunmaktadır. Adipoz doku kaynaklı proinflamatuvar sitokinler artarak sistemik inflamasyonu başlatmaktadır veya psoriasisli hastalarda artmış proinflamatuvar durum, hayat kalitesindeki düşme, sosyal izolasyon, sağlıksız



beslenme alışkanlıkları, artmış depresyon oranı, aşırı alkol tüketimi ve azalmış fiziksel aktivite obeziteye neden olabilmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar obez hastalarda yan etki oluşturmakta ve ilaçların etkinliği azalmaktadır (Gürer ve Gökalp 2012, Puig 2011, Bremmer vd. 2010).

## **Diyet**

Düşük kalorili beslenme, uzun açlık periyotları, vejetaryen diyetler, omega-3 balık yağı gibi çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin diyetler psoriasisde yararlı etkiler göstermiştir. Çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasını değiştiren bu tür beslenme çeşitleri eikosanoid profiline etki ederek inflamatuvar süreçleri baskılar (Jensen vd. 2013, Bremmer vd. 2010).

## **Psikolojik Stres**

Psoriasisın başlamasında ve alevlenmesinde psikolojik stresin belirgin etkisi vardır. Psoriasis yaşamı tehdit etmediği halde yaşam kalitesinde ciddi etkiye sahiptir. Psoriasisli hastalarda ümitsizlik düşüncesi artmıştır. Hastaların damgalanması ve dışlanması yaşam kalitelerinde belirgin olarak düşüşe ve psikososyal sorunlarda artışa neden olur. Artan intihar düşüncesi psoriasis tetiklemekte, psoriasis varlığı da depresyonu şiddetlendirmektedir (Basavaraj vd. 2011).

### **2.1.5 Patogenez**

Psoriasis lezyonlarındaki histopatolojik karakteristik özellikleri; epidermiste ve dermiste T lenfositlerinden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu, doku inflamasyonu şeklindedir. Doğal ve adaptif immün sistemin aktivasyonu sonucu bu değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Nestle vd. 2009). Doğal immün sistemin efektör hücreleri keratinositler, nötrofiller, sitokinler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, antimikrobial peptidler, mast hücreleri, plazmasitoid ve miyeloid dendritik hücrelerdir. Bu hücreler patojenlere karşı cevabı birkaç saat içerisinde verirler. Doğal immün cevaptan sonra hafıza (bellek) hücreleri oluşmaz. Adaptif immün yanıt T lenfositleri tarafından daha yavaş sürede cevap oluşturulur ve daha sonra etkene karşı uzun süreli bellek gelişerek hafıza hücreleri oluşur. Psoriasisin kliniğinde immün sistemin doğal ve adaptif çeşitlerinden birinin zaman zaman öne çıkabildiği saptanmıştır (Gaspari 2006).

## **Keratinositler**

Keratinositler, sitokin üreterek derideki inflamasyona katkı sağlar. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ 1 salınarak derideki inflamatuvar reaksiyonları yönetebilir. Psoriasisde keratinosit proliferasyonunu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen sitokinler IL-12 ve IL-23'tür (Nickoloff vd. 2007). Keratinosit ve langerhans hücrelerinden salınan IL-23, Th17 hücreleri tarafından IL-17 ve IL-22 salınımını uyarır. IL-17 ve IL-22 hastalık şiddetli ile paralel seyretmekte ve IL-17 sitokinini hedefleyen tedaviler psoriasisde anlamlı iyileşme sağlamaktadır (Fitch vd. 2007). Ayrıca IL-22, antimikrobiyal peptid  $\beta$ -defensin sentezini sağlar. Bu sebeple psoriatik plaklar sekonder enfeksiyonlara karşı direnç gösterir (Ergün 2008).

## **Nötrofiller**

Nötrofiller, psoriasis erken evre lezyonlarında epidermis içinde bol miktarda eski lezyonlarda az sayıda bulunmaktadır. Nötrofillerin elastaz enzimleri aracılığıyla epidermal hiperproliferasyon ve keratinosit proliferasyonuna neden olduğu saptanmıştır. İlaça bağlı agranulositozda psoriasisde remisyona girmesi psoriasis patogenezinde nötrofillerin rolü olduğunu desteklemektedir (Büchau ve Gallo 2007).

## **Sitokinler**

Psoriasis lezyonlarının gelişmesinde T lenfositler tarafından salınan Th1 sitokinleri olan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  rol oynadığı gösterilmiştir (Sabat vd. 2007). Ayrıca lezyonlarda IL-17, IL-18, IL-20, IL-23 sitokin düzeyleride artış göstermektedir. IL-2, T-lenfosit proliferasyonunu uyararak psoriasisde patogenezinde en güçlü faktörler arasında yer alır. IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve kendi salınımını uyarır. Ayrıca psoriasisli hastaların lezyonlu derilerinde IL-6 düzeyi lezyonsuz alanlardan daha yüksektir. IL-8, keratinosit proliferasyonunu, anjiyogenezi, nötrofil kemotaksisini (ortama çekimini) uyarmaktadır. IL-12, T-lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerden IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  salınımını uyaran bir sitokindir. IL17, T lenfositlerin aktivasyonunu ve migrasyonunu, nötrofil ve monositlerin kemotaksisini, keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF, IL-1 $\beta$ , TGF, TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 salgılamasını sağlar. IL-18, Th1 differansiyasyonlarına katılmaktadır. IL-20, keratinosit proliferasyonu ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenlemekle görevlidir. IL-23, doğal immüneyi uyarma etkisiyle dokudaki T hücrelerinden

IL-17 salgılanmasını sağlar (Grine vd. 2015). Ayrıca psoriatik lezyonlarda bulunan CD4+ ve CD8+ lenfositlerden IL-22 salgılanmasını arttırmaktadır. Psoriasis şiddeti ile kandaki IL-22 düzeyi de korelasyon gösterir (Burgdorf vd. 2009).

IL-22'nin Th22 ve Th17 hücreleri tarafından üretilmesi, IL-23 ile indüklenir ve hiperproliferasyon ve AMP (antimikrobial peptit) sentezi gibi keratinositlerde birçok etkiye neden olur. IFN- $\gamma$ , IL-1 ve IL-23'ün dendritik hücrelerden salınmasını artırarak Th17 ve Th22 aktivasyonunu sağlar (Mahil vd. 2016). TNF- $\alpha$ , keratinosit, dendritik hücre, doğal öldürücü hücre, Th1, Th17 ve Th22 gibi hücreler tarafından salgılanır. TNF- $\alpha$ , inflamasyon, immün yanıt, hücre mortalitesi ve siklusu, doku rejenerasyonu ve apoptozisi düzenleyen multifonksiyonel sitokindir. Psoriasis patogenezi ve anjiyogenezinde rol oynamaktadır (Michalak-Stoma vd. 2011).

### **Antimikrobial peptitler**

İnsan derisi antimikrobial peptitlerin (AMP) iki ana grubunu içerir, katlisidinler (LL-37) ve  $\beta$ -defensinler. AMP, çeşitli immün hücreler için kemotaktiktir.  $\beta$ -defensinler olgunlaşmamış dendritik hücreler, mast hücreleri ve bellek T hücrelerini çekerken, LL-37, CD4 + T hücreleri için kemotaktiktir. Her iki AMP tipi monositleri ve nötrofilleri çeker ve dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını indükleyerek antijen alımını ve APC (antijen sunan hücre) fonksiyonunu artırır. Sonuç olarak, AMP, T hücre yanıtının başlamasına katkıda bulunur (Sweeney vd. 2011).

### **Makrofajlar**

Psoriasis patogenezinin en önemli katkıları TNF- $\alpha$  üretmeleridir. Antijen sunan hücrelerdendir. Psoriatik deride fazla bulunmaktadır. Lezyonlarda bazal membranın altına yerleşir. IL-6 ve IL-8 üreterek keratinositlerin uyarılmasını sağlar (Ergün 2008).

### **T lenfositleri**

Antijenle karşılaştığında dendritik hücreler bu antijeni tutarak hücre içine alır ve antijen işlenerek peptit yapısı haline getirilir. Hücre içerisinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) peptitleri ile birleşen antijen peptitleri hücre yüzeyine göç eder. Migrasyon

yeteneği artan dendritik hücreler bölgesel lenf noduna göç eder ve yüzeyindeki antijeni naive (doğal) T lenfositine bağlanır. Bağlanma immünolojik sinaps olarak isimlendirilir. Bunun sonucu 3 çeşit T lenfosit oluşur; efektör T hücresi, efektör-bellek T hücresi ve santral bellek hücresi. Efektör T hücresi, lezyonlu alana giderek efektör fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra apoptoza uğrar. Efektör-bellek T hücreleri kan ve periferik doku arasında geçiş gösterir başlıca inflamasyon bölgelerinde bulunur ve uyaranla karşılaştıklarında sitokin salarlar. Santral bellek hücreleri kan ile lenf nodu arasında geçiş gösterir. İkincil bir uyaran olduğunda çoğalarak efektör özelliklerini gerçekleştiren hücrelerdir.

Psoriatik lezyonlardaki T hücrelerinin çoğunluğu efektör-bellek T hücreleridir. Efektör-bellek T hücreleri, antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan yüzey antijenleri barındırmaktadır. Psoriasisde efektör-bellek T hücrelerinin deriye göç etmesini sağlayan yüzey antijeni kutanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) periferik kandaki lenfositlerin %10'unda lezyonlu alandaki lenfositlerin büyük çoğunluğunda bulunmaktadır. Dendritik hücrelerden salınan sitokine göre naive T lenfositler Th1, Th2, Th17 ve T düzenleyici (Treg) olmak üzere 4 farklı tipe dönüşebilirler. Plazmasitoid dendritik hücrelerden salınan IFN- $\gamma$  ve myeloid dendritik hücrelerden salgılanan IL-12 naive T lenfositlerin Th1'e dönüşümünü gerçekleştirir. Th1 cevabının bozulması otoimmüniteye neden olmaktadır. Ayrıca Th17 ve Th22 dönüşümünde psoriasisde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Treg ise hücrenin kendi antijenlerini tanımasını engelleyerek otoimmüniteyi baskılayan ve deride immünolojik homeostasiyi gerçekleştiren T hücresidir.

Psoriasisli hastaların periferik kanındaki Treg'ler, STAT3'ün fosforilasyonu ile birlikte baskılayıcı fonksiyonunda azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca psoriasisli hastalardan izole edilen Treg'ler IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-17'yi üretebilir ve bu izole Treg'lerin bulunduğu kültüre STAT3 inhibitörünün eklenmesi IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-17 ifadelerini sınırlandırmaktadır (Mahil vd. 2016, Yang 2016, Mattozzi vd. 2013).

## **Dendritik Hücreler**

Psoriasis lezyonlarında çok fazla sayıda dendritik hücre bulunmakta olup bunlar langerhans hücreleri, dermal dendrosit, plazmasitoid ve myeloid dendritik hücrelerden oluşur. Antijeni alıp işlemde geçirir ve naive T lenfositine sunumunu gerçekleştirir ayrıca saldığı sitokinler ile T hücrelerinin hangi türe dönüşeceğini belirleyerek immün cevap oluşumunu

gerçekleştirebildiğinden immün sistemde önemli bir rolü vardır (Lowes vd. 2007). Plazmasitoid dendritik hücreler tetikleyici faktörlerle uyarılırlar ve patogenezin erken döneminde çok önemli rolü olan IFN- $\alpha$ 'yı diğer hücrelerden 1000 kat fazla üretirler. Psoriasis lezyonlarında plazmasitoid dendritik hücrelerin sayısının arttığı ve IFN- $\alpha$  yolağının aktive olduğu saptanmıştır (Liu 2005). Psoriasisde diğer bir sitokin TNF- $\alpha$  dendritik hücre olan miyeloid dendritik hücreler tarafından salınmaktadır. TNF- $\alpha$  sitokini naive T lenfositlerin Th1 ve Th17 dönüşümünü gerçekleştirmektedir (Zaba vd. 2009).

### **Doğal öldürücü hücreler**

Hücrelerin kendi antijenlerini ve yabancı antijenleri tanımada ve bu antijenlere karşı sitokin üretilmesinde immün regülatör olarak görev yapar. Psoriasis lezyonlarında doğal öldürücü hücrelerin sayısının arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca IL-12 doğal öldürücü hücrelerin proliferasyonunu ve bu hücrelerden TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  salınımını uyarır (Sweeney vd. 2011).

### **2.1.6 Klinik**

Psoriasis klasik lezyonları genelde simetrik tutulum yapmaya eğilimli, keskin sınırlı, eritemli ve sedefi beyaz skuam (pul) yapılı parlak görüntülü plaklarla karakterize biçimdedir. Genellikle 2-3 mm çaplarında lezyonlar gözlemlenmektedir. Merkezden çevreye doğru yayılarak büyüyen lezyonlar zamanla geniş alanda skuamli plaklar şekline dönüşür. Lezyonlar dirsek, diz, bel ve sakrum bölgesi ve saçlı deride ortaya çıkmaktadır. Travmaya bağlı deride yeni plaklar oluşabilir ve bu durum Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak bilinir. Lezyonlarda genellikle kaşıntı ve yanma ortaya çıkmaktadır (Gülekon vd. 2008). Psoriasis lezyon şiddetini değerlendirmede Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Vücut Yüzey Alanı (VYA) kullanılmaktadır (Finlay 2005).

Psoriasis morfolojik özelliklerine göre klinik alt tiplere ayrılmaktadır.

#### **2.1.6.1 Psoriasis vulgaris (Kronik plak psoriasis)**

Hastaların %80-90'ını oluşturan en sık görülen psoriasis tipidir. Dizlerin, dirseklerin ve ellerin ekstansör kısımları, saçlı deri ve gövde en sık tutulmanın görüldüğü bölgelerdir. Lezyonlar keskin sınırlı, oval, eritemli ve sedefi skuamla örtülü plaklar şeklinde görülür. Plakların kenarı

hafifçe kabarmış ve beyaz halka ile çevrelenmiştir. Görülen beyaz halkalara Woronoff halkası denilmektedir. Sedefi plakların kazanmasıyla küçük kanama alanları görülebilir buna Auspitz fenomeni denilmektedir (Burgdorf vd. 2009).

#### **2.1.6.2 Eritrodermik psoriasis**

Psoriasisın nadir karşılaşılan tipidir ve vücut yüzey alanının çoğunu kaplayan generalize eritemli plaklarla karakterizedir. Kronik psoriasis plakları yaygınlaşarak tüm vücut yüzey alanını kapsayacak şekilde karşılaşılabileceği gibi kortikosteroid tedavisinin kesilmesi, mevcut psoriasisın kontrol altına alınmaması, ilaç reaksiyonu ya da enfeksiyona bağlı olarak çeşitli etkenler sonrası birdenbire tüm vücut yüzey alanını kapsayan eritemler şeklinde de karşılaşılabılır. Bu psoriasis formu derinin ısı dengesini bozarak hipotermiye neden olabilir ve kardiyak yük artışı ortaya çıkar. Yaşamı tehdit eden klinik bir tablo oluşturur (Braun-Falco vd. 2000).

#### **2.1.6.3 Psoriatik Artrit**

Psoriasis hastalarının %30'unda görülen romatizmal olmayan inflamatuvar eklem rahatsızlığı olan seronegatif artritir. Deforme eklem komplikasyonları gelişebilmekte ve bu komplikasyonlar düşük artiküler fonksiyona ve yüksek mortaliteye neden olup hastaların çalışma hayatını ve sosyal ilişkilerini etkilemektedir. Etiyolojisinde çevresel, immünolojik ve genetik faktörler rol oynayabilir. Kadın ve erkek bireyler eşit oranda etkilenir. En çok gözlemlendiği yaş grubu 35-45 yaş arasındır. Beş farklı klinik tipi asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, spinalartrit, distalinterfalangial artrit, artritıs mutilans görülebilmektedir (Sarac vd. 2016).

#### **2.1.6.4 Guttat psoriasis**

Ani başlangıçlı, eritemli hafif skuamlı papül ve küçük plaklarla karakterizedir. Streptokokal veya viral üst solunum yolu enfeksiyonları sonrasında oluşur. Lezyonları gövde ve ekstremitelerin proksimal bölgelerinde gözlemlenmektedir. Guttat psoriasis olan hastalarda ileriki evrelerde kronik plak psoriasisine geçiş gerçekleşebilir. Lezyonların karakteristik özelliği damla şeklindedir ve “guttat” damla anlamına gelmektedir (Krishnamurthy vd. 2010).

### **2.1.6.5 Püstüler psoriasis**

Eritemli zeminde steril püstüllerden oluşan döküntülerle seyreden psoriasis tipidir. Generalize (von zumbusch) ve lokalize (barber) olmak üzere iki klinik tipi mevcuttur. Diyabet, gebelik, güneş, hipokalsemi, stres, enfeksiyon, kontakt dermatit, kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, progesteron, penisilin, iyodür, lityum, salisilat, fenilbutazon gibi etkenler psoriasisin püstüler tipe dönüşmesine veya doğrudan püstüler psoriasisine neden olabilir (Aktaş 2005).

### **2.1.6.6 Tırnak psoriasis**

Tırnak tutulumu, psoriasis hastalarının %10-55 arasında değişen oranlarda gözlemlenmektedir. Psoriasis, tırnak matriksi tutulumu ya da yüksük tırnak olarak klinikte isimlendirilen kısmını, tırnak yatağı tutulumu yağ lekeli, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve distal onkolizis olarak görülmesini sağlayan kısmını veya hiponişyumu etkileyebilir. Tırnak tutulumu hastalığın şiddetli seyirli olması, hastalık süresinin uzun olması, ailede psoriasis görülmesi ve psoriatik artrit klinik tipiyle de ilişkili olabilir (Yazıcı 2008).

