



**PSORASİSLİ HASTALARDA MAKROFAJ MİGRASYON  
İNHİBİTÖR FAKTÖR DÜZEY  
VE GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Arş. Grv. Dr. Vildan MANAV**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AFYONKARAHİSAR 2015**

T. C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİASİSLİ HASTALARDA MAKROFAJ  
MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR DÜZEY  
VE  
GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Grv. Dr. Vildan MANAV**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR**

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Kurulu Birimince 14.TUS.04 proje numarası ile  
desteklenmiştir.**

**AFYONKARAHİSAR 2015**

T.C.

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı:** : PSORİASİSLİ HASTALARDA MAKROFAJ MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR DÜZEY VE GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Vildan MANAV  
**Tez Savunma Tarihi** : 30.06.2015  
**Tez Kabul Tarihi** : 30.06.2015  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR

İş bu çalışma jürimiz tarafından DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Şemsettin KARACA  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR

Üye  
Doç. Dr. Pınar ÖZUĞUZ

ONAY  
DEKAN  
Prof. Dr. Ahmet SONGUR

## TEŞEKKÜR

Dermatoloji eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen hocalarım; başta değerli tez danışmanım Afyon Kocatepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Seval DOĞRUK KAÇAR'a, Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr.Pınar ÖZUĞUZ'a, Yard.Doç.Dr.Nilay Duman'a ve Prof.Dr.Şemsettin KARACA'ya, tezimin hazırlanma sürecinde desteklerinden dolayı Doç.Dr.Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN ve Doç.Dr.Handan YILDIZ'a, Prof.Dr.İsmet Doğan'a ve Prof.Dr.Tülay KÖKEN'e, ayrıca birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca pek çok şey paylaştığımız, beraber uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım, Dr.Merve DEMİR, Dr.Serap POLAT, Dr.Tayfun KOÇOĞLU ve Uzm.Dr.Faruk ERKAN'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımdaki bütün başarılarımın mimarı olan, beni zihnen ve fiziken sağlıklı bir birey olarak yetiştiren, güvenilir, ahlaklı, sabırlı, cesaretli ve vatansever olma erdemlerini aşılayan saygıdeğer aileme; annem Gülperi MANAV, rahmetli babam Süleyman MANAV, rahmetli ağabeyim Dr. Salih MANAV, ağabeyim Rıdvan MANAV ve daha nice güzel şeyler yapabilmem için umudum olan yeğenim S Sina MANAV'a minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II-III
TABLolar ÇİZELGESİ .....	IV-V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ .....	VI
KISALTMALAR .....	VII
I-GİRİŞ .....	1
II-GENEL BİLGİLER .....	2
1.Psoriasis .....	2
1.1. Tanım .....	2
1.2. Tarihçe .....	2
1.3. Demografik ve Epidemiyolojik Faktörler .....	2
1.4. Etyoloji ve Tetikleyici Faktörler .....	3
1.5. Sınıflama .....	4
1.6. Klinik.....	4
1.6.1.    Başlangıç Yaşına Göre	
1.6.2.    Morfolojik Tutulumuna Göre	
1.6.3.    Anatomik Bölgeye Göre	
1.7. Histopatoloji .....	8
1.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	9
1.9. Tedavi .....	10
2. Psoriasis ve Genetik .....	11
3. Psoriasis ve İmmunoloji .....	16
4. Psoriasis ve Komorbiditeler .....	20
5. Psoriasis ve MİF .....	29

<b>III-GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	35
1. Gereçler	
1.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi.....	35
1.2. Hasta Değerlendirme.....	36
1.3. Kan Örneklerin Toplanması ve Serumların Saklanması	36
1.4. Kullanılan Kimyasallar .....	37
1.5. Kullanılan Cihazlar .....	38
2. Yöntemler.....	38
2.1. DNA İzolasyonu .....	38
2.2. DNA Miktar ve Saflık Tayini .....	39
2.3. Genotiplendirme.....	39
2.4. Serum MİF Düzeylerinin Mikroelisa Yöntemi İle Belirlenmesi.....	39
3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	44
<b>IV-BULGULAR</b> .....	45
<b>V-TARTIŞMA</b> .....	64
<b>VI-SONUÇ</b> .....	73
<b>VII-ÖZET</b> .....	75
<b>VIII-SUMMARY</b> .....	77
<b>IX-KAYNAKLAR</b> .....	79

## TABLolar ÇİZELGESİ

**Tablo I:** Psoriasis tetikleyici faktörler

**Tablo II:** Psoriasis sınıflaması

**Tablo III:** Psoriasis tedavisi

**Tablo IV:** MHC ile ilişkili genler

**Tablo V:** MHC ile ilişkili olmayan genler

**Tablo VI:** Psoriasisde etkin olan sitokinler

**Tablo VII:** Psoriasisle ilişkili olan komorbiditeler

**Tablo VIII:** DSÖ göre VKİ sınıflaması

**Tablo IX:** Metabolik sendrom tanı kriterleri

**Tablo X:** MİF'in patogeneğinde etkin olduğu kutanöz hastalıklar

**Tablo XI:** PASİ hesaplaması

**Tablo XII:** High pure PCR template preparation kiti içeriği

**Tablo XIII:** LightCycler ® FastStart DNA Master hybprobe kiti içeriği

**Tablo XIV:** LightSNIP rs 755622 ve rs1007888 reagent mix içeriği

**Tablo XV:** Kullanılan cihazların özellikleri

**Tablo XVI:** Reaksiyon karışımının içeriği

**Tablo XVII:** Denatürasyon

**Tablo XVIII:** Amplifikasyon

**Tablo XIX:** Erime eğrisi analizi

**Tablo XX:** Soğutma

**Tablo XXI:** Cinsiyete göre VKİ, bel çevresi, PASİ ve serum MİF düzeyleri açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXII:** Cinsiyete göre sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXIII:** Cinsiyete göre rs755622 genotip dağılımı

**Tablo XXIV:** Cinsiyete göre rs1007888 genotip dağılımı

**Tablo XXV:** Başlangıç yaşına göre sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXVI:** Başlangıç yaşına göre VKI, bel evresi, PASI ve serum MİF düzeyleri açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXVII:** Başlangıç yaşına göre rs755622 genotip dağılımı

**Tablo XXVIII:** Başlangıç yaşına göre rs1007888 genotip dağılımı

**Tablo XXIX:** Serum MİF düzeyleri

**Tablo XXX:** Serum MİF düzeylerinin akraba evliliği ve aile öyküsü açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXXI:** Serum MİF düzeylerinin rs755622 gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXXII:** Serum MİF düzeylerinin rs1007888 gen polimorfizmi açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXXIII:** Kontrol ve hasta grupları arasında rs755622 polimorfizminin genotip ve allel karşılaştırılması

**Tablo XXXIV:** Psoriasis hasta grubunda rs755622 gen polimorfizmi ile aile öyküsü, akraba evliliği açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXXV:** Psoriasis hasta grubunda rs755622 gen polimorfizmi ile sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXXVI:** Kontrol ve hasta grupları arasında rs1007888 polimorfizminin genotip ve allel karşılaştırılması

**Tablo XXXVII:** Psoriasis hasta grubunda rs100788 gen polimorfizmi ile aile öyküsü, akraba evliliği açısından değerlendirilmesi

**Tablo XXXVIII:** Psoriasis hasta grubunda rs1007888 gen polimorfizmi ile sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi



## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

**Şekil 1:** Psoriasis patogenezinde etkili olan yolların gen sinyalizasyonu

**Şekil 2:** Psoriasis immünopatogenezi

**Şekil 3:** MİF geni

**Şekil 4:** VKİ, bel çevresi, PASİ ve serum MİF değerlerinin birbirleriyle korelasyonu



## KISALTMALAR

(Alfabetik sıraya göre yazılmıştır.)