### **2.1.6.7 İnvers psoriasis**

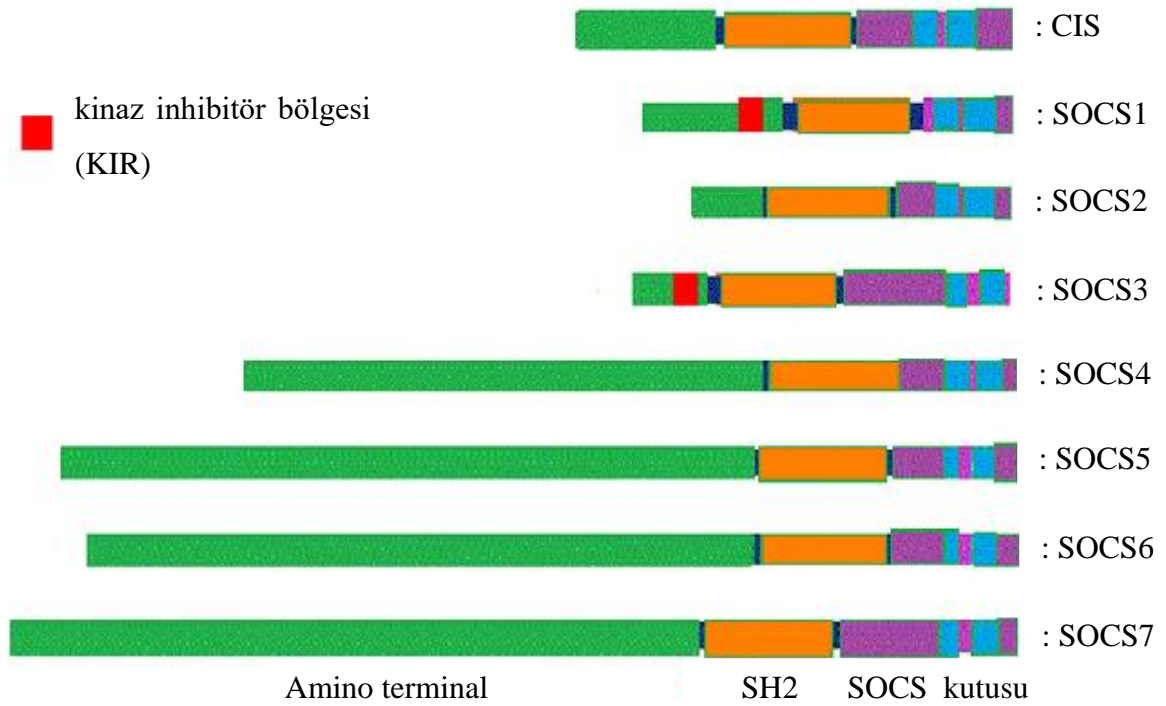
Psoriasisin kıvrım bölgelerine yerleşen tipidir. Fleksural olarak da adlandırılan invers psoriasis lezyonları parlak, kırmızı-pembe renkli, eritemli, keskin sınırlı plaklar ve nadir skuamlar ile karakterizedir. Kıvrım bölgelerindeki nem ve sürtünmeden dolayı skuamlar nadir gözlemlenir. Skuam nadirliğinden dolayı fungal ve bakteriyel enfeksiyonlarla karıştırılabilmektedir (Braun-Falco vd. 2000).

### **2.1.6.8 Palmoplantar psoriasis**

Simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli, kaşıntılı, yapışkan sarımsak renkli skuamlı avuç içi ve ayak tabanındaki lezyonlarla karakterizedir. Hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda el hareketlerini kısıtlayabilir ve ağrılı fissür eşlik edebilmektedir (Burgdorf vd. 2009).

## 2.2 SİTOKİN SİNYAL BASKILAYICILARI (SOCS)

Sitokin sinyal baskılayıcıları (SOCS), çeşitli sitokinler tarafından tetiklenen proinflamatuvar yolakların endojen inhibitörleri olarak işlev gören sekiz hücre içi protein ailesidir. Bu protein ailesi SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOCS4, SOCS5, SOCS6, SOCS7 ve CIS (Sitokin ile uyarılabilen Src homoloji-2 protein) den oluşmaktadır. SOCS proteinleri, merkezi bir Src homoloji 2 (SH2) alanı, bir amino terminal alanı (N-terminal) ve SOCS kutusu olarak bilinen bir karboksil terminal alanı içerir (Madonna vd. 2012) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 SOCS ailesi üyelerinin alan yapıları.

Aile üyeleri arasında sekans homolojisi olmasına rağmen CIS ile SOCS2, SOCS1 ile SOCS3, SOCS4 ile SOCS5, SOCS6 ile SOCS7 arasında yakın homoloji bulunmaktadır. SOCS1 ve SOCS3'te farklı olarak SH2 alanına bitişik kinaz inhibitör bölgesi (Kinase inhibitory Region; KIR) yer almaktadır (Chulbul vd. 2015).

İnterlökinler, interferonlar ve hematopoietinleri içeren sitokinler yapısal olarak birbiriyle ilişkili olup immünite ve inflamasyonunun düzenlenmesinde görev alır. Sitokinler, reseptör homodimerizasyonunu indükleyerek ilişkili oldukları JAK kinazların aktivasyonuna neden olur. Aktive olmuş JAK'ler, SH2 alanı içeren sinyal proteinleri için bağlanma bölgeleri içeren

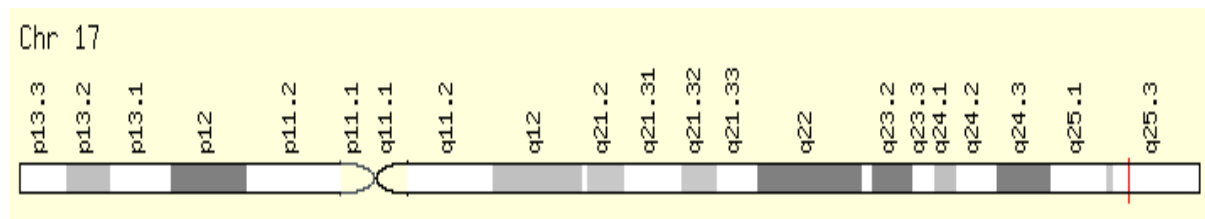


reseptörlerin sitoplazmik alanlarını fosforile eder. Tirozin fosforilasyonunun substratları arasında STAT üyeleri bulunur. Bu yolağın ilk olarak interferonlar (IFN'ler) tarafından aktive edildiği bulunmuş daha sonraki çalışmalarda çok sayıda sitokin, büyüme faktörü ve hormonal faktörün JAK ve/veya STAT proteinlerini aktive ettiği belirlenmiştir. JAK-STAT yolağı ile iletilen sitokin sinyalleri SOCS veya CIS olarak bilinen endojen JAK kinaz inhibitör proteinleri tarafından düzenlenmektedir (Hanada ve Yoshimura 2002). SOCS proteinleri, sinyalleme için çeşitli mekanizmalar kullanır. İlk olarak, aktifleştirilmiş sitokin reseptörleri üzerindeki bağlanma bölgeleri için STAT ile rekabet edebilirler. İkincisi, SOCS proteinleri JAK'ları tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmek için bağlayabilirler. Üçüncü olarak, SOCS proteinleri, ubiquitinyasyon ile bozulma için ilişkili substratları hedefleyerek sinyal yollarını bastırabilir (Liang vd. 2014). Hem SOCS1 hem de SOCS3, JAK tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder; SOCS1, doğrudan SH2 alanı ile JAK'lara bağlanırken, SOCS3 sitokin reseptörlerine bağlanır ve JAK'ların katalitik aktivitesini inhibe eder. Bu iki molekül, N-terminalinde, JAK inhibisyonu için gerekli olan benzer bir KIR bölgesi içerir (Hanada ve Yoshimura 2002).

SOCS proteinleri sitokin sinyalinin inhibitörleridir ve ekspresyonları JAK/STAT yolağı ile indüklenir. Uyarılmamış hücrelerde JAK/STAT aktif değildir ve SOCS genleri de bu hücrelerde eksprese edilmezler. Aktif JAK-STAT sinyali etkisiyle transkribe olurlar ve JAK/STAT mekanizmasını inhibe etmeye yönelik aktivite gösterirler (Yoshimura vd. 2005). Klasik bir negatif geri besleme döngüsü ile, SOCS proteinleri ya doğrudan sitokin reseptörüne ya da JAK'ların katalitik alanına bağlanarak sitokin ekspresyonunu gerçekleştirecek STAT proteinlerinin fonksiyonunu ve fosforilasyonunu inhibe eder (Alexander ve Hilton 2004).

### SOCS3

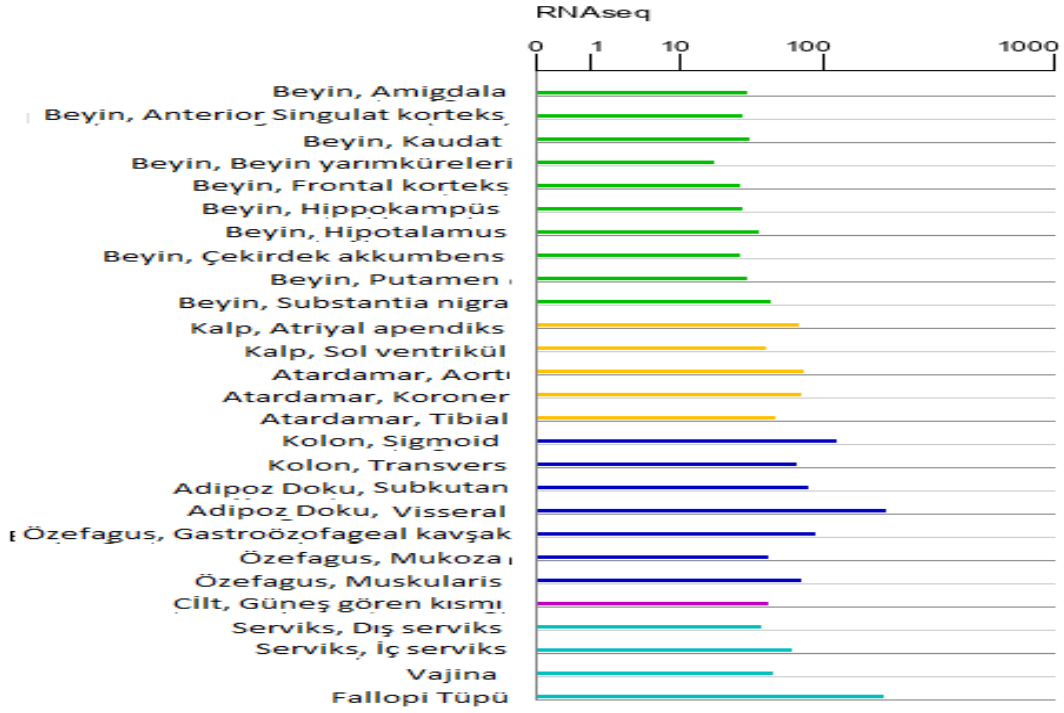
İnsan SOCS3 geni kromozom 17q25.3'de yer almaktadır (Şekil 2.2). Sitokin sinyal baskılayıcı (SOCS) proteinleri, immün cevapların anahtar düzenleyicileridir ve etkilerini klasik negatif geri besleme döngüsünde uygularlar.



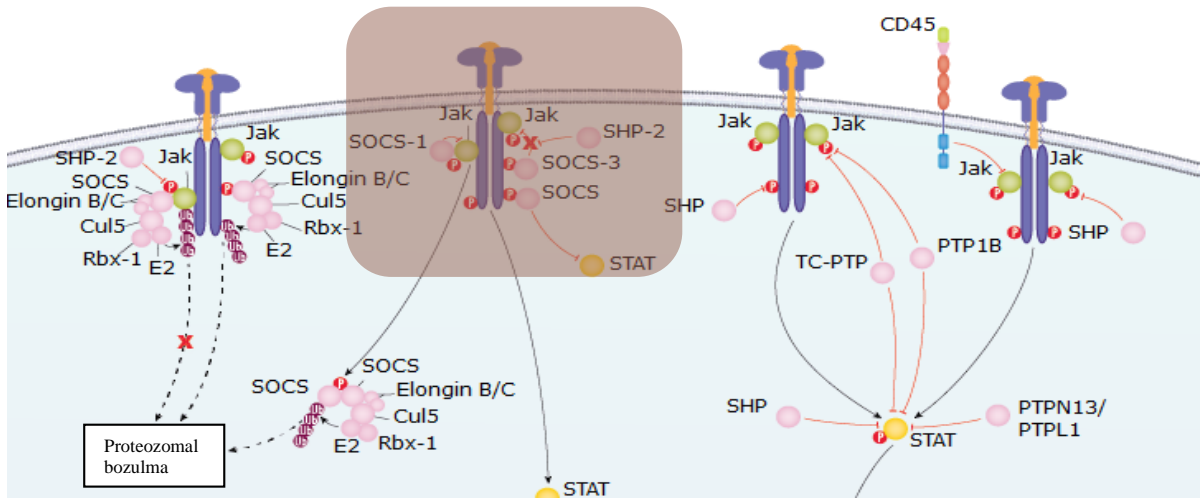
Şekil 2.2 SOCS3 geninin kromozom üzerindeki yerleşimi.



SOCS3 geni JAK-STAT3 yolağını aktive eden sitokinlerin negatif bir regülatörü olarak işlev görür. SOCS3 geninin ekspresyonu, IL6, IL10 ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından indüklenir. Ayrıca SOCS3 geni tarafından kodlanan proteinin, JAK2 kinaza bağlandığı ve JAK2 kinaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Yasukawa vd. 2012). SOCS3, adipoz doku ve fallopi tüpünde dahil olduğu çeşitli dokularda ifade edilmektedir (Şekil 2.3, Şekil 2.4).



Şekil 2.3 SOCS3 gen ekspresyonu.



Şekil 2.4 JAK/STAT yolağındaki SOCS3'ün negatif regülasyonu.

SOCS3'ün fare çalışmaları, bu genin fetal karaciğer hematopoezinin negatif düzenlenmesinde ve plasental gelişimdeki rolünü ortaya koymuştur. SOCS3 SH2 alanı ile gp130 (glikoprotein 130), LIF (Lösemi inhibe edici faktör), eritropoietin, insülin, IL-12, G-CSF ve leptin reseptörleri dahil olmak üzere tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak sitokin sinyal iletimini inhibe eder. JAK2'ye bağlanması kinaz aktivitesini inhibe eder. Fetal karaciğer hematopoezini baskılar. Th2'nin aracılık ettiği alerjik yanıtların başlamasını ve korunmasını düzenler. IL-6 sinyalini in vivo düzenler (Yasukawa vd. 2012, Yoshimura vd. 2005).

Koşullu nakavt fare çalışmaları, SOCS3'ün IL-6 ve G-CSF'nin önemli bir negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. Fare hematopoietik hücrelerinde SOCS3 geninin delesyonu, nötrofil ve inflamatuvar patolojik durumları ortaya çıkarmıştır. Nötrofil granülositi hücre hattı in vitro G-CSF ile uyarıldığında, SOCS3 eksikliği olan hücrelerin uzun süreli STAT3 aktivasyonu ve G-CSF'ye daha fazla hücreyel tepki gösterdiği tespit edilmiştir. G-CSF enjekte edilen SOCS3 eksikliği olan farelerde, artmış nötrofil, progenitör hücre mobilizasyonu ve splenomegali gösterilmiş, beklenmedik şekilde birden fazla dokuya inflamatuvar nötrofil infiltrasyonu ve bunun sonucunda arka bacak parezi gelişmiştir. Nötrofillerde STAT3 delesyonu ise G-CSF'ye aşırı tepki oluşturmuş ve STAT3'ün nötrofiller içindeki ana rolünün SOCS3'ün indüksiyonu olduğu ortaya koyulmuştur (Yoshimura vd. 2005).

IL-6, birçok inflamatuvar hastalıkta progresif bir işleve sahip proinflamatuvar bir sitokin iken, IL-10, güçlü bir antiinflamatuvar aktiviteye sahip immüno düzenleyici bir sitokindir. Her ne kadar IL-6 ve IL-10'un fonksiyonu için transkripsiyon faktörü STAT3 gerekli olsada, bu iki sitokin nasıl bu gibi zıt fonksiyonlar sergilediği açık değildir. SOCS3, IL-6/gp130 tarafından aktive edilen STAT3'ü baskılamaktadır. Kronik inflamatuvar hastalıkların IL-6 ve IL-6 ile ilişkili sitokin aracılı STAT3 yolları ile desteklendiği ve SOCS3'ün ifadesinin STAT3 aktivasyonunu inhibe edebildiği göz önüne alındığında, SOCS3'ün IL-6 aktivasyon ile ilişkili inflamatuvar hastalıkları düzenleme potansiyeline sahip olduğu anlaşılmaktadır (Yasukawa vd. 2012, Yoshimura vd. 2005).

STAT3 aktivasyonu ve yüksek SOCS3 ekspresyon seviyeleri, IBD (inflamatuvar barsak hastalığı) model farelerin kolonundaki epitelyal ve lamina propria hücrelerinde, ayrıca ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastalarda ve RA (romatoid artrit) hastalarının sinovyal fibroblastlarında bulunmuştur. Bir dekstran sülfat sodyum kaynaklı fare kolit modelinde STAT3 aktivasyonunun SOCS3 indüksiyonundan 1 gün önce olduğunu; STAT3

aktivasyonunun, 3 ila 5 gün içinde ortaya çıktığı ve sonra azaldığı, fakat SOCS3 ekspresyonu 5. günde indüklenmiş olduğu ve daha sonra yüksek seviyelere çıktığı gözlemlenmiştir. İnflamatuar sinovitin murin modellerinde STAT3 fosforilasyonu SOCS3 ifadesinden önce oluşmaktadır bu da SOCS3'ün STAT3 negatif geri besleme döngüsünün bir parçası olduğu fikrini desteklemektedir (Yasukawa vd. 2012, Yoshimura vd. 2005, Suzuki vd. 2001).

Adenoviral gen transferi ile SOCS3'ün aşırı ekspresyonunun, deneysel artrit gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir. IL-6/STAT3 yolu bu nedenle sitokin ve büyüme faktörü üretimine, doku hiperplazisine, sinoviyal fibroblast proliferasyonuna, fibrozis ve osteoklast aktivasyonuna katkıda bulunarak hastalıkların kronik durumunun ilerlemesini teşvik eder (Yoshimura vd. 2005).

SOCS3/SH2 bağlanma bölgesi mutasyona uğramış membran reseptörü gp130'a sahip farelerde, IgG2a ve IgG2b sınıfı immünoglobulinlerin ve Th1 tipi sitokinlerin üretiminin artmasıyla RA benzeri bir eklem hastalığı geliştirmiştir. Bu nedenle, SOCS3 aynı zamanda otoimmün hastalık gelişiminde de anahtar bir faktördür. Bu çalışmalar, gp130 ile ilişkilendirilen sitokinlerin RA sinovyal fibroblastlarını aktive etmede muhtemelen önemli olduğu fikrini pekiştirmiştir. Gp130-JAK-STAT yolunun modülasyonu yeni antiinflamatuar ilaçların geliştirilmesi için önem teşkil edebilir. Spesifik JAK inhibitörleri, immün sistemin bozukluklarının tedavisinde, özellikle toksisiteyi kullanımlarını sınırlamadığında, terapötik bir role sahip olabilir. Ayrıca SOCS3 alerjik tepkilere de neden olabilmektedir, bir çalışmada T hücrelerinde transgenik SOCS3 ekspresyonunun Th1 gelişimini inhibe ettiğini ve Th2 gelişimini desteklediğini göstermiştir. T hücrelerinde SOCS3 ekspresyonu, astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıkların şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. T hücrelerinde SOCS3 seviyelerinin modülasyonu, otoimmün inflammatuar hastalıkların tedavisi için Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (Yoshimura vd. 2005).

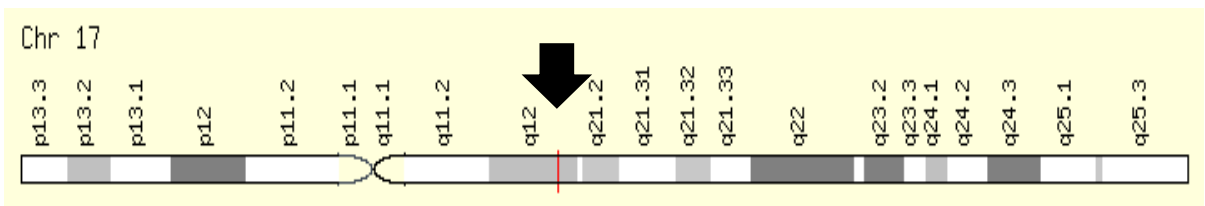
IFN- $\alpha$ 'nın, T hücrelerinde SOCS3 ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Tersine, SOCS3, IFN- $\alpha$  aracılı bir sinyallemeyi inhibe eder. SOCS3 aşırı ekspresyonu, kronik miyeloid lösemi, kronik hepatit C virüs enfeksiyonlu hastalarda ve kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında IFN- $\alpha$  tedavisine direnç kazandırır. SH2-bölgesi içeren protein-tirozin fosfatazlar; SHP-1 ve SHP-2'nin, defosforilasyon yapan sitokin reseptörleri ve reseptörle ilişkili tirozin kinazlar vasıtasıyla IFN- $\alpha$  içeren sitokinlerin aracılık ettiği sinyallemeyi negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir. Son

gözlemler, psoriatik hastalardan alınan T hücrelerinin, IFN- $\alpha$ 'ya karşı duyarlı olduğunu, STAT sinyalleri ve IFN- $\gamma$  üretiminde artışa yol açtığını göstermiştir (Eriksen vd. 2010, Sonkoly vd. 2007).

Mikroarray analizi ve kantitatif real time PCR kullanılarak psoriatik cilt lezyonlarındaki miR-203 ekspresyonu normal cilt ile karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermiştir. In situ hibridizasyon psoriatik lezyonlu cildin tüm epidermal tabakalarında miR-203'ün ekspresyonunun arttığını ve SOCS3'ün 3' UTR'sinde evrimsel olarak korunmuş olası 10-nükleotid miR-203-bağlama bölgesi tanımlanmıştır. SOCS3 protein ekspresyonu immünohistokimya analizinde miR-203 ekspresyonu ile tamamlayıcı bir patern göstermiştir. SOCS3, transkripsiyon faktörü olan STAT3'ün aktivasyonunu inhibe eden sitokin sinyalleşmesinde negatif bir geri besleme döngüsünün bir parçasıdır ve STAT3 psoriatik plakların gelişimi için keratinositlerde aktivasyonu gereken bir transkripsiyon faktörüdür. SOCS3, sağlıklı derideki bazal keratinosit tabakası tarafından güçlü bir şekilde eksprese edilirken, psoriasis lezyonlarının epidermisinde baskılanmıştır. Psoriatik lezyonlu deride SOCS3 ekspresyonunun down regülasyonu, Western blot analizi ile de teyit edilmiş ve psoriatik plaklardaki SOCS3 protein seviyelerinde, sağlıklı cilde kıyasla anlamlı bir düşüş olduğunu gösterilmiştir. Kantitatif real time PCR, psoriatik ve sağlıklı ciltte SOCS3 mRNA ekspresyonunda anlamlı bir farklılık göstermemiş ve psoriasisde SOCS3'ün downregülasyonunun posttranskripsiyonel düzeyde gerçekleştiği ortaya koyulmuştur. SOCS3 eksikliği, psoriatik lezyonlarda bulunan bir sitokin olan IL-6'ya cevap olarak STAT3'ün sürekli aktivasyonuna yol açtığından, psoriatik lezyonlarda SOCS3'ün miR-203 ile baskılanmasının sürekli STAT3 aktivasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür (Sonkoly vd. 2007).

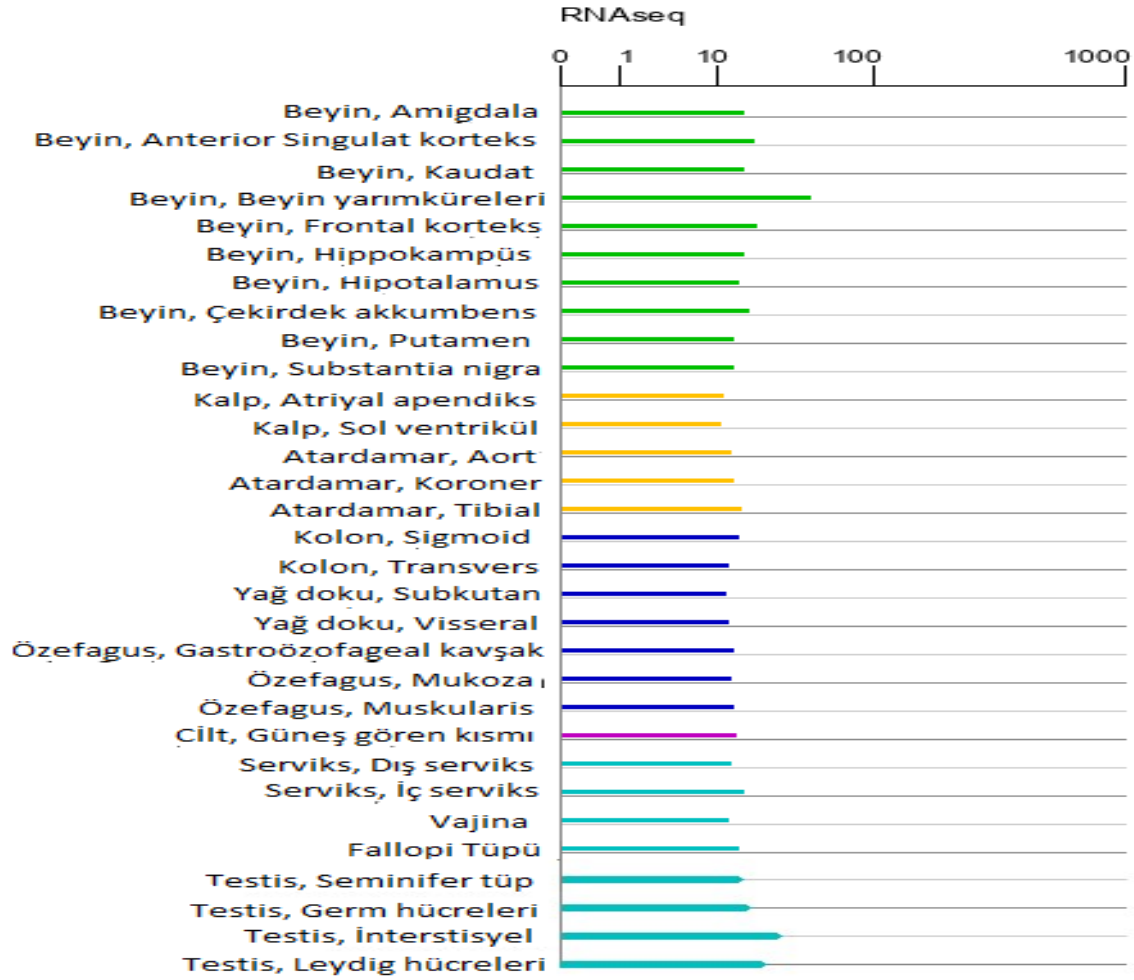
## SOCS7

İnsan SOCS7 geni kromozom 17q12'de yer almaktadır (Şekil 2.5). Sitokin sinyal baskılayıcı (SOCS) proteinleri, immün cevapların anahtar düzenleyicileridir ve etkilerini klasik negatif geri besleme döngüsünde uygularlar.



Şekil 2.5 SOCS7 geninin kromozom üzerindeki yerleşimi.

SOCS7, en güçlü şekilde testis ve beyin olmak üzere çeşitli dokularda ifade edilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 SOCS7 gen ekspresyonu.

SOCS7'nin lökositlerdeki ekspresyonu prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH) ve IL-6 tarafından uyarılır. GH ve PRL sinyallerini esas olarak JAK2 / STAT5 yolu ile ve Leptin'i (LEP) JAK2 / STAT3 yoluyla iletir. SOCS7'nin, STAT3 ve STAT5'in aracılık ettiği PRL, GH veya LEP sinyalini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. SOCS7 ayrıca JAK2'nin katalitik alt alanı olan JH1'in aşırı ekspresyonu ile indüklenen STAT3 ve STAT5 sinyallerini zayıflatmıştır. SOCS7, fosforile edilmiş STAT3 veya STAT5 ile etkileşime girdiğinden, SOCS7'nin STAT proteinleri düzeyinde etki ettiği varsayılmış ve SOCS7'nin PRL ve LEP kaynaklı STAT3 ve STAT5 fosforilasyonunu inhibe ettiği ve aktif STAT3'ün nükleer translokasyonunu önlediği gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında, sonuçlar SOCS7'nin PRL, LEP ve muhtemelen GH sinyalinin fizyolojik bir düzenleyicisi olduğunu ve SOCS proteinin sitokin ile indüklenebilir STAT-aracılı sinyal transdüksiyonunun inhibe edilmesinde yeni bir varyasyon olduğu gösterilmiştir (Martens vd. 2005).

SOCS7 ilk olarak kısmi cDNA dizisi ve adaptör proteinleri; NCK, Grb-2 ve Fosfolipaz Cγ-1 ile etkileşime girebilme kabiliyeti nedeniyle NAP-4 olarak adlandırılmıştır. Fare, sıçan ve insanlarda SOCS7'nin tam sekansları bildirilmiştir. NAP-4 dizisi, SOCS7'nin 127 N-terminal amino asidinden yoksundur, ancak 34 amino asitlik bir ek segmente sahiptir. Son zamanlarda, SOCS7 (ve SOCS6) nın IRS-2 (insülin reseptör substratı 2) ve IRS-4 (insülin reseptör substratı 4) ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, SOCS7'nin aktin ve vinexin ile hücre iskeleti proteinleri ile etkileşime girdiğini ve hücre zarlarında bulunduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır (Martens vd. 2005).

IFN-β indüksiyonunda yer alan miR-145 hedef geni SOCS7 ekspresyon seviyesi mesane kanseri hücrelerinde normal ürotelyal hücreleri seviyesine kıyasla artmaktadır. Eksojen miR-145, SOCS7'nin ekspresyon seviyesini düşürmüş ve SOCS7 eksikliği IFN-β indüksiyonunu arttırmıştır. Bununla birlikte, SOCS7'nin işlevine odaklanan çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışma, SOCS7'nin STAT3 ve STAT5'in nükleer translokasyonunu zayıflattığını göstermektedir. STAT3'ün nükleer translokasyonu, diğer STAT'lerin aksine, tirozin fosforilasyonundan bağımsızdır. Hem fosforile edilmiş hem de fosforile edilmemiş STAT3, IFN-β ekspresyonunu düzenler (Noguchi vd. 2013).

HeLa hücrelerinde GTP (Guanozin trifosfat) bağlayıcı proteinler SEPT2 (Septin2), SEPT6 ve SEPT7'nin yıkılması stres liflerinin parçalanmasına ve hücrelerin polaritelerini kaybetmesine neden olduğunu gösterilmiştir. Bu septinlerin, sinyal alıcılara sinyallerin iletilmesini sağlayan adaptör protein NCK'nin nükleer birikimini sınırlamak için SOCS7 ile hareket ettiği bulunmuş ve septin filamentlerinin yokluğunda, SOCS7 çekirdeğe NCK almaktadır. Ayrıca, NCK'nin sitoplazmada azalması, aktin stres liflerinin çözünmesini ve hücre polaritesinin kaybını tetiklemiştir. Septinler, SOCS7 ve NCK arasındaki ilişkinin, DNA hasarı kontrol noktası tepkisi içinde bir rol oynadığını gösterilmiştir. SOCS7, NCK'nin DNA hasarının ardından çekirdeğe girmesinde ve UV kaynaklı hücre döngüsünün durması için gereklidir. Ayrıca, UV kaynaklı DNA hasarına cevap olarak p53'ün aktivasyonu için nükleer NCK gereklidir. Septinleri, SOCS7 tarafından NCK nükleer translokasyonu yoluyla aktin hücre iskeletine bağlayan yeni bir sinyal yolağı belirlenmiştir. (Kremer vd. 2007).

SOCS proteinleri arasında, SOCS7, SH3 bölgesi içeren proteinlerle birleşmeye izin verebilecek 4 poliprolin bölgesi içermesi bakımından benzersizdir. SOCS7 etkileşimli moleküller, yeast 2-hybrid (Y2H) ve co-immunoprecipitation (Co-IP) analizleri kullanılarak tanımlanmıştır. Sinyal

molekülleri Grb-2 ve STAT3; tirozin kinazlar Egfr, Lck ve Hck; lipaz PLC $\gamma$ ; ve çoklu SH3 alanı içeren protein Vinexin tanımlanmıştır. Her iki çalışmada da NCK adaptör proteini ile etkileşimleri bulunmuştur. Ayrıca SOCS7 SH2 bölgesinin glutatyon-S-transferaz-füzyon proteininin, PI3K'nın düzenleme alt birimi olan IRS4 ve p85 ile ilişkisi bulunmuştur. Bu proteinlerin çoğunluğu insülin sinyal yolunda hareket ettiğinden, bu veriler SOCS7 ile insülin sinyal kaskadı arasındaki etkileşimi göstermiştir. Drosophila genomunun sekanslanması, SOCS4 ve SOCS5'e homolog olan bir ve SOCS6 ve SOCS7'ye homolog olan iki toplam üç SOCS genini ortaya çıkarmıştır. Caenorhabditis elegans genom dizisinde tanımlanan tek SOCS geni, SOCS6 ve SOCS7'ye benzerdir. Bu bulgu, bu proteinler için hayvan biyolojisindeki, muhtemelen JAK/STAT sinyalleme sisteminin ötesinde korunmuş bir işlevi destekler (Banks vd. 2005).

Birincil amino asit (a.a.) seviyesinde, SOCS7, SOCS6'ya en yakın homologdur. SOCS7 proteini hem SH2 alanında hem de SOCS kutusunda SOCS6 ile %50'den daha fazla benzerlik gösterdiğinden SOCS7, SOCS6 eksikliğini telafi edebilir. SH2 alanları içinde %56 amino asit ve SOCS kutusu içinde %53 amino asit benzerliği sergilemektedir. SOCS6 ve SOCS7'nin N-terminal alanları, 350 a.a. uzunluğunu aşar ve SOCS6 N-terminal alanı, tanımlanabilir bir protein etkileşimi motifi içermezken, SOCS7 N-terminal alanı, varsayılan bir nükleer lokalizasyon sinyali ve prolin bakımından zengin bölge içerir (Krebs vd. 2002).

Fare SOCS6 ve SOCS7 proteinlerinin incelenmesi, IRS4 ve p85PI3K (fosfatidilinositol-3 kinaz P85 alt birimi) için spesifik bağlanma afinitesi ve SOCS7'nin IRS-2 ile etkileşimi olduğunu, bunun insülin sinyal moleküllerini etkileyebileceğini göstermiştir (Mooney vd. 2001). SOCS7'nin biyolojik etkisini araştırmak için, fare embriyonik kök hücrelerinden homolog rekombinasyon yöntemiyle SOCS7 gen ekspresyonu olmayan fareler üretilmiştir. SOCS7 geni olmayan farelerde beklenen sayıda doğumu gerçekleşmiş ve bu farelerin morfolojisinde herhangi bir sorun gözlemlenmemiştir. Hematopoezde ve dolaşımdaki glukoz veya insülin konsantrasyonlarında anormallik sergilememişlerdir. Bununla birlikte, SOCS7 geni olmayan fareler, yabancı tip yavrulardan %7-10 daha küçük boyutludur ve 15 haftalıkken %50'si hidrosefali sonucu ölmüşlerdir. In situ hibridizasyon çalışmaları, beyinde SOCS7'nin önemli bir fonksiyonel rolünü düşündüren bilgileri ortaya çıkarmıştır (Krebs vd. 2004).

IL-6, LNCaP (Prostat Lenf Nodu Karsinomu) hücre kültürleri üzerinde büyümeyi önleyici etkiye sahiptir. IL-6 Janus kinaz yolu üzerinden STAT3'ü aktifleyerek LNCaP hücrelerinde



nöroendokrin differansiyasyona neden olabilir. SOCS7 ekspresyon seviyeleri, IL-6'yı salgılayan bir LNCaP alt hattı olan LNCaP-S17 hücre hattında yüksek seviyededir. Bu da SOCS7'nin IL-6 kaynaklı nöroendokrin differansiyasyonda gözlenen farklılıklardan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. LNCaP-S17 hücrelerinde artan SOCS7 seviyelerinin JAK2'nin fosforilasyonunu ve STAT3'ü inhibe ettiğini IL-6'nın etkisiyle oluşan nöroendokrin differansiyasyonunda azalmış cevaba yol açtığını göstermiştir. IL-6, SOCS7'nin ekspresyonunu indükleyebilir ve bu nedenle SOCS7, JAK2/STAT3 yolağının IL-6 kaynaklı aktivasyonunu inhibe etmek için negatif bir geri besleme döngüsünde etki etmektedir (Ge vd. 2012, Çal ve Şimşir 2005).