- ACE:** Anjiyotensin dönüştüren enzim  
**ACTH:** Adrenokortikotropin hormon  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**DYKİ:** Dermatoloji yaşam kalite indeksi  
**HLA:** İnsan lökosit antijeni  
**IFN:** İnterferon  
**MHC:** Major histokompatibilite kompleksi  
**MİF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör  
**PASI:** Psoriasis alan şiddet skoru  
**PsoA:** Psoriatik artrit  
**PUVA:** Psoralen ile Ultraviyole A  
**Rs:** Referans sekans  
**SPSS:** Sosyal bilimler için istatistiksel program  
**TGF- $\beta$ :** Transforme edici büyüme faktörü beta  
**TLR:** Toll benzeri reseptör  
**TSH:** Tiroid stimülan hormon  
**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü  
**VKİ:** Vücut kitle indeksi  
**VYA:** Vücut yüzey alanı

## I – GİRİŞ

Psoriasis eritemli, skuamlı papül ve plakların görüldüğü kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık zemininde, çeşitli çevresel uyarıların hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda çok sayıda lokusta çeşitli gen polimorfizmleri ile psoriasis arasında ilişki tanımlanmıştır. Tümör nekroz faktör (TNF)  $\alpha$ , IL 2, IL 12 gibi psoriasis patogenezinde yer alan çeşitli sitokin gen polimorfizmleri psoriasis ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Çalışmalarda psoriasisde T-hücrelerin önemi ortaya konmuş ve bugün psoriasis, romatoid artrit ve crohn hastalığı gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklar grubunda yer almaktadır. Psoriasisli hastaların obezite, insülin direnci, lipid metabolizması bozuklukları ve hipertansiyon bulgularından oluşan ve metabolik sendrom olarak adlandırılan tablonun oluşması açısından yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir. Bu durum kronik inflamasyonun patogeneizde önemini gösterdiği gibi ortak yatkınlık lokusları ile de ilişkili olabilir.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF)'in proinflamatuvar bir sitokin olarak etki ederek antijenik uyarının ardından T hücre aktivasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pek çok otoimmün deri hastalıklarında MİF'in rolü olabileceği gösterilmiştir. MİF düzeyleri psoriasisli hastaların hem serum hem de lezyonel derilerinde yüksek bulunmuştur. Biz de çalışmamızda psoriasis patogenezinde önemli bir role sahip görünen MİF sitokininin serum düzeylerini ve gen polimorfizmlerini inceleyerek eşlik eden komorbiditelerle olan ilişkisini değerlendirdik.

## II - GENEL BİLGİLER

### 1. PSORİASİS

#### 1.1. TANIM

Psoriasis kronik remisyon ve relapslarla seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). İlk zamanlarda epidermal keratinositlerin bir hastalığı olarak düşünülürken günümüzde immün aracılı ve poligenik bir patogenezele oluşan ve komorbiditelerin eşlik ettiği bir deri hastalığı olarak değerlendirilmektedir (2).

#### 1.2. TARİHÇE

Psoriasis tarih boyunca kuru ve kepekli lezyonları ile dikkat çekici bir hastalık olmuştur. İlk kez 2. yüzyılda Yunanlı filozof Celcus, psoriasis benzeri deri lezyonlarını tarif etmiştir. Hipokrat (MÖ 460-377) ve Galen (MÖ 129-99) yazmış oldukları tıp kitaplarında psoriasis'e yer vermiştir. Bugünkü anlamıyla "psoriasis" ilk kez Robert Willan tarafından tanımlanmış ancak uzun yıllar psoriasis ile lepra aynı hastalık olarak değerlendirilmiştir. 1841 yılında Hebra, net bir "psoriasis" tanımı yaparak lepradan ayrı bir antite olarak belirtmiştir. Psoriasis halen pek çok açıdan çözümlenmeyi bekleyen bir hastalık olma özelliğini korumaktadır ve günümüzde birçok araştırmacı psoriasis üzerinde titizlikle durmaktadır (2,3).

#### 1.3. DEMOGRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER

Farklı popülasyonlarda değişen psoriasis prevalansı çalışmalarda %0.2 - %4.8 arasında değişmektedir. Genetik, coğrafik ve çevresel faktörlerin bu farklı oranların oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (1,3). Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise hastalık prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır (4). Çalışmalarda psoriasis sıklığı kadın ve erkeklerde benzer bulunurken, az sayıda çalışmada kadınlarda daha erken başlangıç yaşı bildirilmiştir (5). Psoriasisli hastaların %70'inde hastalık 40 yaşından önce başlar. Yapılan çalışmalarda başlangıç yaşının her iki cinsiyette de bimodal dağılım gösterdiği bildirilmiştir. En sık başlangıç 20-30 yaşları arasında daha az sıklıkla ise 50-60 yaş arasında

gözlemlenir. Erken çocukluk ve geç erişkin dönemde görülmesi ise çok nadirdir (6).

## 1.4. ETYOLOJİK VE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

### 1.4.1. Etyolojik Faktörler

Multifaktöriyel bir hastalık olan psoriasisin nedeni tam olarak belirlenememiştir; sadece çeşitli etyolojik faktörler üzerinden hipotezler oluşturulmuştur. Temel olarak hücrel immünitede gelişen disregülasyon sonucu deride T hücre uyarımı artar ve T hücrelerinden salınan sitokinlerden dolayı keratinosit proliferasyonu artar. Epidemiyolojik çalışmalar ile psoriasisin genetik bir zeminde gelişen otoimmün, inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu gösterilmiştir. Patogeneizde genetik faktörlere ek olarak çevresel faktörler de psoriasis gelişimi ve tetiklenmesinde rol oynar.

### 1.4.2. Tetikleyici Faktörler

Tetikleyici faktörler çevresel ya da sistemik olsun sıklıkla genetik yatkınlığı olan bireyleri etkilemektedir (2). Psoriasisde tanımlanmış tetikleyici faktörler Tablo.1'de gösterilmiştir.