Epitelyal meme kanseri hücreleri genellikle IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-I) reseptörünü (IGF-IR) aşırı eksprese eder. IGF-IR'ne ligand bağlanma, tirozin kinaz aktivitesini aktive eder, bu da kendiliğinden fosforilasyonuna neden olur ve downstream kaskadını tetikler. Fosfolipaz C $\gamma$ -1 (PLC $\gamma$ -1) ve substratları, IGF-IR sinyalleşmesinde önemli bir downstream yolağı oluşturabilir. PLC $\gamma$ -1 aşırı ekspresyonunun artmış IGF-IR ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuş, meme kanserinde gözlemlenmiştir ve birçok agresif meme kanserinde, IGF-IR upregüle olduğu gösterilmiştir. PLC $\gamma$ -1 inhibisyonun, sadece SOCS7 geni yok edildiğinde meydana geldiği görülmüştür. SOCS7, IGF-IR sinyalleşmesinde çok yönlü bir düzenleme mekanizmasının parçası olarak görev yapmaktadır. IGFI ve IGFII, IGF-IR aracılığı ile etkilerini gösterirler. İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol almaktadır. İncelenen MCF7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin in vitro fonksiyonlarının, SOCS7 gen yıkımı ile IGF-I tedavisinden önemli ölçüde etkilendiğini bu da SOCS7'nin IGF-I downstream sinyal düzenlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Sasi vd. 2014b). Psoriatik lezyonların IGF-IR'leri, upregüle edilmiş tirozin kinaz aktivitesi sergiler. Psoriatik lezyonlarda IGF-IR sinyalinin oldukça önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. IGF-IR stimülasyonunun psoriatik epidermal hiperplazide sınırlayıcı etki yaptığı kanıtlanmıştır (Edmondson vd. 2003, Wraight vd. 2000). Ayrıca bir çalışmada psoriatik fibroblastlardaki IGF-I ve regülatör IGF-I bağlayıcı proteinlerin (IGFBP'ler) mRNA ekspresyonu ve inflamatuvar sitokinlerin, fibroblastlardaki IGF-I ve IGFBP'lerin ekspresyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sonuçlar dermal fibroblastların IGF-I aracılığı ile keratinosit proliferasyonunu teşvik ederek psoriasis epidermal hiperplazisine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Miura vd. 2000).



## BÖLÜM 3

### GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 ÇALIŞMA DÜZENİ VE OLGU SEÇİMİ

Bu tez çalışmasına, Ankara Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Kuru Hastanesi Dermatoloji bölümüne başvuran hastalardan psoriasis tanısı konulmuş toplam 100 hasta birey (hasta grubu) ve herhangi bir kronik, inflamatuvar ya da enfeksiyöz hastalığı olmayan, rutin kontrolleri için başvuran 100 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Çalışma öncesi etik kurul onayı 10/10/2018 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan alınmıştır. Bilgilendirme işleminin ardından tüm bireylerin rutin kontrolü için verdikleri kanın 2ml'si EDTA'lı tüplere alınmıştır. Periferik dolaşımdaki lökositlerden PureLink® Genomic DNA Mini Kit ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA'lar analizi yapılana kadar -20 °C'de saklanmıştır. SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin genotiplenmesi için öncelikle uygun primerler tasarlanarak PCR ile ilgili diziler çoğaltılmıştır. Daha sonra seçilen restriksiyon enzimleri ile kesim reaksiyonu gerçekleştirilmiştir ve agaroz jel elektroforezi yöntemi ile analiz edilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

#### 3.2 KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

##### 3.2.1 Alet ve Cihazlar

- ✓ Thermal Cyclers (BIO-RAD T100™)
- ✓ Buzdolabı (Bosch)
- ✓ Buzdolabı (Altus)
- ✓ Mikrosantrifüj (Nüve NF 048)
- ✓ Minisantrifüj (Isolab)
- ✓ Vorteks (Nüve NM 110)
- ✓ Termal Blok (Inovia UHB-1)

- ✓ Etüv (Nüve EN 500)
- ✓ Mikropipet seti (Thermo Scientific – Finnpiquette, Sartorius, Isolab)
- ✓ Mikrodalga Fırın (Altus ALMD 17B)
- ✓ Manyetik Karıştırıcı (Nüve MK 418)
- ✓ Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific EC 300XL)
- ✓ Elektroforez Tankı (JUNYI®)
- ✓ Jel Dökümantasyon Sistemi (Vilber Lourmat Bio-Print ST4, Cedex, France)
- ✓ Otoklav (Nüve)
- ✓ Spektrofotometre (Mecasys-Optizen)
- ✓ Hassas Terazî (Rad-Wag)

### 3.2.2. Kimyasal Malzemeler

- ✓ PureLink Genomic DNA Mini Kit (invitrogen by life technologies)
- ✓ dH<sub>2</sub>O (distile su) (Eczacıbaşı)
- ✓ Trizma base (Sigma T1503)
- ✓ Asetik Asit (Merck – UN 2789)
- ✓ Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (Sigma 3341160)
- ✓ Ethidium Bromide (EtBr) (Sigma E-7637)
- ✓ Orange G (Sigma – O7252-25G)
- ✓ Disodyum EDTA (Na<sub>2</sub>EDTA) (Thermo Scientific – 17892)
- ✓ Gliserol (Aklar Kimya)
- ✓ Ethanol Absolute (≥%99.9) (Isolab chemicals UN1170)
- ✓ Agaroz (life technologies)
- ✓ 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific GeneRuler 100bp)
- ✓ 10X Taq Buffer (+ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, -MgCl<sub>2</sub>) (Thermo Scientific)
- ✓ 2 mM dNTP Mix (Thermo Scientific)
- ✓ 25 mM MgCl<sub>2</sub> (Thermo Scientific)
- ✓ Dimetil sülfoksit (DMSO) (VMR Life Science)
- ✓ Taq DNA Polimeraz 5U/µl (Thermo scientific)
- ✓ Primerler (Oligomer – 100nmol)
- ✓ KpnI restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)
- ✓ NcoI restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)

### 3.2.3 Çözeltiler

- **50X Tris-Asetik asit-EDTA (TAE) Tamponu**

242 g Tris baz

57.1 ml asetik asit

37.2 g Na<sub>2</sub>EDTA

Distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda çözünmesi sağlanır.

- **Elektroforez Yürütme Tamponu**

Hazırlanan 50X TAE'den 20 ml alınır, distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. 1X'lik TAE yürütme tamponu hazırlanmış olur.

- **Orange G Çözeltisi**

2.232 g Na<sub>2</sub>EDTA

200 mg Orange G

60 ml Gliserol

40 ml distile suda çözülür.

- **% 3'lük Agaroz Jel Çözeltisi**

200 ml 1X TAE Tamponu

6 g Agaroz

10 µl Ethidium Bromide

- **% 1.5'lik Agaroz Jel Çözeltisi**

200 ml 1X TAE Tamponu

3 g Agaroz

10 µl Ethidium Bromide

### **3.3 KULLANILAN YÖNTEMLER**

#### **3.3.1 Periferik Kandan DNA İzolasyonu**

##### **3.3.1.1 Prensip**

Periferik kanda bulunan hücreler nükleaz inhibe eden guanidin HCl varlığında, proteinlerin degradesyonunu sağlayan proteinaz K ile inkübe edilir. Bu inkübasyon sonucunda hücreler parçalanması sağlanır. Açığa çıkan genomik DNA spin kolona yerleştirilmiş silika tabanlı membrana bağlanırlar. Bu özel matriksteki fiberlere bağlanan genomik DNA kontaminasyona neden olabilecek hücresel elemanlardan ve ortamdaki diğer moleküllerden arındırmak için yıkama ve santrifüj işlemleri uygulanır. Bu işlem özel bir inhibitör uzaklaştırıcı tampon ve yıkama tamponu ile gerçekleştirilir. Sonrasında düşük yoğunluklu tuz elüsyonu ile fiberlere bağlı olan genomik DNA bu yapıdan ayrıştırılır.

##### **3.3.1.2 Protokol**

Hasta ve kontrollerden alınan kanların 200 µl'si ile PureLink® Genomic DNA Mini Kit (invitrogen by life technologies) kullanılarak üretici firmanın aşağıdaki protokolüne göre DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Protokol;

1. 55 °C'de su banyosu veya ısı bloğu hazırlanır.
2. Steril bir mikrosantrifüj tüpüne, 200 µL taze veya donmuş kan örneği eklenir.
3. Örneğe 20 µL Proteinaz K eklenir.
4. Örneğe 20 µL RNase A eklenir, karıştırmak için kısaca vortekslenir ve 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edilir.
5. 200 µL PureLink® Genomic Lysis Binding Buffer eklenir ve homojen bir çözelti elde etmek için iyice vortekslenir.
6. Proteinlerin parçalanmasını teşvik etmek için 55 °C'de 10 dakika inkübe edilir.
7. Lizat'a 200 µL %96-100 etanol eklenir, homojen bir çözelti elde etmek için 5 saniye boyunca vortekslenir.

8. Bir toplama tüpü ve bir PureLink® Spin Column'u (spin kolon) paketten çıkarılır.
9. PureLink® Genomic Lysis Binding Buffer ve etanol ile hazırlanan lizat (~ 640 µL) PureLink® Spin Kolonu'na eklenir.
10. Oda sıcaklığında 1 dakika boyunca 10.000 x g'de santrifüjlenir.
11. Toplama tüpü atılır ve spin kolon kitle birlikte verilen temiz bir PureLink® toplama tüpüne yerleştirilir.
12. Kolona etanol ile hazırlanan 500 µL Wash Buffer 1 eklenir.
13. Oda sıcaklığında 1 dakika boyunca 10.000 x g'de santrifüj edilir.
14. Toplama tüpü atılır ve spin kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirilir.
15. Kolona etanol ile hazırlanmış 500 µL Wash Buffer 2 eklenir.
16. Kolonu 3 dakika boyunca maksimum hızda oda sıcaklığında santrifüj edilir. Toplama tüpü atılır.
17. Spin kolon steril bir 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilir.
18. Kolona 25-200 µL PureLink® Genomic Elution Buffer eklenir.
19. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildikten sonra kolon oda sıcaklığında 1 dakika boyunca maksimum hızda santrifüjlenir. Tüp saflaştırılmış genomik DNA içerir.
20. İkinci bir elüsyon aşaması aynı hacimde Elution Buffer kullanılarak gerçekleştirilir. Kolon oda sıcaklığında 1.5 dakika maksimum hızda santrifüjlenir.
21. Tüpe akan genomik DNA içeren buffer DNA'nın saklanacağı mini santrifüj tüplerine aktarılır ve -20 °C'de uzun süre saklanabilir.

### **3.3.2 In Silico Analiz**

#### **3.3.2.1 Prensip**

miRNA'lar, gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası regülatörleri olarak görev yapan, yaklaşık 22 nükleotitten oluşan endojen, kodlama yapmayan tek iplikçikli RNA'lardır. miRNA'ların işlevini yerine getirememesi birçok patolojik gelişmeye yol açmaktadır. Bazı

çalışmalarda miRNA dizilerinde tanımlanan SNP'lerin patolojilere yol açabileceği ileri sürölmektedir. miRNA'lar transkripsiyon sonrası mRNA'ların 3' UTR bölgeleriyle baz eşleşmesi yaparak mRNA'ların yıkımını sağlamakta veya translasyonunu baskılamaktadır. miRNA'ları kodlayan genlerde bulunan tek nükleotid polimorfizmlerinin (miRSNP) ve mRNA'ların miRNA bağlanan 3'UTR'lerinde bulunan polimorfizmlerin, miRNA ile mRNA arasındaki etkileşimi ve hedef genin transkripsiyonunu etkilediği bilinmektedir.

### 3.3.2.2 miRNA Hedef Genlerindeki SNP'lerin Seçilmesi

NCBI-dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) veritabanını kullanarak genlerle ilgili polimorfizmleri MAF (minör allel frekansı) değerlerine göre belirledik. Çevrimiçi veritabanı olan MirSNP (<http://bioinfo.bjmu.edu.cn/mirsnp/search/>), miRNA-mRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'leri içermektedir. Bu biyoinformatik aracı kullanarak, SOCS3 ve SOCS7 genlerinin 3' UTR'sindeki miRNA bağlanma bölgesinde değişikliğe neden olan polimorfizmler belirlendi.

### 3.3.3 Primer Tasarımı ve Restriksiyon Enzimi Seçimi

NCBI (National Center for Biotechnology Information-Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi)'ın kısa genetik varyasyonların bilgilerini derlemek için oluşturduğu dbSNP veritabanında (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) polimorfizmlerin ID'leri taranarak dizi bilgileri sağlandı ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?do\\_not\\_redirect&rs=rs4969169](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs4969169) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?do\\_not\\_redirect&rs=rs3748726](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs3748726)). Bu diziler, mevcut kesim bölgeleri ve restriksiyon enzimlerinin haritasını çıkarmaya yarayan online bir araç olan NEB Cutter (<http://nc2.neb.com/NEBcutter2/>) adresine kopyalandıktan sonra polimorfizmi tanıyan enzimler belirlenerek aralarında diziyi en az lokustan kesenler seçildi. Daha sonra enzimlerin diziyi bir bölgeden kesebileceği nükleotid aralıkları belirlenerek bu diziyeye primer tasarlama çalışmaları gerçekleştirildi. Primer tasarımında temel olarak Primer 3 programını kullanan NCBI'nin primer tasarlama aracı Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) ve PerlPrimer uygulamasından yararlanıldı. Edinilen primer çiftlerinden Tm ve %GC oranı uygun olanlar, kendileri ve birbirleriyle komplementer baz eşleşmesi yapmayanlar seçilerek online bir primer özellikleri hesaplayıcısı olan OligoCalc (Oligonucleotide Properties Calculator-<http://biotools.nubic.northwestern.edu/OligoCalc.html>)'ta kontrol edildi.



### 3.3.4 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İzole edilen DNA'ların kalitesi ve saflığı spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalgaboylarındaki ölçümler kullanılarak değerlendirilerek PCR'da kullanılabilir şekilde ayarlandı (25-50 ng). SOCS3 ve SOCS7 gen amplifikasyonları PCR yöntemiyle gerçekleştirildi. Kullanılan forward ve reverse (ileri ve geri) primer dizileri aşağıdaki gibidir:

#### SOCS3

F: 5' GGG ACA GGG AGC ATT TAA GG 3'

R: 5' GGG AAT CTT CAA ACT TTC CAA CGG 3'

#### SOCS7

F: 5' GAG TCA TGA AGA CCC AAC AGC 3'

R: 5' TCG TGT TTC CCA TCA CCT GG 3'

Her bir örnek için toplam 25 µl reaksiyon hacminde PCR ortamı hazırlandı. Reaksiyon tüpüne 1 mM 1X Taq Buffer, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTP mix, 30 pmol primerler, 25-50 ng DNA ve 1U Taq polimeraz enzimi eklendi. Amplifikasyonlar "Biorad T100™ Thermal Cycler" cihazı ile aşağıdaki programlarda gerçekleştirildi.

#### SOCS3 PCR programı;

95 °C 3 dakika..... (İlk Denatürasyon)

95 °C 1 dakika..... (Denatürasyon)

58 °C 1.5 dakika...(Primer Bağlanması)

72 °C 1 dakika..... (Uzama)

72 °C 7 dakika..... (Son uzama)

35 Döngü

SOCS7 PCR programı:

95 °C 3 dakika..... (İlk Denatürasyon)

95 °C 45 saniye..... (Denatürasyon)

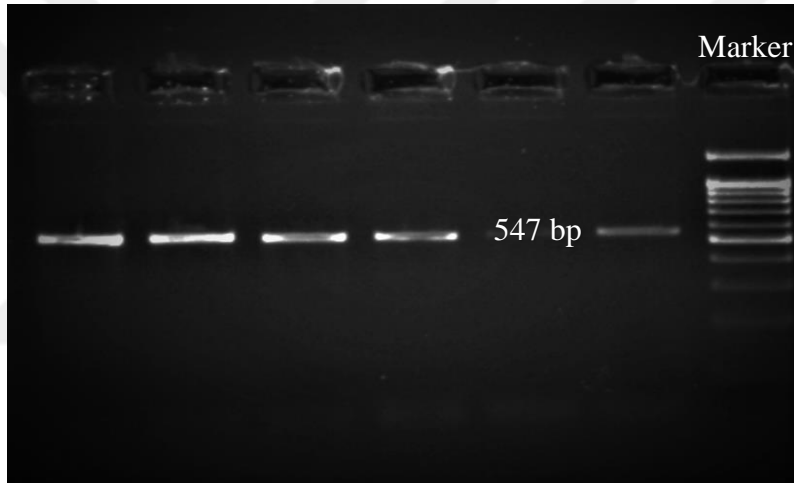
57 °C 45 saniye..... (Primer Bağlanması)

72 °C 45 saniye..... (Uzama)

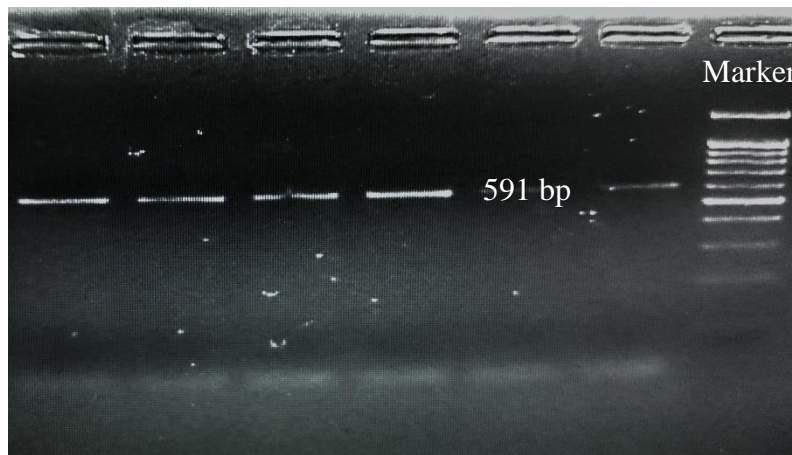
35 Döngü

72 °C 7 dakika..... (Son uzama)

Amplifikasyon sonunda elde edilen ürünler %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında görüntülendi ve bant boyları (sırasıyla 547 bp ve 591 bp) doğrulandı (Şekil 3.1, Şekil 3.2).