**Tablo I:** Psoriasis Tetikleyici Faktörler (7,8,9)

PSORİASİSİ TETİKLEYİCİ ÇEVRESEL VE SİSTEMİK FAKTÖRLER	
<b>Çevresel Tetikleyici Faktörler</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fiziksel travma</b> Köebner fenomeni</li><li>• <b>UV</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İlaçlar</b> Lityum İnterferon B bloker Antimalaryaller Hızlı kesilen kortikosteroid tedavisi</li></ul>
<b>Sistemik Tetikleyici Faktörler</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Enfeksiyonlar</b> Beta hemolitik streptokoklar Malassesia enfeksiyonu HIV enfeksiyonu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Endokrin ve Metabolik Faktörler</b></li><li>• <b>Diyet ve Obezite</b></li><li>• <b>Alışkanlıklar</b> Sigara Alkol</li><li>• <b>Psikolojik Faktörler</b></li></ul>

## 1.5. SINIFLAMA

Psoriasis deri bulguları sınırlı ya da yaygın, monomorfik ya da polimorfik ve herhangi bir yaşta görülebildiği için psoriasis için belirli bir tanı kriterleri ve sınıflama yapabilmek kolay değildir (10). Psoriasisin klinik sınıflandırması; başlangıç yaşına, deride tutulum yüzdesine, morfolojik paterne, dağılım paternine, tutulum bölgesine ve gelişime evresine göre Tablo II'de izlendiği gibi yapılabilir (11,12).

**Tablo II:** Psoriasis Sınıflaması

Sınıflandırma Kriterleri	Klinik Fenotipler
<b>Başlangıç yaşına göre</b>	Tip 1 < 40 yaş Tip 2 ≥ 40 yaş
<b>Vücut yüzey alanına (VYA) göre</b>	Hafif < %5 VYA Orta %5-10 VYA Ağır ≥ %10 VYA
<b>Dağılım paternine göre</b>	Lokelize, jeneralize, invers, fleksör, seboreik
<b>Morfolojik özelliklerine göre</b>	Plak, guttat, eritrodermik, püstüler
<b>Tutulum bölgesine göre</b>	Saçlı deri, palmoplantar, genital, tırnak, anal
<b>Gelişim evresine göre</b>	Stabil plak, unstabil erüptif

## 1.6. KLİNİK

### Başlangıç yaşına göre

#### Tip 1 Psoriasis:

40 yaşından önce başlayan (pik 16-22 yaş), güçlü aile öyküsü olan ve HLA-Cw6 pozitifliği daha sık saptanan, daha şiddetli seyretme eğiliminde olan tiptir (3).

### **Tip 2 Psoriasis:**

40 yaşından sonra başlayan (pik 57-60), HLA-Cw6 pozitifliği saptanmayan, sporodik ve daha hafif klinik seyir gösterme eğiliminde olan tiptir (3).

### **Morfolojik Özellikle Göre**

**Plak Psoriasis:** Psoriasis hastalarının yaklaşık %90'ında gözlemlenen en sık formdur. Geniş popülasyonlu bir çalışmada erişkin psoriasis hastalarının %80'inin, çocuk psoriasis hastalarının ise %75'inin plak psoriasis olduğu belirtilmiştir (15). Lezyonlar keskin sınırlı, kuru, gümüş rengi-beyaz skuamlarla kaplı oval-yuvarlak plaklar şeklindedir. Simetrik dağılım gösterir ve genç erişkinlerde sıklıkla diz-dirsek gibi ekstremitelerin ekstansör bölgeleri ve sırtta tutulum gösterir. Saçlı deri tutulumu da sık gözlenir; genital tutulum ise %45 oranında görülür. Lezyonlar lokalize ya da jeneralize olabilir. Plak lezyonlar aylar ile yıllar arasında değişen sürelerde kalıcılık gösterebilir; çalışmalarda hastaların %15'inde 5 yıldan uzun süreli kalıcılık rapor edilmiştir (2,5). Psoriasis plakları sıklıkla asemptomatiktir; fakat bazı hastalarda kaşıntı şikayeti olabilir. Ayrıca plak psoriasis hastalarında travmaya bağlı oluşan "Koebner fenomeni" ve plağın üst katmanının kaldırılmasıyla iğnebaşı şeklinde kanama odaklarının izlendiği "Auspitz Fenomeni" görülebilir (10).

**Guttat Psoriasis:** Çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası akut olarak görülen, yuvarlak, 1cm'den küçük çaplı, gövdeden ekstremitelere doğru sentripedal dağılım gösteren papüller şeklindedir. Çocuklar ve adolesanlarda daha sık izlenir (14). Guttat lezyonlar aynı gelişim evresindedir. Guttat psoriasis kendini sınırlar; ama plak psoriasis ile ilerleyen olgular da literatürde mevcuttur. Guttat psoriasis hastalarında streptokokal enfeksiyonlar ile ilişkiyi doğrulayacak şekilde antistreptolizin O, anti-DNAase B veya streptozim titrelerinde artış saptanabilir (15).

**Püstüler Psoriasis:** Püstüler psoriasis hayati tehdit eden komplikasyonlar gelişebileceği için psoriasisin ciddi bir formu olarak bilinir. Jeneralize ve lokalize olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut bir başlangıçla

yayılan eritem, skuam ve yüzeyel steril püstül ve erozyonlarla karakterize formu “Von Zumbusch” varyantıdır. Halsizlik, ateş, diyare, lökositoz ve hipokalsemi görülür. Püstüler psoriasis gebelik, enfeksiyonlar ve oral kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi nedeniyle oluşabilir. Hatta gebelikte oluşan püstüler psoriasis impetigo herpetiformis olarak özel adlandırılır (2).

Püstüler psoriasisin lokalize formları; Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası ve palmoplantar püstülozistir. Akrodermatitis kontinua, psoriasisin nadir bir formudur. El parmaklarının bazen de ayak baş parmağının distal kısımlarında izlenir. Püstül oluşumundan sonra klinik; skuam ve krut oluşumu şeklinde ilerler. Coğrafik dil ile birlikte görülebilir. Avuçiçi ve ayak tabanlarında görülen steril püstül ve beraberinde sarımsı kahverengi maküllerle karakterize tabloya palmoplantar püstüloz denilir. Fokal enfeksiyonlar ve stres tetikleyen faktördür; fakat püstüllerde en fazla artışa sigara kullanımı neden olur (2,5).

**Eritrodermik Psoriasis:** Akut ya da kronik bir seyir gösterebilen eritrodermik psoriasis, tüm vücutta yaygın eritem ve skuamla karakterize bir tablodur. Derinin bariyer özelliğini kaybetmesine bağlı olarak enfeksiyon gelişimi (özellikle de sepsis) ve sıvı kaybına sekonder elektrolit dengesinde bozulma sonucu hayatı tehdit eden komplikasyonlar gerçekleşebilir (7). Eritrodermik psoriasis, ilaç reaksiyonları, atopik dermatit, kontakt dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma gibi eritrodermiye neden olan hastalıklarla karışabilir. Ayırcı tanıda en iyi ipucu; klasik psoriasis lokalizasyonunda görülen plakların varlığı, psoriatik tırnak değişikliklerinin olması ve vücuttaki yaygın eriteme rağmen yüzün korunmuş olmasıdır (9).

### **Anatomik tutulumuna göre**

**Saçlı deri psoriasis:** Saçlı deri, psoriasisde sık tutulan bir bölgedir. Seboreik dermatit gibi başlayabilir ya da tanı aşamasında seboreik dermatit ile karışabilir. Saçlı deri psoriasisine nadiren alopesi eşlik eder.



**İnvers/Fleksural Psoriasis:** Klasik psoriasisteki ekstansör lokalizasyon yerine lezyonlar fleksural alanlara yerleştiği için bu şekilde adlandırılır. İnguinal, perineal, genital, intergluteal, aksiller ve inframamariyan bölgelerde daha az skuamlı plaklarla görülür. Yerleşim yeri ve kliniği ile fungal enfeksiyonlarla karışabilir.

**Palmoplantar Psoriasis:** Ağrılı fissürler ve kalın skuamlarla karakterize, püstüllerin görülmediği, dirençli seyreden ve avuçiçi-ayak tabanı yerleşimli psoriasis tipidir.

**Genital Psoriasis:** Her yaş tipinde görülen ve psoriasis hastalarının yaklaşık 1/3 'ünde saptanan, genital bölgede skuamlı plakların bulunduğu tiptir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşam kalitesini belirgin şekilde etkiler (16).

**Tırnak Psoriasis:** Tırnak psoriasis yapılan çalışmalarda %10-80 gibi çok geniş bir oranda değişiklik gösterir. El tırnaklarında tutulum ayak tırnaklarından daha sıktır. Psoriasis; tırnakta, tırnak yatağını, tırnak matriksini ve hiponışyumu etkileyebilir. Matriksin etkilenmesi ile pitting, lökonişia; tırnak yatağının etkilenmesi ile yağ damlası görünümü, splinter hemorajiler, subungal hiperkeratoz ve onikoliz gelişir. Psoriatik artrit görülen hastaların %32-97'sinde beraberinde tırnak tutulumu da saptanır (17).

**Psoriatik Artrit:** Psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve reaktif artrit de içinde bulunduğu seronegatif artritlerdendir. Görülme sıklığı çeşitli araştırmalarda %7-48 arasında değişir (18). Psoriasis hastalarının %10-15'inde deri bulguları olmadan artrit bulguları olabilir. Psoriatik artrit erken yaşta başlangıç göstermesi, kadın cinsiyet, poliartiküler tutulum, genetik yatkınlık ve erken dönemde radyolojik değerlendirmelerde eroziv değişikliklerin saptanması klinik seyrin dirençli olabileceğini gösterir (2). Psoriatik artrit, eklemlerde ciddi fonksiyon kaybına neden olduğu için erken tanı önemlidir.

Psoriasis hastalarında oral mukoza ve gözde de bazı klinik bulgu veya hastalıklar görülebilir. Benign migratuar dil ve fissürlü dil, psoriasis hastalarında normal popülasyondan daha sık görülse de oral mukozada tutulum psoriasis hastalarında %5'ten az bildirilmiştir (10). Göz tutulumu ile ilgili yeterli bilgi halen bulunmamaktadır. Blefarit, konjuktivit, kseroz, korneal lezyonlar ve üveit psoriasis hastalarında artmış bulunmuştur (19).

Psoriasis, klinik tipine göre değişik semptom ve bulgular verse de hemen her psoriasis hastasında görülen ortak semptom ve bulgular vardır. Bunlar arasında en sık olan kaşıntıdır. Hastaların şikayetlerine göre azalan sıklıkta; irritasyon, yanma-batma, hassasiyet, ağrı, lezyonlarda kanama ve suyla temas ile şikayetlerde artma görülür. Semptomlar kadınlarda, hastalığı şiddetli seyredenlerde ise her iki cinste daha yüksek oranda görülmektedir (11).

### **1.7. HİSTOPATOLOJİ**

24 saatten kısa süreli lezyonlarda dermal değişiklikler özellikle kapiller dermiste kapiller dilatasyon ve ödem ile birlikte perivasküler lenfositten zengin infiltrat bulunur. Erken dönemde psoriasis lezyonlarında görülen eritem, papiller dermisteki vasküler değişikliklere bağlıdır. Devam eden süreçte belirgin epidermal hiperplazi, nötrofil ekzositozu, ve parakeratoz odakları "Munro mikroabseleri" ni oluşturur. Belirgin nötrofil ekzositozu olan bazı vakalarda "Kogoj mikropüstülleri" de izlenir. Korneositlerin adezyonunu sağlayan lipid madde üretiminin azalmasıyla tipik skuamalar oluşur. Uzamış rete çıkıntılarında düzenli akantoz, bazal tabakayı da aşan artmış mitoz, intraselüler ödem ve hipogranüloz saptanır (9). Uzun süreli psoriatik plakta ise dermisteki damarların daha da uzayıp kıvrılarak papillaları kapladığı görülür. Bu görünüm psoriasis plağında "Auspitz fenomeni"nin oluşmasına neden olur. Ayrıca lenfosit ve makrofajlardan oluşan pervasküler infiltrasyon da görülür. Ki-67 ekspresyonunda artış ve CD11c işsi makrofajlarının bazal membranda yerleşmesi bu dönem için karakteristiktir (20,21)

## 1.8. TANI VE AYIRICI TANI

Psoriasis tanısı klinik bulgular ile konur ve nadiren histopatolojik incelemeye gerek duyulur. Hastalığın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Psoriasis hastalarının %50'sinde serum ürik asit düzeyeleri yükselir ve hastalık aktivitesi ile korele seyreder. Aynı şekilde C-reaktif protein,  $\alpha$ -2 mikroglobulin, sedimentasyon hızı hastalık aktivitesine ve vücut tutulum yüzeyine bağlı olarak artabilir (1,2). Psoriasis tanısında histopatolojik değerlendirme yanı sıra immünohistokimyasal değerlendirme ile plaklarda, epidermiste, yoğun pozitiflik veren VEGF (vasküler epidermal büyüme faktörü) ve VEGF-C saptanır (22).