**Şekil 3.1** SOCS3 geninin PCR sonunda elde edilen ürünleri %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında bant boyunun 547 bp görüntülenmesi.



**Şekil 3.2** SOCS7 geninin PCR sonunda elde edilen ürünleri %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV altında bant boyunun 591 bp görüntülenmesi.

### 3.3.5 Agaroz Jel Elektroforezi

Öncelikle 242 g Tris baz, 57.1 ml glasiyel asetik asit ve 37.2 g Na<sub>2</sub>EDTA bir cam şişe içerisinde manyetik karıştırıcıda bir gece boyunca çözdürülerek 50X'lik TAE tamponu hazırlandı. Daha sonra elektroforez işleminde kullanılmak üzere 1X'e seyreltmek için 50X'likten 20 ml alınarak dH<sub>2</sub>O ile 1000 ml'ye tamamlandı. Jelin hazırlanırken ve yürütme esnasında yürütme tamponu olarak bu çözelti kullanıldı. PCR sonrasında tasarlanan primerlerin doğru bölgeyi çoğaltıp çoğaltmadığını kontrol etmek için ürünler agaroz jelde yürütüldü. Amplikonların SOCS3 için 547 bp ve SOCS7 için 591 bp'lik tek bant içermesi beklenmekteydi. Bunun belirlenmesi için %1.5'lük agaroz jel hazırlandı. 200 ml 1X TAE tamponu ve 3 g agaroz bir erlen içerisine aktarıldı ve mikrodalgada homojen bir görünüm oluşuncaya kadar agarozun erimesi sağlandı. Jelin tablaya ve taraklara zarar vermemesi için hafifçe karıştırılarak soğuması beklendi. Daha sonra 10 mg/ml'lik EtBr'den 10 µl eklenerek iyice karışması sağlandı ve hazırlanan tablaya döküldü ve taraklar yerleştirildi. Jel donduktan sonra taraklar çıkarılarak içinde 1X'lik yürütme tamponu (1X TAE tamponu) bulunan elektroforez tankına yerleştirildi. PCR ürünleri üzerlerine 10 µl Orange G boyası eklenerek pipetaj yapılarak jeldeki kuyucuklara yüklendi. Bant boyutlarını karşılaştırarak tespit etmek amacıyla referans DNA bantları içeren 100 bp'lik DNA Ladder kullanıldı. Örnekler 120 voltta 40 dk. yürütüldü. Yürütme sonunda jel, jel dökümantasyon sistemi (Vilber Lourmat Bio-Print ST4, Cedex, France) ile UV altında görüntüledi. Elde edilen bantların boyutları kullanılan DNA Ladder ile karşılaştırılarak yaklaşık olarak belirlendi ve doğrulandı.

### 3.3.6 Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

**Çizelge 3.1** Çalışmada araştırılan gen polimorfizmlerinde kullanılan enzimler, kesim bölgeleri ve koşulları.

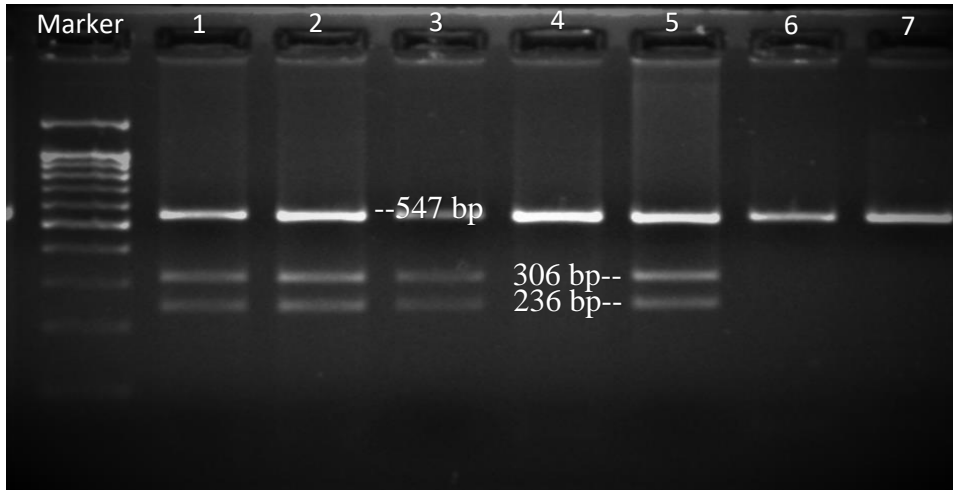
Gen	SNP ID	Restriksiyon Enzimi	Kesim Bölgesi	Reaksiyon koşulları
SOCS3	rs4969169 C/T	KpnI	5'...G G T A C <sup>↓</sup> C... 3' 3'...C <sup>↓</sup> C A T G G... 5'	37°C'de 16 saat inkübasyon
SOCS7	rs3748726 T/C	NcoI	5'...C <sup>↓</sup> C A T G G... 3' 3'...G G T A C <sup>↓</sup> C... 5'	37°C'de 16 saat inkübasyon

PCR sonrası elde edilen amplikonların, seçilen uygun enzimlerle ve bunların optimum çalışma sıcaklıklarında inkübe edilerek restriksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon, 10-15 µl PCR ürünü, 5U restriksiyon enzimi ve 1X tampon (enzime uygun) ile 25 µl hacimde gerçekleştirildi. Kullanılan enzimler ve reaksiyon koşulları gösterilmiştir (Çizelge 3.1). Enzim kesimi sonrasında %3'lük agaroz jel hazırlanarak örnekler yüklendi ve 120 voltta 50 dk. yürütüldü. Bant boyutları kullanılan DNA Ladder'a göre değerlendirildi.

### 3.3.7 Verilerin Değerlendirilmesi

#### 3.3.7.1 SOCS3 rs4969169 (C/T) Gen Polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 547 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü %1.5'lik agaroz jel elektroforezi ile görüntüledikten sonra KpnI enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37 °C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası %3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık 50 dakika yürütüldü. Marker (DNA Ladder) ile kıyaslanarak belirlenen bantlara göre genotiplerin şu şekilde olması beklenmekteydi; 547 bp CC alleli, 306+236 bp TT alleli, 547+306+236 bp CT alleli. Genotiplleme sonucunda CC ve CT genotipli bireyler gözlenirken hiç TT genotipe sahip olan bireye rastlanılmamıştır (Şekil 3.3).

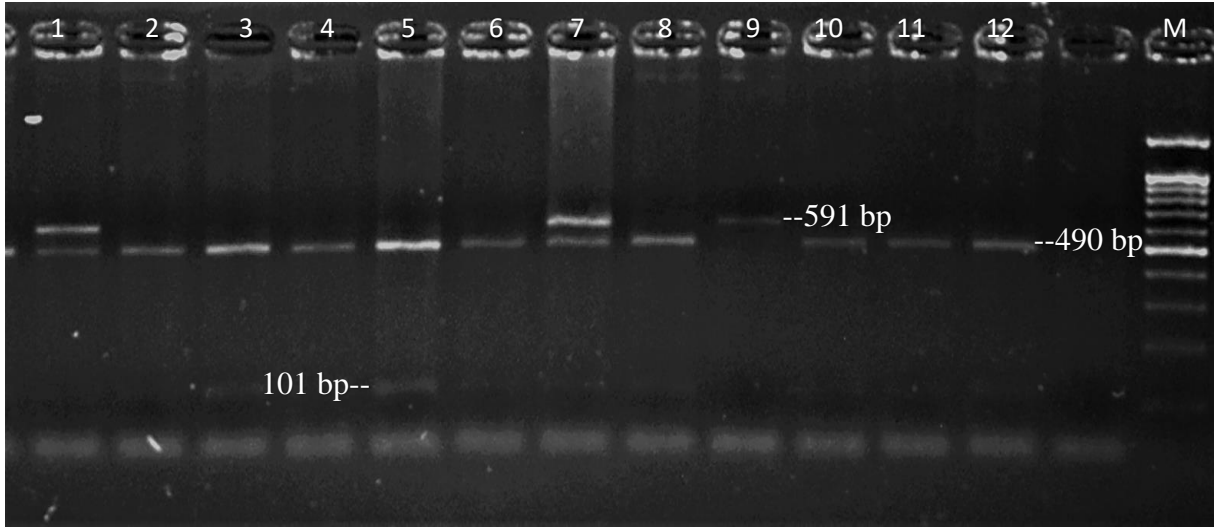


İlk kuyucuğa DNA Ladder (marker) yüklenmiştir. Sonraki her kuyucukta farklı birer bireye ait restriksiyon ürünleri bulunmaktadır. 1,2,3,5 no'lu 547+306+236 bp bant bulunan kuyucuklarda CT genotipi, 4, 6, 7 no'lu 547bp bant bulunan kuyucuklarda CC genotipi gözlemlenmektedir. Gruplarda TT genotipi bulunmamaktadır.

**Şekil 3.3** SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.

### 3.3.7.2 SOCS7 rs3748726 (T/C) Gen Polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 591 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü %1.5'lik agaroz jel elektroforezi ile görüntülendikten sonra NcoI enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37 °C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası %3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık 50 dakika yürütüldü. Marker (DNA Ladder) ile kıyaslanarak belirlenen bantlara göre genotiplerin şu şekilde olması beklenmekteydi; 490+101 bp TT alleli, 591 bp CC alleli, 591+490+101 bp TC alleli. Genotipleme sonucunda TT, CC ve TC genotipli bireyler gözlemlenmiştir (Şekil 3.4).



Son kuyucuğa DNA Ladder (marker) yüklenmiştir. Önceki kuyucuklarda farklı birer bireye ait restriksiyon ürünleri bulunmaktadır. 9 no'lu 591 bp bant bulunan kuyucukta CC genotipi, 2,3,4,5,6,8,10,11,12 no'lu 490+101 bp bant bulunan kuyucuklarda TT genotipi, 1,7 no'lu 591+490+101 bp bant bulunan kuyucuklarda TC genotipi gözlemlenmektedir.

Şekil 3.4 SOCS rs3748726 gen polimorfizminin enzim kesimi sonrası sonuçları.

### 3.3.8 İstatiksel Değerlendirme

Gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasında psoriasis hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki polimorfizmlerin genotip sıklığını karşılaştırmak için  $\chi^2$  (ki-kare) testi kullanıldı. Polimorfizmler ve psoriasis arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi yoluyla modellendi. Genotipler arasındaki psoriasis riskini karşılaştırmak için OR değeri ve %95 güven aralığı hesaplandı.  $p < 0.05$  değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.



## BÖLÜM 4

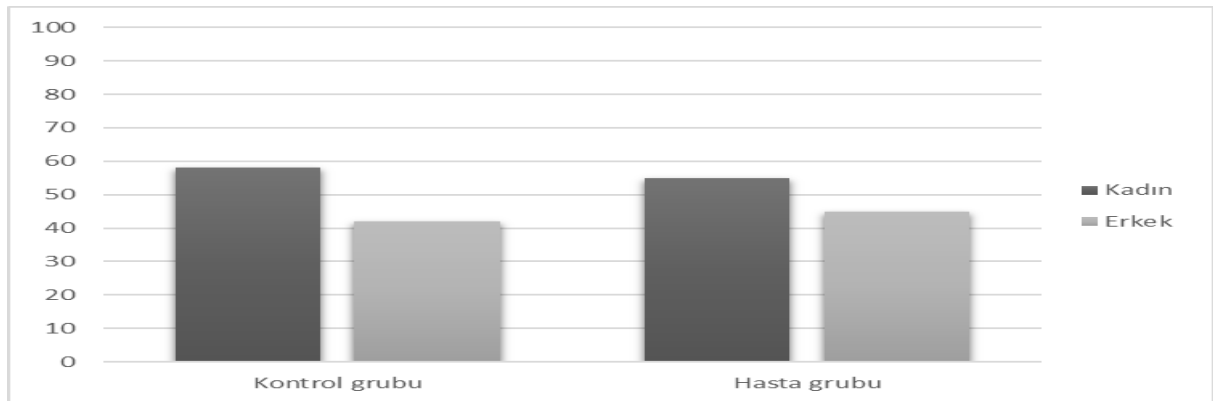
### BULGULAR

#### 4.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Ankara Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Koru Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde psoriasis tanısı almış 55 kadın (%55), 45 erkek (%45) toplam 100 hasta grubu ve kontrol grubu olarak 58 kadın (%58), 42 erkek (%42) toplam 100 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.499$ ). Çalışmadaki tüm bireylerin yaşları 15-80 yaş arasında değişmektedir. Hasta grubu yaşları 20-80 yaş arasında ve yaş ortalaması  $40.80\pm 13.12$  yıl olarak tespit edildi. Kontrol grubu yaşları 15-69 yaş arasında ve yaş ortalaması  $38.97\pm 11.83$  yıl olarak tespit edildi. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.324$ ) (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1** Psoriasis kontrol ve hasta grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.

	Kontrol grubu n (%)	Hasta grubu n (%)	p değeri
<b>Kadın</b>	58 (%58)	55 (%55)	0.499
<b>Erkek</b>	42 (%42)	45 (%45)	
<b>Yaş</b>	$38.97\pm 11.83$	$40.80\pm 13.12$	0.324



**Şekil 4.1** Psoriasis kontrol ve hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı.

## 4.2 SOCS3 VE SOCS7 GEN POLİMORFİZMLERİNE BAĞLANAN miRNA'LARIN IN SİLİCO ANALİZ YÖNTEMİYLE BELİRLENMESİ


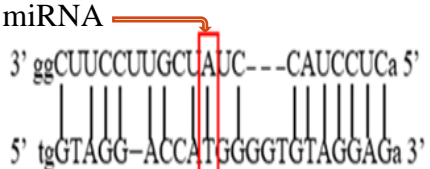
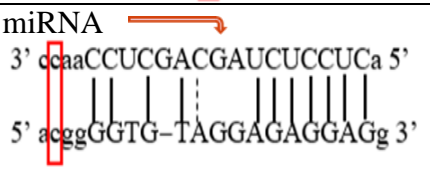


MirSNP veritabanı kullanılarak SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmine bağlanan miRNA'lar belirlendi. Skor değeri miRanda yazılımı tarafından tahmin edilen miRNA-mRNA bağlanma skorudur. Bu değer ne kadar yüksek olursa, bağlanma o kadar kararlı olmaktadır. Enerji olarak ifade edilen değer miRNA-mRNA dubleks serbest enerjisidir. Düşük dubleks serbest enerjisi miRNA-mRNA arasındaki bağlantının kararlı olduğunu ifade etmektedir. SOCS3 rs4969169 (C/T) gen polimorfizmi için C alleli yerine T alleli yer aldığına hsa-miR-299-3p ve hsa-miR-3150b-3p miRNA'larının miRNA-mRNA bağlantısı artmakta ancak hsa-miR-3151, hsa-miR-4733-3p ve hsa-miR-593-5p miRNA'ları için ise miRNA-mRNA bağlantı aktivitesi ortadan kalkmaktadır (Çizelge 4.2). Ayrıca hsa-miR-3605-5p için ise miRNA-mRNA bağlantısı azalmaktadır.

Çizelge 4.2 mirSNP veritabanından elde edilen SOCS3-miRNA verileri.

Gen adı SNP	miRNA	Etki	Allel	Skor	Enerji	Bağlanma
SOCS3 rs4969169	hsa- miR- 3605-5p	Azaltıcı	C	152.00	-19.36	miRNA → 3' ggCUUCCU—UGCUAUCCAUCCUCa 5' 5' tgGTAGGACCACGGGGTGTAGGAGa 3'
			T	150.00	-16.97	miRNA → 3' ggCUUCCUUGCUAUC-----CAUCCUCa 5' 5' tgGTAGG-ACCATGGGGTGTAGGAGa 3'
	hsa- miR- 4733-3p	Aktiviteyi ortadan kaldırıcı	C	140.00	-14.91	miRNA → 3' aucccaaugcuagaCCUGGUGc 5' 5' gacttccttggtaggaccac 3'
			T	-	-	-
	hsa- miR- 593-5p	Aktiviteyi ortadan kaldırıcı	C	151.00	-22.86	miRNA → 3' gcUGAGCAAUGCCUGGUGGUGCCu 5' 5' ggACTTCCCTTGGTAGGACCACGGg 3'
			T	-	-	-

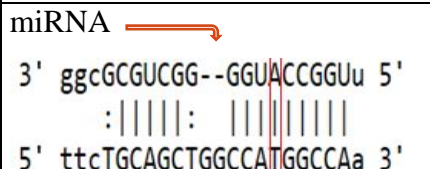


Çizelge 4.2 (devam ediyor).

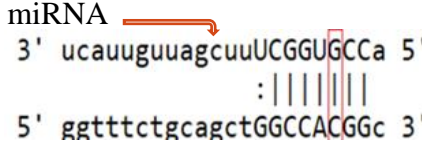
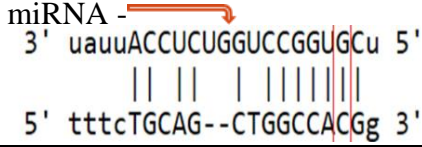
Gen adı SNP	miRNA	Etki	Allel	Skor	Enerji	Bağlanma
SOCS3 rs4969169	hsa- miR- 299-3p	Arttırıcı	C	142.00	-16.77	miRNA  3' aagcgguuUACCAUCCCACAUa 5' 5' ttgtaggACCACGGGGTGTAg 3'
			T	146.00	-16.87	miRNA  3' ggCUUCCUUGCUAUC---CAUCCUCa 5' 5' tgGTAGG-ACCATGGGGTGTAGGAGa 3'
	hsa- miR- 3150b- 3p	Arttırıcı	C	143.00	-13.98	miRNA  3' ccaACCUCGACGAUCUCCUCa 5' 5' acggGGTG-TAGGAGAGGAGg 3'
			T	145.00	-14.20	miRNA  3' ccaACCUC-GACGAUCUCCUCa 5' 5' ccaTGGGGTGTAGGAGAGGAGg 3'
	hsa- miR- 3151	Aktiviteyi ortadan kaldırıcı	C	164.00	-27.41	miRNA  3' accugAUCCCAUUGCCCCACc 5' 5' cttggTAGGACCACGGGGTGT 3'
			T	-	-	-

SOCS7 rs3748726 (T/C) polimorfizmi için de T alleli yerine C alleli yer aldığı hsa-miR-3187-3p için miRNA-mRNA bağlantı aktivitesi ortadan kalkmaktadır. hsa-miR-132-5p ve hsa-miR-1204 için ise miRNA-mRNA yeni bağlantı noktası oluşmaktadır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 mirSNP veritabanından elde edilen SOCS7-miRNA verileri.