Son zamanlarda dikkat çeken tanısal değeri yüksek bir diğer yöntem ise plakların videodermoskopisidir; x10 ya da x50 büyütmede "dotted patern" görülmesi veya x100 ya da x400 büyütmede dilate, uzamış, kıvrılmış "glomerüler patern" de kapillerin görülmesi psoriasis spesifik bir durumdur (23). Ayrıca psoriasis plaklarının konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi ile pembemsi zemin üzerinde düzenli olarak seyreden noktasal damarlanmalar ve süperfisyal beyaz skuam görünmesi karakteristiktir (23). Ayırıcı tanıda en sık seboreik dermatit ve liken sklerozus kronikus yer alır. Hatta bu iki hastalık psoriasis ile birlikte olabilir. Tek veya sınırlı sayıdaki eritemli plaklar tedaviye dirençli bir seyir gösteriyorsa in situ skuamöz hücreli kanser (Bowen hastalığı) düşünülmelidir. Mikozis fungoidesten ayırım yapabilmek için sıklıkla histopatolojik tanıya ihtiyaç duyulur. Dermatomiyozit saçlı deri, diz ve dirsekleri tuttuğu için erken dönemde psoriasis olarak tanı alabilir. Tinea korporis, liken planus, subakut kutanöz lupus eritematozus da psoriasis taklit edebilir. Sezary sendromu, pitriasis rubra pilaris, eritrodermik psoriasis ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Küçük plak parapsoriasis, pitriasis likenoides kronika, sekonder sifiliz ve pitriasis rosea ise guttat psoriasis ayırıcı tanısında akla gelmelidir (2,9).

## 1.9. TEDAVİ

Psoriasis etyolojisi henüz tam bilinmediğinden tedavi, nedene yönelik değildir ve tam iyileşme sağlanamaz. Bu yüzden tedavide amaç; remisyonu sağlamak ve bireyin sosyal yaşamda karşılaştığı olumsuz etkileri ortadan kaldırmak olmalıdır. Tedavi planlarken hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, hastalığın yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik ve psişik durum, eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalıdır.

Psoriasis klinik olarak hafif, orta şiddetli ve şiddetli olarak değerlendirilir. Hafif plak psoriasis ( VYA $\leq$  10 ve/veya PASİ $\leq$ 10 ve DYKİ $\leq$ 10) topikal tedaviler veya dirençliyse fototerapi tercih edilir. Orta şiddetli plak psoriasis ( PASİ $\leq$ 10 ve/veya VYA $\leq$  10 ve DYKİ $>$ 10 + görünür alanların tutulum, şiddetli saçlı deride tutulum, genital, avuçiçi/ayak tabanı, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetler, rekalsitran plaklar ve artrit varlığında, PASİ $>$ 10 ve/veya VYA $>$  10 ve DYKİ $\leq$ 10) fototerapi, sistemik konvansiyonel, kombinasyon ve biyolojik tedaviler tercih edilir. Şiddetli plak psoriasis (VYA $>$  10 ve/veya PASİ $>$ 10 ve DYKİ $>$ 10) ise fototerapi, sistemik konvansiyonel, kombinasyon ve biyolojik tedaviler tercih edilir. Birinci basamak tedavilerde topikal olarak kortikosteroidler, vitamin D analogları, antralin, takrolimus ve pimekrilimus gibi ajanlar tercih edilir. İkinci basamakta ise fototerapi seçenekleri (UVB, UVA, PUVA) tek başına ya da asitretin kombinasyonları ile kullanılır. İkinci basamakta kullanılan sistemik konvansiyel tedaviler arasında ise sıklıkla metotreksat, siklosporin, asitretin ve biyolojik ajanlar yer alır. Şiddetli plak psoriasis, ikinci basamak tedavilerden fayda görmezse fotodinamik tedavi, golimumab, sulfosalazin, mikofenolat mofetil, hidroksiüre gibi ajanlar kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde kullanılan çeşitli ajalar Tablo III'te özetlenmiştir.

**Tablo III:** Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanlar (24)

<b>Birinci Basamak Tedaviler (Topikal Tedaviler)</b>	<b>İkinci Basamak Tedaviler (Sistemik Tedaviler)</b>	<b>Üçüncü Basamak Tedaviler</b>
Topikal kortikosteroidler	UVB (Ultraviyole B)	Fotodinamik tedavi
Vitamin D analogları	Dar band UVB	Golimumab
Antralin (dithranol)	PUVA	Sulfasalazin
Kömür katranı	Asitretin	Mikofenolat mofetil
Salisilik asit	Metotreksat	Hidroksiüre
Tazaroten	Siklosporin	Fumarik asit esterleri
Güneş maruziyeti	Adalimumab	Leflunomid
Takrolimus	Etanercept	Kolşisin
Pimekrolimus	İnfliksımab	Lazer (excimer,pulse dye)
	Ustekinumab	

## **2. PSORİASİS VE GENETİK**

Psoriasisin farklı ırklarda farklı oranlarda görülmesi, ikiz ve ailesel olguların varlığı; hastalığın genetik bir temeli olan ancak multifaktöriyel bir hastalık olduğunu gösterir. Beyaz ırkta %1-2, Asya ve Afrikalılarda ise %0.4-0.7 sıklıkla görülür. Çocukluk çağı psoriasis hastalarının %71'inde aile öyküsü bulunur. Monozigotik ikizlerde görülme oranı dizigotik ikizlerden 3 kat fazladır; ancak monozigotik ikizlerde konkordans net değildir (%35-73). Popülasyon çalışmalarında her iki ebeveynde psoriasis varsa %41, bir ebeveynde varsa %14, bir kardeşte varsa %6 risk tespit edilmiştir. Hiçbir kardeşte ve ebeveynde olmasa dahi %2 risk varlığı da multifaktöriyel kalıtım modelini destekler. Yapılan pedigrı ve popülasyon çalışmaları ile psoriasisin poligenik olduğu gösterilmiştir. Günümüzde doku antijenleri, inflamasyon sitokinleri, bazı epidermal bariyer proteinleri, ile ilişkili genlerin psoriasis kalıtımında rol oynadığı kısmen netleştirilmiştir (10,25).

Genetik çalışmalar, DNA dizi analizi veya ilişki analizi ile sınırlıyken bile psoriasis ile ilişkili pek çok lokus tanımlanmıştır. 2005'te ortaya çıkan yeni teknolojiler sayesinde genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile bütün genom analiz edilerek tek gen polimorfizmleri saptanmıştır. Bu sayede sadece MHC genleri değil; hastalığın immünopatogenezinde yer alan pek çok polimorfizm çalışılmıştır (26).

### **Psoriasisten Sorumlu Tutulan Genler**

- **MHC ile İlişkili Genler**

HLA kompleksi, 3 sınıftan oluşmaktadır ve MHC kompleksinin ana ögesidir. HLA genleri 6q21.3 lokalizasyonunda yer alır. HLA sınıf I antijeni olan HLA-Cw6'yı kodlayan genle psoriasis arasında güçlü birliktelik saptanmıştır (27). HLA-Cw0602 geni psoriasis için keşfedilmiş ilk gen olduğu için PSORS1 olarak adlandırılmıştır. Aslında HLA-Cw6 pozitifliği populasyonda %10-15 oranında görülebilir ama psoriasis hastalarında bu oran %50'lere kadar yükselmiştir. Hatta pozitiflik saptanması psoriasis riskini 2,5 kat artırır (28). HLA-Cw6 pozitif olan hastalarda; hastalık erken yaşlarda başlar, Koebner fenomeni pozitifliği saptanır, daha şiddetli progress gösterir ve kadın hastaların gebelik döneminde de HLA-Cw6 pozitifliği olanlarda psoriasis lezyonlarında daha sıklıkla iyileşme saptanır (28). HLA-Cw6 negatif olan hastalarda ise geç başlangıçlı psoriasis arasında ilişki bulunamamıştır ama tırnak bozukluğu ve psoriatik artrit daha sık görülmüştür (29). HLA-Cw6 geninin kodladığı protein, streptokokal M proteini ve M proteinine benzer özellikte Keratin 16-17 gibi protein ürünlerini bağlayıp antijen şeklinde T hücrelerine sunar. Bu patogenetik mekanizma nedeniyle guttat psoriasis başlangıcı tetiklenebilir (9). HLA-Cw0602 geni dışında MHC 1 genleri olarak psoriasiste sorumlu pek çok gen bulunmaktadır. HRA-C, HCR, OTF3, TCF19, SEEK1, SPRI genleri de psoriasis neden olarak görülebilen diğer sorumlu MHC genleridir (13). Bugüne kadar psoriasiste tespit edilen MHC ile ilişkili genler Tablo IV'te gösterilmiştir.

**Tablo IV: MHC ile ilişkili genler (26)**

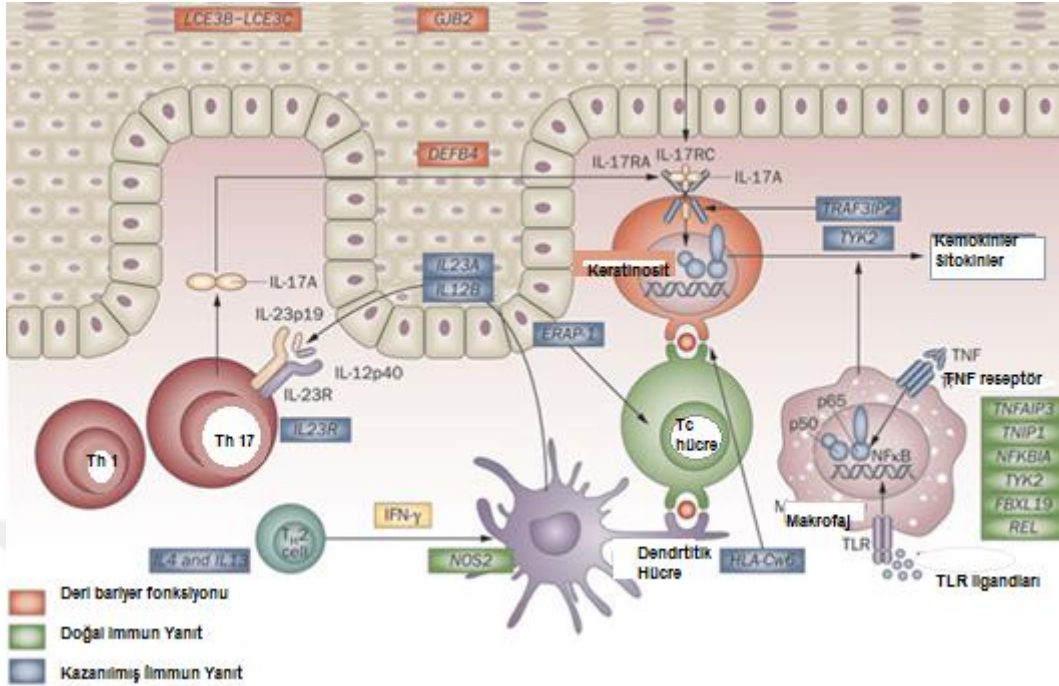
LOKUSLAR	BÖLGE	İLİŞKİLİ GENLER
PSORS1	6p21.3	HLACw6
PSORS2	17q25.5-qter	CARD14
PSORS3	4q34	IRF2
PSORS4	1q21	Loricrin, flaggrin, Pglyrp3,4;S100
PSORS5	3q21	SLC12A8, cystatin A
PSORS6	19q13	JunB
PSORS7	1p	PTPN22, IL23R
PSORS8	16q	CXCL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS9	4q31	IL15
PSORS10	18p11	-
PSORS11	5q31-q33	IL12B
PSORS12	20q13	ZNF313/RNF114, Ubiquitin ligase
PSORS13	6q21	TRAF3IP2

- **Deri Bariyer Fonksiyonunu Etkileyen Sinyal Ağlarının Genleri**

Prematür keratin farklılaşması ve bozulmuş keratinizasyon görülen psoriasis patogenezinde epidermal farklılaşma ile ilişkili genler önemlidir. LCE3, DEFB4, GJB2 genlerinin aşırı ekspresyonu nedeniyle kodlanan proteinler ile psoriasis oluşumu başlar (30).

- **Doğal İmmün Yanıt Genleri**

Nükleer Faktör Kappa B (NF- $\kappa$ B) yolağı psoriasis patogenezinde keratinosit proliferasyonu, differansiasyonu ve stres cevabında rol alır. Bu yolak sayesinde doğal immün sistem ve apoptoz düzenlenir. TNFAIP3, TNFIP1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2, NOS2, CARD14 genleri doğal immün yanıtta etkin olarak psoriasis tetikler (9,26).



**Şekil I:** Psoriasis patogenezinde etkili olan yolların gen sinyalizasyonu (31) (Th: T yardımcı, Tc: T sitotoksik )

- **Kazanılmış İmmün Yanıt Genleri**

IL12B, IL23R, IL23A, TRAF3IP2, ERAP1 genleri kazanılmış immün yanıtta rol alan genlerdir. IL12B ve IL23R genleri ile IL23 ve IL12 ekspresyonu gerçekleşir. IL23 ve IL12 ortak p40 alt birimini paylaşan bağlantılı moleküllerdir. IL23 salınımı ile IL17 üretimi ile CD4 alt birimi olan ve psoriasisin kronik inflamasyonunda da önemli rolü olan T helper 17'nin artışı gerçekleşir (32). Yapılan çalışmalarda bazı sitokinler ve inflamasyonda rolü olan molekülleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile psoriasis arasında ilişki gösterilmiştir (33). Özellikle TNF- $\alpha$  gen polimorfizmi olanlarda psoriasis daha şiddetli seyrederken beraberinde psoriatik artrit de görüldüğü bildirilmiştir (34). IL10 geni polimorfizmi olan hastalarda ise hastalığın daha geç yaşlarda başladığı saptanmıştır (35).