Gen adı SNP	miRNA	Etki	Allel	Skor	Enerji	Bağlanma
SOCS7 rs3748726	hsa- miR- 3187-3p	Aktiviteyi ortadan kaldırıcı	T	164.00	-29.21	miRNA  3' ggCGGUCGG--GGUACCGGUu 5' :     :       5' ttTGAGCTGGCCATGGCCAa 3'
			C	-	-	-

Çizelge 4.3 (devam ediyor).

Gen adı SNP	miRNA	Etki	Allel	Skor	Enerji	Bağlanma
SOCS7 rs3748726	hsa- miR- 132-5p	Yeni bağlantı noktası oluşturucu	T	-	-	-
			C	141.00	-18.28	miRNA 
	hsa- miR- 1204	Yeni bağlantı noktası oluşturucu	T	-	-	-
			C	146.00	-18.22	miRNA 

### 4.3 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SOCS3 VE SOCS7 GEN POLİMORFİZM FREKANSLARININ KARŞILAŞTIRMASI

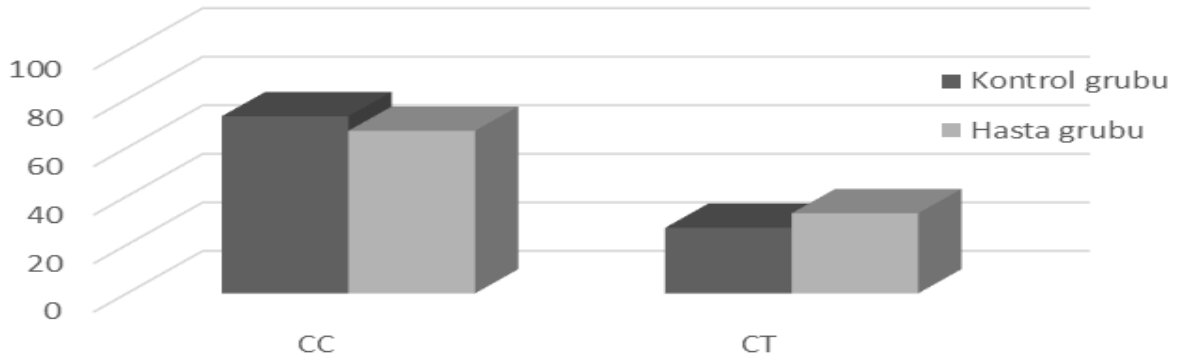
#### 4.3.1 SOCS3 rs4969169 (C/T) Gen Polimorfizmi

Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubu SOCS3 rs4969169 (C/T) gen polimorfizmi açısından incelendiğinde kontrol grubunun 73'ünün (%73) CC genotipinde, 27'sinin (%27) CT genotipinde olduğu saptandı. Hasta grubunun ise 67'sinin (%67) CC genotipinde, 33'ünün (%33) CT genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.441$ ; OR=1.332; CI=0.726-2.444). SOCS3 rs4969169 (C/T) gen polimorfizmi için kontrol ve hasta grupları allel frekansları açısından karşılaştırıldığında C allel frekansı kontrol grubunda %86.5, hasta grubunda %83.5 olarak bulundu. T allel frekansı ise kontrol grubunda %13.5, hasta grubunda %16.5 olarak bulundu. Allel frekansları açısından da kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.484$ ; OR=1.266; CI=0.730-2.197) (Çizelge 4.4) (Şekil 4.2).

Çizelge 4.4 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminin genotip frekansları.

SNP	Genotip	Sağlıklı kontroller n=100	Psoriasis hastaları n=100	p değeri	OR (%95 CI)
SOCS3 rs4969169	CC	73 (%73)	67 (%67)	0.441	1.332 (0.726-2.444)
	CT	27 (%27)	33 (%33)		

### SOCS3 rs4969169



Şekil 4.2 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminin genotip frekansları.

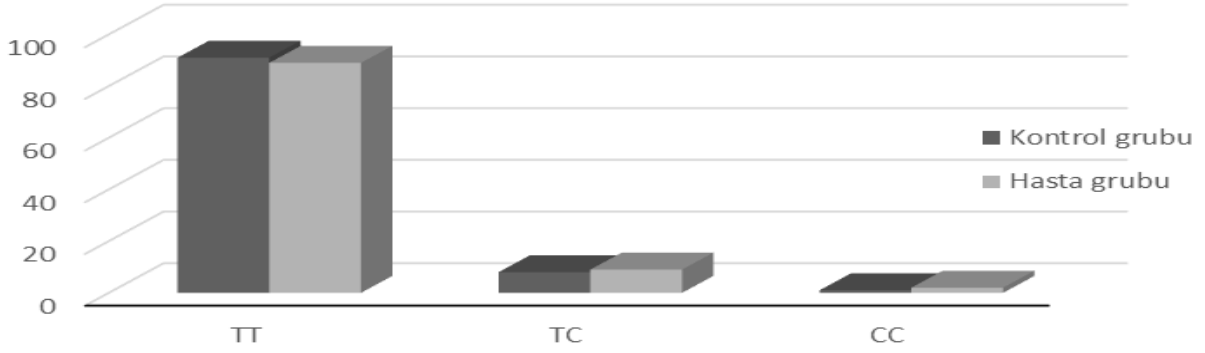
#### 4.3.2 SOCS7 rs3748726 (T/C) Gen Polimorfizmi

Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubu SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmi açısından incelendiğinde kontrol grubunun 91'inin (%91) TT genotipinde, 8'inin (%8) TC genotipinde, 1'inin (%1) CC genotipinde olduğu saptandı. Hasta grubunun ise 89'unun (%89) TT genotipinde, 9'unun (%9) TC genotipinde, 2'sinin (%2) CC genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.810$ ;  $OR=0.489$ ;  $CI=0.088-2.703$ ) (Çizelge 4.5) (Şekil 4.3). SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmi için kontrol ve hasta grupları allel frekansları açısından karşılaştırıldığında T allel frekansı kontrol grubunda %95, hasta grubunda %93.5 olarak bulundu. C allel frekansı ise kontrol grubunda %5, hasta grubunda %6.5 olarak bulundu. Allel frekansları açısından da kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.668$ ;  $OR=1.321$ ;  $CI=0.565-3.087$ ) (Çizelge 4.6) (Şekil 4.4).

Çizelge 4.5 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS7 rs3748726 gen polimorfizminin genotip frekansları.

SNP	Genotip	Sağlıklı kontroller n=100	Psoriasis hastaları n=100	P değeri	OR (%95 CI)
SOCS7 rs3748726	TT	91 (%91)	89 (%89)	0.810	Referans 0.489 (0.088-2.703)
	TC	8 (%8)	9 (%9)		
	CC	1 (%1)	2 (%2)		

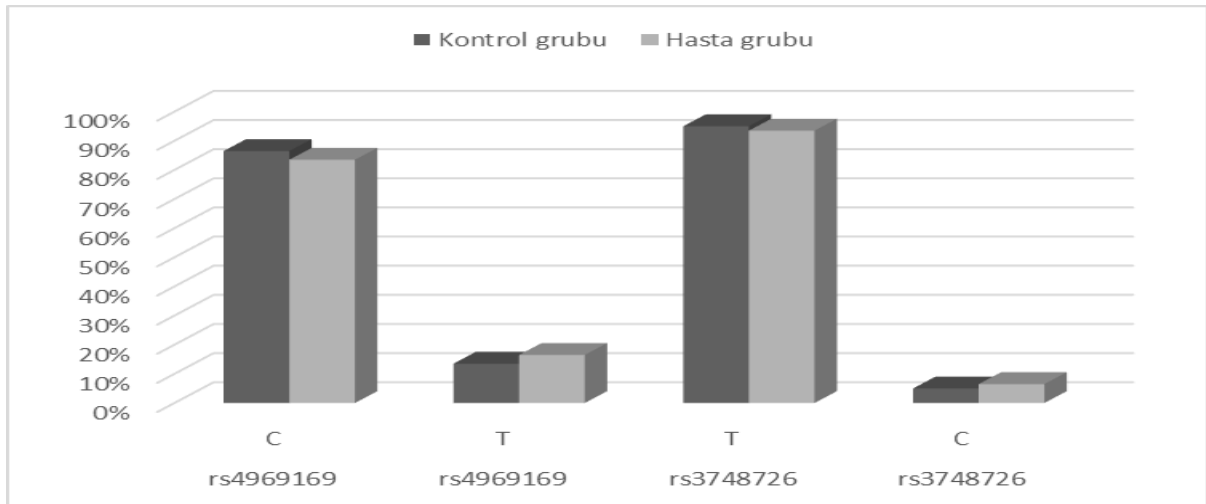
### SOCS7 rs3748726



Şekil 4.3 Psoriasis hasta ve sağlıklı kontrollerde SOCS7 rs3748726 gen polimorfizminin genotip frekanları.

Çizelge 4.6 Psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin allel dağılımları.

SNP	Allel	Sağlıklı Kontroller n=100	Psoriasis Hastaları n=100	P değeri	OR (%95 CI)
rs4969169	C	(86) %86	(83) %83	0.484	1.266 (0.730-2.197)
	T	(14) %14	(17) %17		
rs3748726	T	(95) %95	(93) %93	0.668	1.321 (0.565-3.087)
	C	(5) %5	(7) %7		



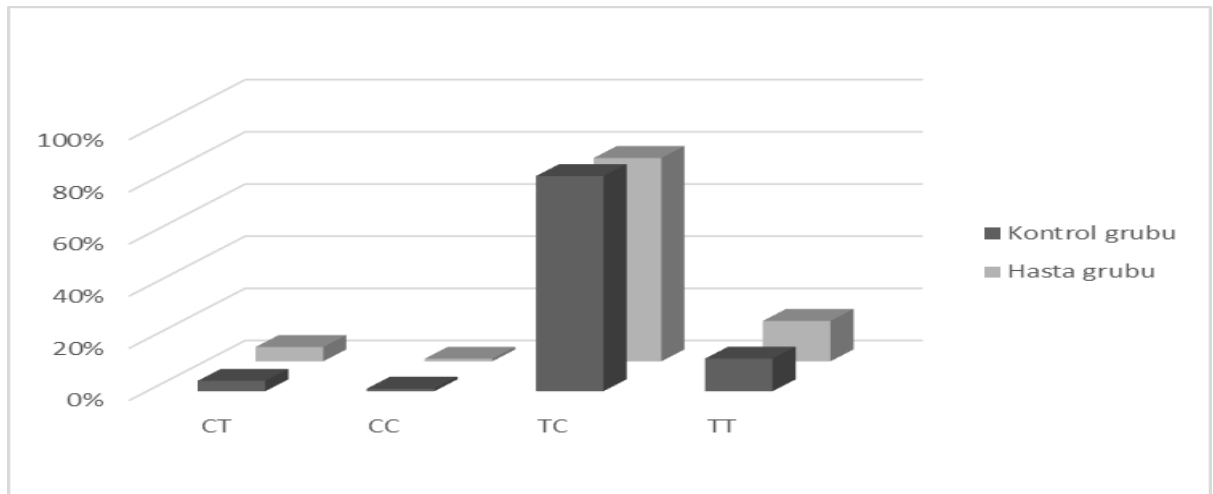
Şekil 4.4 Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin allel dağılımları.

### 4.3.3 SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) Gen Polimorfizmlerinin Haplotip Analizi

Çalışmamızda SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) polimorfizmleri haplotip açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Çizelge 4.7) (Şekil 4.5).

**Çizelge 4.7** Psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin haplotip dağılımları.

Haplotip		Sağlıklı Kontroller n=100	Psoriasis Hastaları n=100	P değeri	OR (%95 CI)
SOCS3 rs4969169	SOCS7 rs3748726				
CT		(4) %4	(5) %5	0.714	Referans
CC		(1) %1	(1) %1	0.773	0.727 (0.084-6.314)
TC		(82) %82	(78) %78	0.433	0.688 (0.269-1.754)
TT		(12) %12	(15) %15	0.847	0.902 (0.315-2.583)



**Şekil 4.5** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrollerde SOCS3 rs4969169 ve SOCS7 rs3748726 gen polimorfizmlerinin haplotip dağılımları.



## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papül veya plaklarla karakterize edilir. Çocuklarda, geç ergenlik döneminde veya erken yetişkinlik döneminde başlar ve genellikle yaşam boyu devam eder. Deri, tırnaklar ve eklemler psoriasis hastalığında en sık tutulum gösteren bölgelerdir. Dirsek, diz ve kafa derisi gibi bazı alanlarda gözlemlenebilir olması ayrıca öneme sahiptir. Bölgesel kalabilir ya da zamanla yayılabilir. Psoriasis uzun zamandan beri bilinen aktif hücresel bağışıklık sistemi tarafından tetiklenen ve Crohn hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz ve erken başlangıçlı diyabet gibi diğer immün aracılı hastalıklara benzeyen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır (Lowes vd. 2007).

Ayrıca kronik, tekrarlayıcı, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, inflamatuvar, hiperproliferatif bir cilt hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Deri tutulumu ve eklem tutulumu ile seyretmekte ve de metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi komorbiditelerin psoriasise eşlik etmesi, inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Psoriasis toplumda sık görülen, atak ve remisyon dönemleri ile kronik bir şekilde seyreden hastalıktır. Genel popülasyonda görülme sıklığının %1.5-2 olduğu kabul edilmektedir. Psoriasisin etiyolojisi net olarak bilinmese de multifaktöriyel etiyolojiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kromozom 6p21 üzerinde bulunan PSORS1 geni ile birlikteliği saptanmış ve bu bölgede lokalize olan HLA-Cw6 alleli ile psoriasis arasında kuvvetli birliktelik olduğu ispatlanmıştır. Bu allelin heterozigot taşıyıcılarında 9 kat, homozigot taşıyıcılarında ise 23 kat olması psoriasis olma riskini arttırmaktadır (Gürer 2016).

Psoriasis her yaşta ortaya çıkabildiğini ve ortalama başlangıç yaşının 33 olduğunu ve vakaların %75'inin 46 yaşından önce gerçekleştiğini, psoriasis başlangıcında hastalığın iki pik yaptığı, ilki 16 ila 22 ve ikincisi 57 ila 60 yaş arasında olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Griffiths ve Barker 2010). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha

sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir ve hastalığın prevalansı aile öyküsü olan kadınlarda %25, erkeklerde ise %37 olarak belirlenmiştir (Kundakci vd. 2002).

Sitokin sinyalleme, JAK'lar ve STAT'lar dahil olmak üzere hücre içi moleküllerin aktivasyonuna bağlıdır. 1997'de SOCS moleküllerinin keşfedilmesinden bu yana, bu moleküllerin kapsamlı araştırılması düzenleyici yapıya ilişkin önemli görüşler sağlamıştır. SOCS moleküllerinin hedefleme analizleri, çeşitli sitokinlerin negatif regülasyonunda in vivo olarak temel rolleri olduğunu ortaya koymuştur. Dahası, sitokinlerin hastalıklardaki patolojik etkileriyle tutarlı olarak, son kanıtlar SOCS moleküllerinin otoimmünite, alerji ve kanserlerde rol oynadığını göstermektedir. SOCS protein ailesi, JAK-STAT sinyal yollarının sitokinle indüklenebilir inhibitörleridir. Tüm aile üyeleri arasında dizi homolojisi olmasına rağmen, CIS/SOCS1/SOCS2, SOCS3/SOCS4/SOCS5 ve SOCS6/SOCS7, tüm proteinlerin sekansı boyunca belirgin şekilde benzer homolojiye sahiptir (Carow vd. 2014). İnsan ve hayvan hastalıkları modellerinin analizi yoluyla SOCS'un hastalıklarla olan ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla SOCS3'ün kolit ve artrit gibi inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ortaya çıkartılmıştır. Ayrıca SOCS3'ün bronşiyal astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıkların gelişimindeki rolü de gösterilmiştir. Bu sonuçlar sitokinlerin immün sistemin düzenlenmesinde rol aldığını ve SOCS moleküllerinin işlev bozukluğunun insanlarda otoimmün inflamatuvar hastalıkların veya alerjilerin etiolojisine katkıda bulunabileceği fikrini desteklemektedir (Fujimoto vd. 2003).

Bir antiinflamatuvar düzenleyici olarak görev yapan SOCS3, makrofajlarda SOCS3, IL-6/gp130 tarafından aktive edilen STAT3'ü kuvvetle baskılamaktadır. Kronik inflamatuvar hastalıkların IL-6 ve IL-6 ile ilişkili sitokin aracılı STAT3 yolları ile desteklendiği ve SOCS3'ün ifadesinin STAT3 aktivasyonunu inhibe edebildiği göz önüne alındığında, SOCS3'ün IL-6 aktivasyon ile ilişkili inflamatuvar hastalıkları düzenleme potansiyeline sahip olduğu anlaşılmaktadır (Yoshimura vd. 2005).

SOCS7'nin potansiyel bir tümör baskılayıcı rolü olduğu belirtilmiştir. SOCS7 ekspresyonu, tümör derecesi arttıkça azalır. SOCS7 ekspresyonu ile kanserleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. SOCS7'nin erken tümör evresinin belirlenmesi ve meme kanserinde daha iyi prognoz ve klinik sonuçla ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar bulunmuştur (Sasi vd. 2010). Bir çalışmada da SOCS7 seviyesindeki artışın prostat kanserinde hastalık seyrini pozitif yönde etkilediği bulunmuştur (Ge vd. 2012).



SOCS7 geninin ekspresyonunun ortadan kaldırılması, MCF7 ve MDA-MB-231 hücre hattında bazal hücresel büyümesi ve in vitro göçe neden olur ve atimik farelerde MCF7'nin in vivo tümör ksenograftlarının büyümesini olumlu yönde etkiler. MCF7 meme kanseri hücre hattı hücrelerinde SOCS7 molekülünün tümör baskılayıcı rolü olduğu gösterilmiştir. SOCS7 geninin ekspresyonunun ortadan kaldırılması, MDA-MB-231 hücre hattında da hücresel göçü arttırmıştır. Ayrıca SOCS7 geninin ekspresyonu ortadan kaldırıldıktan sonra incelenen iki meme kanseri hücre hattında hücresel büyümenin ve göç sinyallemesinin yükseldiği gösterilmiş, ancak PLC $\gamma$ -1 enzimatif aktivitenin farmakolojik engellemeyle, bu yükseltilmiş sinyalleme hafiflemiştir. Bu, SOCS7'nin PLC $\gamma$ -1 fonksiyonunun düzenlenmesinde çok hassas bir şekilde yer aldığı anlamına gelir (Sasi vd. 2014a). Başka bir çalışmada miR-145'in, SOCS7'yi hedefleyerek SOCS7'nin, PI3K/Akt sinyal yolağının aktivasyonu ile mesane kanseri hücrelerinin büyümesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Noguchi vd. 2013). Bunun yanı sıra son yapılan bir çalışmada, SOCS7 haplotipleri ile obezite, insülin direnci ve lipid metabolizması dahil olmak üzere çeşitli metabolik özellikler arasında ilişkilerin olduğu bulunmuştur (Tellechea vd. 2013).

Sonkoly vd. 2007'de psoriatik epidermal keratinositlerde SOCS3'ün ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Eriksen vd. 2010'da yaptığı çalışmada, psoriatik T hücrelerinde artan IFN- $\alpha$  sinyalleşmesinin, SOCS3'ün ekspresyonunun azalmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmıştır. Psoriatik cilt lezyonlarından kaynaklanan T hücrelerinin, IFN- $\alpha$  sinyalizasyonunun negatif regülatörlerinin ifadesinde azalma olduğunu göstermiştir. Psoriatik T hücrelerinde SOCS3 ekspresyonunun IFN- $\alpha$  aracılı indüksiyonu, psoriatik olmayan T hücreleri ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Önemli olarak, psoriatik T hücrelerinde SOCS3'ün ekspresyonundaki azalma, IFN- $\alpha$  kaynaklı JAK ve STAT aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında otoimmün bir hastalık olan psoriasis ile SOCS genlerinde tanımlanmış olan SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Literatürde psoriasis ile SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. SOCS3 gen polimorfizminin rolü tip 2 diyabet, ergen idiyopatik skolyoz, atopik dermatit, graves hastalığı, gastrik kanser, kolorektal kanser, kronik hepatit B ve C enfeksiyon ve obezite hasta gruplarında araştırılmıştır.

Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubu SOCS3 rs4969169 (C/T) gen polimorfizmi açısından incelendiğinde kontrol grubunun 73'ünün (%73) CC genotipinde, 27'sinin (%27) CT genotipinde olduğu saptandı. Hasta grubunun ise 67'sinin (%67) CC genotipinde, 33'ünün (%33) CT genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.441$ ; OR=1.332; CI=0.726-2.444). Allel frekansları açısından karşılaştırıldığında C allel frekansı kontrol grubunda %86.5, hasta grubunda %83.5 olarak bulundu. T allel frekansı ise kontrol grubunda %13.5, hasta grubunda %16.5 olarak bulundu. Allel frekansları açısından da kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.484$ ; OR=1.266; CI=0.730-2.197).

Yan vd. 2015'te SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminde içinde bulunduğu 5 farklı SOCS3 gen polimorfizmi ile Graves hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çin Han popülasyonunda 114 Graves hastası ve 156 Graves hastası olmayan hasta ve kontrol grupları oluşturularak hasta kontrol çalışması yapılmıştır. Ligaz saptama reaksiyonu ve multipleks PCR analizleri kullanarak 270 hasta kontrol bireylerinin hepsinde SOCS3 lokusunda beş tek nükleotid polimorfizmi genotiplendirilmiştir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde SOCS3 rs4969169 gen polimorfizmi ile Graves hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu hastalarda bazal SOCS3 mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca SOCS3 rs4969170 AA genotipi Graves hastalığı ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiştir ( $p=0.001$ ).

Fischer-Rosinsky vd. 2008'de SOCS3 rs4969168 gen polimorfizmi ile tip 2 diyabet hastalığı arasındaki ilişkiyi üç bağımsız çalışma popülasyonunda araştırmıştır. 1941'i tip 2 diyabet hastası olan toplam 6507 bireyden oluşan hasta kontrol çalışmasının sonuçlarına göre de çalışmamıza benzer şekilde SOCS3 rs4969168 gen polimorfizmi ile tip 2 diyabet hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Boyraz vd. 2016'da SOCS3 rs4969169 gen polimorfizmi ile obezite arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Türk çocuklarında ve ergenlerinde metabolik sendromlu obez 148 hasta ve metabolik sendromu olmayan 63 kontrol grubu oluşturularak SOCS3 rs4969169 gen polimorfizminde içinde bulunduğu 8 farklı SOCS3 gen polimorfizmi incelenmiştir. İncelenen polimorfizmlerden 4'ü hiçbir bireyde tespit edilmemiştir. Genotip ve allel frekansları için kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Araştırma sonucu olarak bizim çalışmamızda olduğu gibi SOCS3 rs4969169 gen polimorfizmi ile çocukluk ve ergenlik obezitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Zhu vd. 2014'te SOCS3 gen polimorfizminin ergen idiyopatik skolyozu (AIS) ve anormal büyüme paterni ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışma sonucu olarak da SOCS3 rs4969168 gen polimorfizmi ile ergen idiyopatik skolyoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ekelund vd. 2006'da yaptığı çalışmada İsveç popülasyonunda SOCS3 geninin 10 farklı polimorfizmi ve atopik dermatit (AD) ile ilişkisi araştırılmıştır. 328 hasta 227 kontrol grubunun katıldığı çalışma sonucu olarak SOCS3 3' UTR'deki rs4969168 gen polimorfizmi ile atopik dermatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak SOCS3 promotör bölgesindeki rs12952093 ve rs4969170 polimorfizm haplotipleri ile atopik dermatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. SOCS3 promotör bölgesindeki rs12952093 ve rs4969170 polimorfizmlerinin A-A haplotipleri AD ile pozitif olarak C-G haplotipleri AD ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir ( $P<0.02$ ,  $P<0.04$ ). Igci vd. 2012'de Türk popülasyonunda SOCS3 gen promotör bölgesi polimorfizmleri ile metastatik kolorektal karsinom arasındaki olası ilişkiyi araştırmıştır. 103 hasta ve 109 sağlıklı bireyden elde edilen DNA örnekleri ile gerçekleştirilen araştırma SOCS3 gen promotör bölgesi polimorfizmleri ile metastatik kolorektal kanser gelişme riski arasında belirgin bir ilişki olmadığını göstermiştir.

Persico vd. 2008'de yaptığı bir çalışmada SOCS3 rs12952093, rs4969170 rs4969168 gen polimorfizmleri ile hepatit C virüs enfeksiyonu ile ilişkisi araştırılmıştır. SOCS3 bazal ekspresyon düzeyleri ile hepatit C virüs enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Özellikle, SOCS3 rs4969170 AA genotipi, antiviral tedavinin başarısızlığı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili bulunmuş ve AA genotip taşıyıcılarında, SOCS3 mRNA ve protein seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IFN- $\alpha$  tarafından indüklenen JAK-STAT yolaklarının bir inhibitörü olan SOCS3'ün bazal seviyeleri ve SOCS3 polimorfizmleri, antiviral tedavinin sonucunu etkilediği gösterilmiştir.

Hoan vd. 2017' de gerçekleştirdiği çalışma, SOCS3 geni promotör polimorfizmleri Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer hastalıklarının ilerlemesini ve SOCS3 geni promotör bölge hipermetilasyonunun HBV ile indüklenen hepatosellüler kanser (HCC) ile ilişkisini araştırmıştır. rs111033850 T/C polimorfizminin, HBV enfeksiyonu riskinin azalmasına katkı sağladığı, rs12953258 C/A polimorfizminin, HBV enfeksiyonuna duyarlılığın artmasına neden olduğu bulunmuştur. SOCS3 promotör metilasyonu, tümör dokularında komşu tümör olmayan dokularla karşılaştırıldığında tümör dokularında daha yoğun metilasyon

meydana geldiğini göstermiştir. rs111033850 T/C ve rs12953258 C/A polimorfizmlerinin HBV enfeksiyonu ve HBV ile ilişkili karaciğer hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HBV ile ilişkili HCC dokularında SOCS3 mRNA ekspresyonun anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmada SOCS3 gen polimorfizmlerinin ve metilasyonunun SOCS3 ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve dolayısıyla HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarının ilerlemesini etkilediğini göstermektedir. Sonuçlar SOCS3 polimorfizmleri, SOCS3 protein ekspresyonunu modüle ederek JAK/STAT sinyalini inhibe etmesi karaciğer hastalığı ilerlemesini etkilediği düşüncesini desteklemektedir.

Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubu SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmi açısından incelendiğinde kontrol grubunun 91'inin (%91) TT genotipinde, 8'inin (%8) TC genotipinde, 1'inin (%1) CC genotipinde olduğu saptandı. Hasta grubunun ise 89'unun (%89) TT genotipinde, 9'unun (%9) TC genotipinde, 2'sinin (%2) CC genotipinde olduğu saptandı. Genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0.810$ ;  $OR=0.489$ ;  $CI=0.088-2.703$ ). Allel frekansları açısından karşılaştırıldığında T allel frekansı kontrol grubunda %95, hasta grubunda %93.5 olarak bulundu. C allel frekansı ise kontrol grubunda %5, hasta grubunda %6.5 olarak bulundu. Allel frekansları açısından da kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.668$ ;  $OR=1.321$ ;  $CI=0.565-3.087$ ).

Zhang vd. 2018'de künt travma yaralanmaları sonrası sepsis duyarlılığının araştırılması amacıyla travma hastalarında sepsis duyarlılığı ile SOCS7 rs3748726 T/C gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. SOCS7 rs3748726 T/C gen polimorfizmi ile sepsis duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır.

Tellechea vd. 2013'te yaş etkilerini hesaba katarak obezite ve abdominal obezite ile SOCS7 rs8074124 ve rs12051836 gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma gerçekleştirmiştir. SOCS7 rs8074124 obezite ve abdominal obezite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. SOCS7 rs8074124 gen polimorfizmi genotipleri kantitatif metabolik özelliklerden beden kütle indeksi ve bel ölçüsü açısından değerlendirildiğinde önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır. SOCS7 rs8074124C allel taşıyıcıları, obezite ve abdominal obezite için daha düşük bir risk göstermiştir. Ayrıca, rs8074124 C allel taşıyıcıları, TT genotip taşıyıcılarından daha düşük beden kütle indeksi ve bel ölçüsü değeri göstermiştir. SOCS7 rs12051836 gen polimorfizmi ile obezite ve abdominal obezite arasında bir ilişki

bulunmamıştır. Capuano vd. 2013'te tip 2 diyabet hastalığı (T2DM) gelişimi ile SOCS7 rs8068600 G/C gen polimorfizmini ilişkilendiren çalışma gerçekleştirmiştir. Bu araştırmada SOCS7 rs8068600 G/C gen polimorfizmi ile T2DM gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmleri haplotip analizi açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmlerine bakılmış olup psoriasis ile ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde SOCS3 ve SOCS7 gen polimorfizmleri ile immün hastalıklar arasındaki etkileşimleri inceleyen çok az sayıda çalışma bulunması, psoriasis patogenezinin oldukça karmaşık olması nedeni ile SOCS'ların psoriasisdeki etkisinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ülkelerde psoriasis prevalansına ilişkin yayınlanmış veriler %0.1 ile %11.8 arasında değişmek olup gelişmiş ülkelerde prevalans %1.5 ile %5 arasındadır (Gudjonsson ve Elder 2008). Hastalık prevalansının toplumlara göre değişiklik göstermesi nedeniyle araştırmamızın farklı etnik gruplar üzerinde de çalışılması psoriasisde SOCS genlerinin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.



## BÖLÜM 6

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriasis her yaşta kadın ve erkeği etkileyebilen dünya çapında %0.1 ile %11.8 arasında prevalansa sahip bir cilt hastalığıdır. Psoriasis yaşam kalitesine olumsuz etkileri olan kronik seyirli bir hastalıktır. Yaşamı tehdit eden bazı hastalıklarla ilişkili olması da bu hastalığın giderek önemini artmasına neden olmaktadır. Psoriasis için birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen bu tedavi seçeneklerinin yan etkileri ve hastalığı tamamen önlememesi daha etkili ve daha güvenli tedavi seçeneklerine gereksinim yaratmaktadır. Psoriasis esas olarak deriyi etkilemesine rağmen hastalığa immün sistemin aktivasyonu neden olmaktadır. Bu immün sistemin aktivasyonu epidermiste ve dermiste T lenfositlerinden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu, doku inflamasyonu şeklindedir. Sitokinler immünite ve inflamasyonun düzenlenmesinde görev alır. Sitokinler, ilişkili oldukları JAK kinazların aktivasyonuna neden olur ve aktive olmuş JAK'ler, reseptörlerin sitoplazmik alanlarını fosforile eder. Çalışmalarda çok sayıda sitokin, büyüme faktörü ve hormonal faktörün JAK ve/veya STAT proteinlerini aktive ettiği belirlenmiştir. JAK/STAT yolu ile iletilen sitokin sinyalleri SOCS veya CIS olarak bilinen endojen JAK kinaz inhibitör proteinleri tarafından düzenlenmektedir. SOCS proteinlerini kodlayan genlerdeki değişiklikler psoriasisde etkileyecektir. Çalışmamızda psoriasis ile SOCS3 rs4969169 (C/T) ve SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizimleri arasındaki ilişki araştırılmış olup elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1.SOCS3 rs4969169 (C/T) gen polimorfizmi için genotip ( $p=0.441$ ) ve allel frekansları ( $p=0.484$ ) açısından psoriasis hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

2.SOCS7 rs3748726 (T/C) gen polimorfizmi için genotip ( $p=0.810$ ) ve allel frekansları ( $p=0.668$ ) açısından psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yaptığımız bu çalışma sonucunda rs4969169 ve rs3748726 polimorfizmlerinin ise psoriasis patogeneğinde etkin bir rolünün olmadığı tespit edilmiştir. Psoriasisde rs4969169 ve rs3748726 etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması sebebiyle çalışmanın daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı bireyle tekrar edilmesi faydalı olacaktır. Araştırmanın farklı etnik gruplarda da çalışılması önerilmektedir.