**Tablo V:** MHC ile ilişkili olmayan genler (26)

<b>LOKUS</b>	<b>BÖLGE</b>	<b>PLEIOTROPIZM</b>
<b>IL23R</b>	1p31.3	Psoriasis, Crohn hastalığı (Crohn), Ülseratif koli (UC)t, Ankilozan Spondilit
<b>IL12B</b>	5q33.3	Psoriasis, Psoriatic Artrit (PsoA)
<b>IL13</b>	5q31.1	Psoriasis, PsoA, Astım, Atopi
<b>IL23A</b>	12q13.3	Psoriasis,PsoA
<b>TNFAIP3</b>	6q23.3	Psoriasis, PsoA, Crohn , RomatoidArtrit(RA), ,Sistemik Lupus Eritematozus(SLE), Tip1 Diabetes mellitus, Çöliak Hastalığı
<b>TNIP1</b>	5q33.1	Psoriasis, PsoA
<b>TRAF31P2</b>	6q21	Psoriasis, PsoA
<b>ZNF313/RNF114</b>	20q13(PSORS12)	Psoriasis
<b>ADAM33</b>	20p13	Psoriasis, Astım
<b>PTPN22</b>	1q13.2(PSORS7)	Psoriasis, RA, SLE
<b>CDKAL1</b>	6p22	Psoriasis, Crohn, Tip 2 DM
<b>KIR2DS1</b>	19q13.4	Psoriasis, PsoA
<b>LCE3D/ LCE3A</b>	1q21(PSORS4)	Psoriasis
<b>DEFB4</b>	8p23.1	Psoriasis,
<b>IL15</b>	4q31.2-q32.1	Psoriasis
<b>IL2,IL21</b>	4q27	PsoA, RA, Tip 1 DM ,UC

**Tablo V:** MHC ile ilişkili olmayan genler (devamı)

<b>IL28RA</b>	1p36.11	Psoriasis
<b>REL</b>	2p16.1	Psoriasis
<b>IFIH1</b>	2q24.2	Psoriasis
<b>ERAP1</b>	5q15	HLA-Cw0602 (+) Erken başlangıçlı psoriasis
<b>NKFBIA</b>	14q13.2	Psoriasis
<b>TYK2</b>	19q13.2	Psoriasis, SLE
<b>PTTG1</b>	5q33.3	Psoriasis
<b>CSMD1</b>	8p23.1	Psoriasis
<b>GJB2</b>	13q12.11	Psoriasis
<b>SERPINB8</b>	18q22.1	Psoriasis
<b>ZNF816A</b>	19q13.41	Erken Başlangıçlı Psoriasis
<b>NOS2</b>	17q11.2	Psoriasis,PsoA, Hipertansiyon, Malarya
<b>FBXL19</b>	16p11.2	Psoriasis, PsoA
<b>PSMA6(?)</b>	14q13.2	Psoriasis, PsoA, Miyokardial Enfarktüs
<b>CARD14</b>	17q25.3-qter	?

### **3. PSORİASİS VE İMMUNOLOJİ**

#### **Psoriatik plak oluşumu**

Deri özellikli bir lenfoid organdır ve immünite için önemli pek çok hücre, sitokin ve sitokin benzeri moleküller bulunmaktadır. Derinin

epidermis tabakasının stratum korneum katmanı iç organları koruyan cansız bir bariyer görevi görürken epidermin diğer katmanları ve dermis tabakası immün sistemin hakim olduğu biyolojik bir bariyerdir. Biyolojik bariyerde antijen sunan hücreler, sitokin sentezleyen keratinositler, epidermotropik T hücreleri, dermal kapiler endotelial hücreler ve drene olan lenf nodları yer alır.

Son yıllarda inflamatuvar epitelyal bir hastalık olarak nitelendirilen psoriasis ise ilaç, travma, stress gibi tetikleyici faktörler nedeniyle hasarlanan keratinositlerden yüksek düzeyde CCL20 sitokini salgınır (36). CCL20 sitokini T hücrelerinden eksprese edilen CCR6 reseptörüne bağlanarak hem T hücrelerinde hem de dendritik hücrelerde kemotaktik etkiyi başlatır (37). Tetikleyici faktörler ile oluşan lokal doku hasarı ile katelidininler (LL-37) salgınarak miyeloid dendritik hücre tiplerinden olan (TNF ve iNOS üreten tip dendritik hücreler, dendritik hücreler, plasmositoid dendritik hücreler) plasmositoid dendritik hücrelerinin IFN salgılanmasını sağlar. Bu sayede dendritik hücrelerin maturasyonu gerçekleşir (38). Matür dendritik hücrelerden ve keratinositlerden IL23 sentezi gerçekleşir.

IL23, heterodimerik bir sitokindir. Disülfid bağı ile bağlanmış iki zincirden oluşur, p19 ve p40 subüniteleri bulunmaktadır. p40 subunitesi, IL12 sitokini ile ortak kısmıdır (39). IL23, TGF- $\beta$ , IL1B, IL6 ile T helper 1 hücreleri, psoriasis plaklarının asıl sorumlusu olarak görülen, T helper 17 hücrelerine dönüşür. T helper 17 hücreleri ve ek olarak nötrofil, mast hücreleri, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler IL17, IL21, IL22 salgınımı yaparak psoriasisdeki inflamasyonu başlatır. Ayrıca bu yolla nedeniyle epidermal hiperplazi, akantoz, hiperparakeratoz ve ortokeratoz gelişir (40).

Psoriasis plaklarında da CD3, CD2, CD45RO, CLA pozitif olan T hücreleri artmış olarak saptanır. Dolayısıyla T helper 1 hücrelerinden IFN- $\gamma$ , T helper 17 hücrelerinden IL17, T helper 22 hücrelerinden de IL 22 salgınır. IFN- $\gamma$  üretimi sonucu proinflamatuvar etki ile hücrel immün yanıtta antijen sunumu ve keratinositlerin molekül ekspresyonu düzenlenir (36). IFN- $\gamma$  üretimi,  $\alpha$ - $\beta$  T hücrelerinden gerçekleşir. Psoriatik plaklarda

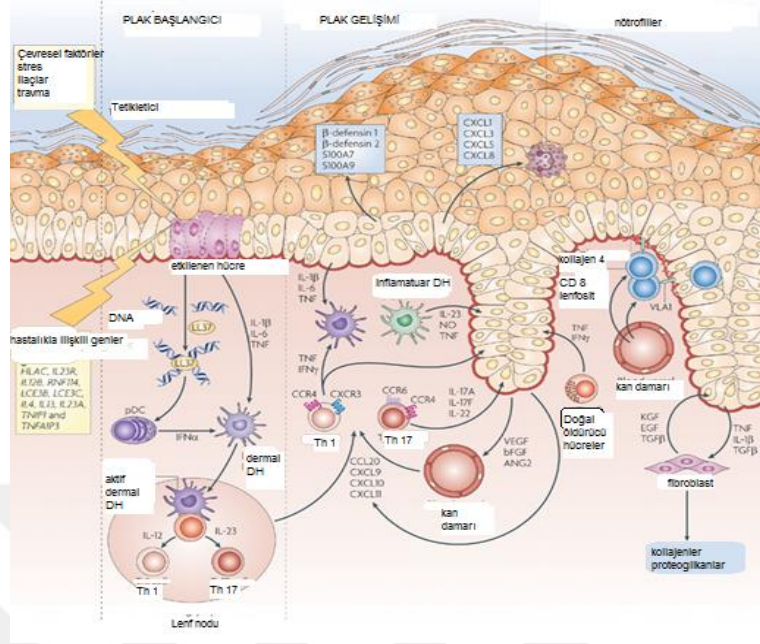
yoğun şekilde bulunan  $\gamma$ - $\Delta$  T hücrelerinden de IL17 salınımı olur ve keratinositler aktiflenerek IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  salınımı tetiklenir (40).