## KAYNAKLAR

- Adamzik K, McAleer M A and Kirby B** (2013) Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clinical and Experimental Dermatology*, 38 (8): 819-22.
- Aktaş A** (2005) Püstüler psoriyazis ve tedavisi. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 1 (13): 27-31.
- Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer M A, Koç E ve Onsun N** (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Turkderm-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*, 50 (Suppl 1): 1.
- Alexander W S and Hilton D J** (2004) The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annual Review of Immunology*, 22: 503-29.
- Ammar-Khodja A, Benkaidali I, Bouadjar B, Serradj A, Titi A, Benchikhi H et al.** (2015) EPIMAG: International Cross-Sectional Epidemiological Psoriasis Study in the Maghreb. *Dermatology*, 231 (2): 134-44.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke M A, Christophers E, Reich K and Schaefer I** (2010) Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology*, 162 (3): 633-6.
- Aydemir E H ve Yılmaz Sukan M** (2008) Psoriasisste psikosomatik faktörler, psikolojik durum ve psoriasisli hastaya yaklaşım. *Türkderm*, 42 Özel Sayı 2: 26-30.
- Balak D M and Hajdarbegovic E** (2017) Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckland)*, 7: 87-94.
- Banks A S, Li J, McKeag L, Hribal M L, Kashiwada M, Accili D and Rothman P B** (2005) Deletion of SOCS7 leads to enhanced insulin action and enlarged islets of Langerhans. *Journal of Clinical Investigation*, 115 (9): 2462-2471.
- Basavaraj K H, Navya M A and Rashmi R** (2011) Stress and quality of life in psoriasis: an update. *International Journal of Dermatology*, 50 (7): 783-92.
- Boyras M, Yeşilkaya E, Ezgü F, Bideci A, Doğan H, Ulucan K and Cinaz P** (2016) Effect of Cytokine Signaling 3 Gene Polymorphisms in Childhood Obesity. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 8 (4): 452-460.
- Brajac I and Gruber F** (2012) History of Psoriasis. *Psoriasis-A Systemic Disease*, Dr. J O' Daly (Ed.), ISBN: 978-953-51-0281-6, InTech, (e-book), p: 57-68.
- Braun-Falco O (Ed.), Plewig G (Ed.), Wolff H H (Ed.) and Burgdorf W (Ed.)** (2000) *Dermatology*, 2th edition, ISBN: 978-3-642-97931-6, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p: 1853.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Bremmer S, Van Voorhees A, Hsu S, Korman N J, Lebwohl M G, Young M et al.** (2010) Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 63 (6): 1058-69.
- Burgdorf W H (Ed.), Plewig G (Ed.), Wolff H H (Ed.) and Landthaler M (Ed.)** (2009) *Braun-Falco's Dermatology*, 3rd edition, ISBN 978-3-540-29312-5, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p: 1711.
- Büchau A S and Gallo R L** (2007) Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clinics in Dermatology*, 25 (6): 616-624.
- Capuano M M, Sorkin J D, Chang Y P, Ling H, O'Connell J R, Rothman P B, Mitchell B D and Silver K D** (2013) Polymorphisms in the SOCS7 gene and glucose homeostasis traits. *BMC Research Notes*, 6: 235.
- Carow B and Rottenberg M E** (2014) SOCS3, a major regulator of infection and inflammation. *Frontiers in Immunology*, 5: 58.
- Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena G A** (2011) Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *International Journal of Dermatolog*, 11 (50): 1323-31.
- Christophers E and Henseler T** (1992) Psoriasis type 1 and 11 as subtypes of nonpustular psoriasis. *Seminars in dermatology*, 11 (4): 261-6.
- Chulbul M I A, Joseph L and Howard M J** (2015) SOCS1 mimetics and antagonists: a complementary approach to positive and negative regulation of immune function. *Frontiers in Immunology*, 6: 183.
- Çal Ç ve Şimşir A** (2005) Prostate Kanseri Hücrelerinde Androjen Baskılama Tedavisine Direnç Gelişiminin Mekanizmaları. *Türk Üroloji Dergisi*, 31 (1): 21-30.
- Danielsen K, Olsen A O, Wilsgaard T and Furberg A S** (2013) Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *British Journal of Dermatology*, 168 (6): 1303-10.
- Edmondson S R, Thumiger S P, Werther G A, and Wraight C J** (2003) Epidermal Homeostasis: The Role of the Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Systems. *Endocrine Reviews*, 24 (6): 737-764.
- Ekelund E, Saaf A, Tengvall-Linder M, Melen E, Link J, Barker J, Reynolds N J, Meggitt SJ, Kere J et al.** (2006) Elevated expression and genetic association links the SOCS3 gene to atopic dermatitis. *American Journal of Human Genetics*, 78 (6): 1060-5.
- Ergün T** (2008) Psoriasisın etyopatogenezi. *Turkderm*, 42 (özel sayı 2): 18-22.
- Eriksen K W, Woetmann A, Skov L, Krejsgaard T, Bovin L F, Hansen M L, Grønbæk K, Billestrup N et al.** (2010) Deficient SOCS3 and SHP-1 Expression in Psoriatic T Cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 130 (6): 1590-7.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Fan X, Yang S, Huang W, Wang Z M, Sun L D, Liang Y H, Gao M, Ren Y Q, Zhang K Y et al.** (2008) Fine Mapping of the Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Supports HLA-C As The Susceptibility Gene in the Han Chinese Population. *PLOS Genetics*, 4 (3): e1000038.
- Fearon U and Veale D** (2001) Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26 (4): 333-7.
- Finlay A Y** (2005) Current severe psoriasis and the rule of tens. *British Journal of Dermatology*, 152 (5): 861-7.
- Fischer-Rosinsky A, Fisher E, Kovacs P, Blüher M, Möhlig M, Pfeiffer AF, Boeing H and Spranger J** (2008) Lack of association between the tagging SNP A+930-->G of SOCS3 and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of four independent study populations. *PLOS ONE*, 3 (12): e3852.
- Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz S E and Blauvelt A** (2007) Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Current Rheumatology Reports*, 9 (6): 461-7.
- Fujimoto M and Naka T** (2003) Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends in Immunology*, 24 (12): 659-66.
- Gaspari A A** (2006) Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (3 Suppl 2): 67-80.
- Ge D, Gao A C, Zhang Q, Liu S, Xue Y and You Z** (2012) LNCaP Prostate Cancer Cells with Autocrine Interleukin-6 Expression Are Resistant to IL-6-induced Neuroendocrine Differentiation due to Increased Expression of Suppressors of Cytokine Signaling. *Prostate*, 72 (12): 1306-1316.
- Griffiths C and Barker J** (2010) Psoriasis. *Rook's Textbook of Dermatology*, Burns T (Ed.), Breathnach S (Ed.), Cox N (Ed.), Griffiths C (Ed.), 8th edition, ISBN: 978-1-444-31763-3, Wiley-Blackwell, Oxford, 20 (1): 20-54.
- Grine L, Dejager L, Libert C and Vandenbroucke R E** (2015) An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26 (1): 25-33.
- Gudjonsson J E and Elder J T** (2008) Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Goldsmith L A (Ed.), Katz S I (Ed.), Gilchrest B A (Ed.), Paller A S (Ed.), Leffell D J (Ed.), Wolff K (Ed.), 8th Edition, ISBN: 978-0-07-166904-7, Volume one, New York, USA, p: 169-93.
- Gülekon A** (2008) Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji*, Tuzun Y (Ed.), Gurer M A (Ed.), Serdaroğlu S (Ed.), Oğuz O (Ed.), Aksungur V L (Ed.), 3. Baskı, ISBN: 9789759567644, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 745-764.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Gürer M A** (2016) Psoriasis Giriş. *Turkderm-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*, 50 (Suppl 1): 2-3.
- Gürer M A ve Adışen E** (2008) Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Turkderm*, 42 (2): 15-7.
- Gürer M A ve Gökalp H** (2012) Psoriasis and obesity. *Turkderm*, 46 (1): 3-6.
- Hanada T and Yoshimura A** (2002) Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 13 (4-5): 413-21.
- Hercogova J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T and Prignano F** (2010) Psoriasis and body mass index. *Dermatologic Therapy*, 23 (2): 152-4.
- Hoan N X, Van Tong H, Giang D P, Cuong B K, Toan N L, Wedemeyer H, Bock C T, Kreamsner P G, Song L H and Velavan T P** (2017) SOCS3 genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget*, 8 (10): 17127-17139.
- Huffmeier U, Uebe S, Ekici A B, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, Juneblad K, Apel M, McManus R, Ho P et al.** (2010) Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nature Genetics*, 42 (11): 996-9.
- Igci M, Cakmak E A, Oztuzcu S, Bayram A, Arslan A, Gogebakan B, Igci Y Z et al.** (2012) Mutational screening of the SOCS3 gene promoter in metastatic colorectal cancer patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16 (12): 1395-400.
- Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker N R, Schaadt B K, Stender S, Hansen P R, Astrup A and Skov L** (2013) Effect of weight loss on the severity of psoriasis: A randomized clinical study. *JAMA Dermatology*, 149 (7): 795-801.
- Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y et al.** (2009) Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: A hospital-based case-control study in China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23 (2): 132-7.
- Krebs D L, Metcalf D, Merson T D, Voss A K, Thomas T, Zhang J G, Rakar S, O'Bryan M K, Willson T A, Viney E M, Mielke L A, Nicola N A, Hilton D J and Alexander W S** (2004) Development of hydrocephalus in mice lacking SOCS7. *PNAS*, 101 (43): 15446-15451.
- Krebs D L, Uren R T, Metcalf D, Rakar S, Zhang J, Starr R et al.** (2002) SOCS-6 Binds to Insulin Receptor Substrate 4, and Mice Lacking the SOCS-6 Gene Exhibit Mild Growth Retardation. *Journal of Molecular Cell Biology*, 22 (13): 4567-4578.
- Kremer B E, Adang L A and Macara I G** (2007) Septins Regulate Actin Organization and Cell-Cycle Arrest through Nuclear Accumulation of NCK Mediated by SOCS7. *Cell*, 130 (5): 837-50.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Krishnamurthy K, Walker A, Gropper C A and Hoffman C** (2010) To treat or not to treat? Management of guttate psoriasis and pityriasis rosea in patients with evidence of group A streptococcal infection. *Journal of Drugs in Dermatology*, 9 (3): 241-50.
- Kundakci N, Türsen U, Babiker M O ve Gürgey E** (2002) The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International Journal of Dermatology*, 41 (4): 220-4.
- Liang Y, Xu WD, Peng H, Pan HF and Ye DQ** (2014) SOCS signaling in autoimmune diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications. *European Journal of Immunology*, 44 (5): 1265-75.
- Lin X and Huang T** (2016) Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30 (7): 1085-91.
- Liu Y C** (2005) IPC: professional type I interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annual Review of Immunology*, 23: 275-306.
- Lowes M A, Bowcock A M and Krueger J G** (2007) Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445 (7130): 866-73.
- Madonna S, Scarponi C, Pallotta S, Cavani A and Albanesi C** (2012) Anti-apoptotic effects of suppressor of cytokine signaling 3 and 1 in psoriasis. *Cell Death & Disease*, 3: e334.
- Mahil S K, Capon F and Barker J N** (2016) Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in Immunopathology*, 38 (1): 11-27.
- Martens N, Uzan G, Wery M, Hooghe R, Hooghe-Peters E L and Gertler A** (2005) Suppressor of Cytokine Signaling 7 Inhibits Prolactin, Growth Hormone, and Leptin Signaling by Interacting with STAT5 or STAT3 and Attenuating Their Nuclear Translocation. *The Journal of Biological Chemistry*, 280 (14): 13817-23.
- Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S, Giancristoforo S, Macaluso L, Luci C et al.** (2013) Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*, 227 (2): 134-45.
- Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski J C, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T and Chodorowska G** (2011) Cytokine network in psoriasis revisited. *European Cytokine Network*, 22 (4): 160-8.
- Miura H, Sano S, Higashiyama M, Yoshikawa K and Itami S** (2000) Involvement of insulin-like growth factor-I in psoriasis as a paracrine growth factor: dermal fibroblasts play a regulatory role in developing psoriatic lesions. *Archives of dermatological research*, 292 (12): 590-7.
- Mooney R A, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin L M, Shangi Y and Furlanetto R W** (2001) Suppressors of Cytokine Signaling-1 and -6 Associate with and Inhibit the Insulin Receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 276 (28): 25889-25893.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Fortina A B, Peserico A, Virgili A R, Bruni P L, Ingordo V, Scocco G L, Solaroli C et al.** (2005) Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology*, 125 (1): 61-7.
- Nestle F O, D M, Kaplan D H and Barker J** (2009) Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, 361: 496-509.
- Nickoloff B J, Xin H, Nestle F O and Qin J Z** (2007) The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatology*, 25 (6): 568-73.
- Noguchi S, Yamada N, Kumazaki M, Yasui Y, Iwasaki J, Naito S and Akao Y** (2013) SOCS7, A Target Gene Of Microrna-145, Regulates Interferon- $\beta$  Induction Through STAT3 Nuclear Translocation In Bladder Cancer Cells. *Cell Death & Disease* volume, 4: e482.
- Özden M G ve Tekin N S** (2007) Psoriazis Patogenezinde Yenilikler. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 17: 112-119.
- Persico M, Capasso M, Russo R, Persico E, Crocè L, Tiribelli C and Iolascon A** (2008) Elevated expression and polymorphisms of SOCS3 influence patient response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Gut*, 57 (4): 507-15.
- Puig L** (2011) Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25 (9): 1007-11.
- Rachakonda T D, Schupp C W and Armstrong A W** (2014) Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70 (3): 512-6.
- Roman II, Constantin A M, Marina M E and Orasan R I** (2016) The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Medical*, 89 (1): 11-8.
- Sabat R, Philipp S, Höflich C et al.** (2007) Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology*, 16 (10): 779-98.
- Sagi L and Trau H** (2011) The Koebner phenomenon. *Clinics in Dermatology*, 29 (2): 231-6.
- Sarac G, Koca T T ve Baglan T** (2016) A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern Clinics of Istanbul*, 3 (1): 79-82.
- Sasi W, Sharma A and Mokbel K** (2014a) The Role of Suppressors of Cytokine Signalling in Human Neoplasms. *Molecular Biology International*, 2014: 630797.
- Sasi W, Ye L, Jiang W G, Mokbel K and Sharma A** (2014b) Observations on the effects of Suppressor of Cytokine Signaling 7 (SOCS7) knockdown in breast cancer cells: their in vitro response to Insulin Like Growth Factor I (IGF-I). *Clinical and Translational Oncology*, 16: 476.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sasi W, Jiang W G, Sharma A and Mokbel K** (2010) Higher expression levels of SOCS 1,3,4,7 are associated with earlier tumour stage and better clinical outcome in human breast cancer. *BMC Cancer*, 10: 178.
- Sonkoly E, Wei T, Janson P C, Saaf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, Norstedt G, Alenius H et al.** (2007) MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One* 2 (7): e610.
- Stern R S, Nijsten T, Feldman S R, Margolis D J and Rolstad T** (2004) Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 9 (2): 136-9.
- Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, Yoshida T, Kamizono S, Hoshino T, Kubo M et al.** (2001) CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 193 (4): 471-481.
- Sweeney C M, Tobin A M and Kirby B** (2011) Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, 303 (10): 691-705.
- Takaoka A and Yanai H** (2006) Interferon signalling network in innate defence. *Cellular Microbiology*, 8 (6): 907-22.
- Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M, Chimenti S and Costanzo A** (2013) Pharmacogenetics of psoriasis: HLACw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to IL12/23 blocker ustekinumab. *British Journal of Dermatology*, 169 (2): 458-63.
- Tellechea M L, Steinhardt A P, Rodriguez G, Taverna M J, Poskus E and Frechtel G** (2013) Common variants in SOCS7 gene predict obesity, disturbances in lipid metabolism and insulin resistance. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23 (5): 424-31.
- Trembath R C, Clough R L, Rosbotham J L, Jones A B, Camp R D, Frodsham A et al.** (1997) Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Human Molecular Genetics*, 6 (5): 813-20.
- Türk B G** (2012) Etiyoloji ve Patogenez. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*, Özdemir M (Ed.), Koç E (Ed.), 1. Baskı, ISBN: 978-975-420-925-9, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 13-197.
- Van De Kerkhof P C M and Schalkwijk J** (2008) Psoriasis. *Dermatology*, Bologna J L (Ed.), Jorizzo J L (Ed.), Rapini R P (Ed.), 2nd edition., (e-book), Elsevier Health Sciences, p: 115-121.
- Van De Kerkhof P C M and Schalkwijk J** (2012) Papulosquamous and Eczematous Dermatoses: Psoriasis. *Dermatology*, Bologna J (Ed.), Schaffer J (Ed.), Cerroni L (Ed.), 4th edition, (e-book), Elsevier, p: 2752.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Vena G A, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S et al.** (2010) Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *European Journal of Dermatology*, 20 (5): 593-8.
- Wang X, Li T, Li M, Cao N and Han J** (2016) The Functional SOCS3 RS115785973 Variant Regulated by MiR-4308 Promotes Gastric Cancer Development in Chinese Population. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38 (5): 1796-802.
- Wraight C J, White P J, McKean S C, Fogarty R D, Venables D J, Liepe I J, Edmondson S R and Werther G A** (2000) Reversal of epidermal hyperproliferation in psoriasis by insulin-like growth factor I receptor antisense oligonucleotides. *Nature biotechnology*, 18 (5): 521-6.
- Yan R, Yang J, Jiang P, Jin L, Ma J, Huang R, Ma N and Jiang F** (2015) Genetic variations in the SOCS3 gene in patients with Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Pathology*, 68 (6): 448-52.
- Yang L, Li B, Dang E, Jin L, Fan X and Wang G** (2016) Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *Journal of Dermatological Science*, 81 (2): 85-92.
- Yasukawa H, Nagata T, Oba T and Imaizumi T** (2012) SOCS3: A novel therapeutic target for cardioprotection. *Europe Pmc*, 1: 4, 234-240.
- Yazıcı A C** (2008) Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*. Özel Sayı,1 (3): 31-7.
- Yoshimura A, Nishinakamura H, Matsumura Y and Hanada T** (2005) Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by SOCS proteins. *Arthritis Research & Therapy*, 7 (3): 100-110.
- Zaba L C, Fuentes D J, Eungdamrong N J, Abello M V, Novitskaya I et al.** (2009) Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 129 (1): 79-88.
- Zhang A, Gu W, Lu H, Zeng L, Zhang L, Du D, Hao J, Wen D, Wang X and Jiang J** (2018) Genetic contribution of suppressor of cytokine signalling polymorphisms to the susceptibility to infection after traumatic injury. *Clinical & Experimental Immunology*, 194 (1): 93-102.
- Zhu F, Qiao J, Qiu X, Xu L, Liu Z, Zhu Z, Qian B, Sun X and Qiu Y** (2014) Lack of association between suppressor of cytokine signaling-3 gene polymorphism and susceptibility and curve severity of adolescent idiopathic scoliosis. *European Spine Journal*, 23 (11): 2432-6.
- Zhu K J, Lv Y M, Yin X Y, Wang Z X, Sun L D, He S M, Cheng H, Hu D Y, Zhang Z, Li Y et al.** (2011) Psoriasis regression analysis of mhc loci identifies shared genetic variants with vitiligo. *PLoS One*, 6 (11): e23089.



## EK AÇIKLAMALAR

### Ek-A: Etik Kurul Karar Formu

#### ZONGULDAK B.E.Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psoriasis ile Sitokin Sinyal Baskılayıcıları (SOCS) Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-201-10/10

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 67600/ Kozlu-ZONGULDAK
	TELEFON	0 372 261 32 60   Dahili -3260
	FAKS	(0372) 261 02 65
	E-POSTA	etiksekreteryay@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Biyoloji ve Genetik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Zonguldak B.E.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Üniversite			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Yüksek Lisans Tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20/09/2018		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ  
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı  
İmza:

**Ek-A: Devam ediyor****ZONGULDAK B.E.Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psoriasis ile Sitokin Sinyal Baskılayıcıları (SOCS) Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-201-10/10

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Bilimsel Araştırma Projesi (BAP)
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/19	Tarih: 10/10/2018	
	Zonguldak B.E.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK'in sorumluluğunda yürütülecek olan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

ZONGULDAK B.E.Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ (Başkan)

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ (Başkan)	Tıbbi Farmakoloji	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Uğur EMRE (Başkan Yrd.)	Genel Cerrahi	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Semra DEMİR AKCA (Bildirimlerden sorumlu üye)	Aile Hekimliği	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İbrahim Etem PIŞKIN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kıvanç ERGEN	Biyofizik	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel KOÇAK	Endodonti	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Bilgehan AÇIKGÖZ	Halk Sağlığı	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Serpil YAZGAN	Göz Hastalıkları	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Yasın ÖZTÜRK	İç Hastalıkları	Zonguldak B.E.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Volkan Bilge YIĞIT	KBB Hastalıkları	Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. İbrahim Kerem ERTEM	Hukuk	B.E.Ü. Hukuk Müşavirliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Mehmet Kıvanç ERDEM	Eczacı	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Zöhre BORAZAN	Ev Hanımı	Serbest	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ  
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı  
İmza:

**Ek-A:** Devam ediyor



**SAYI** : 33479383/  
**KONU** : Toplantı Kararı

12/10/2018

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**Sayın, Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK**  
Zonguldak B.E.Ü. Fen- Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 10/10/2018 tarihinde yapmış olduğu toplantıda çalışmanızla ilgili almış olduğu karar ekte sunulmuştur.

Bulgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ**  
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek: Karar 1 adet

**Ek-A:** Devam ediyor



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 10/10/2018  
**TOPLANTI NO** : 2018/19

**KARARLAR :**

- 3- Fen- Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-201-10/10 Protokol no'lu "Psoriasis ile Sitokin Sinyal Baskılayıcıları (SOCS) Arasındaki İlişkinin Araştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

Merve ÖZÇEP, 1990 tarihinde Zonguldak'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Yayla İlköğretim okulunda, lise öğrenimini ise Hasan Ali Yücel Lisesinde başarıyla tamamladı. Lisans eğitimini 2011-2016 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde tamamladı. Lisansüstü eğitimine Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında devam etmektedir.

### **ADRES BİLGİLERİ:**

**Adres:** Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi (Yeni Eğitim Bloğu), Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Araştırma Laboratuvarı, İncivez/ ZONGULDAK

**Tel:** (+90) 372 291 11 00

**E-posta:** [ozcepmerve@gmail.com](mailto:ozcepmerve@gmail.com)