Psoriasisde bütün T hücreleri enflamasyonu gerçekleştirmek için artış gösterirken T regülatör hücrelerinde sayıca azalma izlenir; çünkü T regülatör hücrelerin görevi, sitokin inhibitörlerinin salınımını sağlayarak, apoptozu indüklemek ve IL 2 salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektir.

Dendritik hücreler, epidermal ve dermal olmak üzere iki tiptir. Dermal dendritik hücreler de myeloid ve plasmaitoid dendritik hücreler olarak immünyetede yer alırlar. Epidermal dendritik hücreler ise "Langerhans hücreleri" olarak adlandırılırlar. Langerin (CD207) ve CD1a, Langerhans hücrelerinin diğer dendritik hücrelerden ayırımını sağlayan belirteçlerdir. Langerhans hücrelerinin psoriasis immünopatogenezindeki görevi halen net değildir. Lokal lenf nodlarına göç ederek spesifik T hücrelerine antijen sunmak asıl görevleridir ve erken başlangıçlı psoriasis hastalarında Langerhans hücrelerinin göç etme yeteneklerinin bozulduğu tespit edilmiştir (36).

Makrofajlar, immünyetede eritrositlerin ve doku yeniden şekillendirme sonrası kalan hücresel debrislerin temizlenmesinde görev alırlar. CD68, sıklıkla makrofajlar için belirteç olarak kullanılsa da kutanöz makrofajlar için CD163 çok daha spesifiktir. Bilindiği üzere makrofajların; görevleri, antijen sunumu yaparak hafıza T hücrelerini aktiflemektir. Psoriasisli deride ya da gelişmekte olan erken lezyonlarda sağlam deriye kıyasla 3 kattan fazla sayıda makrofaj birikimi olur. Tedaviye rağmen, bu sayı asla lezyon olmayan derideki makrofaj düzeylerine düşmez. Makrofajlardan salınan temel sitokin, TNF- $\alpha$  'dır; ama beraberinde IL1 $\beta$ , IL6, IFN- $\gamma$ , iNOS, monosit kemotaktik faktör ve MIF salınımı da gerçekleşmektedir. Makrofajlarda yer alan TNF- $\alpha$  reseptörü ve toll like reseptörlerin (TLR) uyarılması ile Nükleer Faktör Kappa B (NF- $\kappa$ B) yolağı uyarılır. A 20 proteini (TNFAI $\beta$ 3 geni ) ve ABIN1 proteini (TNIP1 geni) Nükleer Faktör Kappa B (NF- $\kappa$ B) yolağını inhibe ederek keratinosit hiperproliferasyonuna,

TNF- $\alpha$  ile indüklenen apoptozun engellenmesine neden olur (40).



**Şekil 2:** Psoriasis immünopatogenezi (41) (DH: dendritik hücre , Th., yardımcı T hücre)

Psoriatik deride baskın bir düzeyde epidermiste yer alan nötrofillerdir. Reaktif oksijen radikalleri, antimikrobiyal peptidleri; en önemlisi de IL17 salınımı yaparlar.

CD56 ve CD16 pozitif doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreleri IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL22 salınımı yaparak psoriasis immünopatogenezinde rol alırlar. Ayrıca hem NK hem de T hücre özelliklerini barındıran CD1d ile aktiflenen NKT (Natural killer T) hücreleri de psoriatik lezyonların epidermisinde yoğun şekilde saptanmıştır ve IFN- $\gamma$  salınımı yapan hücreler oldukları bilinmektedir. Fakat NKT hücreleri ile psoriasis arasındaki ilişki halen netleşmemiştir.

TNF- $\alpha$ ; immün ve epitelyal hücrelerce üretilen homotrimerik bir sitokindir ve hücrelerarası sinyal iletiminde görevlidir. TACE (TNF- $\alpha$  converting enzyme)/ADAM17 metaloproteinazı tarafınca parçalanarak soluble hale getirilir. TNF- $\alpha$ , keratinositler, dendritik hücreler, NKT, Th<sub>1</sub>, Th<sub>17</sub>, Th<sub>22</sub> gibi pek çok hücreden salınır (9). TNF- $\alpha$ , bir proinflamatuvar

sitokindir ve salınımı ile birlikte T hücrelerinden ve makrofajlardan proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin artışı ile inflamasyon oluşumu ve artışına, endotelde adezyon moleküllerinin sentezi ile hücre infiltrasyonunda artışa, VEGF salınımında artış ile angiogenezde artışa, epidermiste keratinosit hiperproliferasyonu yaparak psoriasis plak oluşumuna ve sinoviositleri etkileyerek de eklem kıkırdak harabiyetine neden olur. TNFR1(p 155) ve TNFR2 ( p75) olmak üzere 2 reseptörü vardır ve psoriasis lezyonlarında yüksek düzeylerde TNF- $\alpha$ , TNFR1(p 155) ve TNFR2 ( p75) ekspresyonu vardır (36).

Psoriasis plaklarında yoğun şekilde artışı saptanan diğer sitokinler ise IFN- $\gamma$ , IL6, IL8, IL12, IL17, IL18 gibi proinflatuar sitokinlerdir. IL4 ve IL10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde ise azalma saptanmıştır (35). Psoriasisde etkin sitokinler Tablo VI'da görevleri ile gösterilmiştir.

**Tablo VI:** Psoriasisde etkin olan sitokinler (35)

SİTOKİNLER	PSORIASISTEKİ GÖREVLERİ
IL 2	Pruritus
IL17,IL6,IL22,IL23,IL20,IL15	Akantoz
IL23,IL22,IL20	Parakeratoz
IL23,IL22,IL17	Hiperkeratoz
IL15,IL20,IL6	Angiogenez
IL17,IL20,IL22	Antimikrobiyal Savunma Mekanizmaları
IL17,IL6,IL15,IL20	Nötrofil ve Makrofaj Kemotaksisi
IL6,IL17,IL23,IL22,IL15,IL20	Dermal ve Epidermal İnflamasyon

#### 4. PSORİASİS VE KOMORBİDİTELER

Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda psoriasis multisistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalıklar ile olan birlikteliği ise genel populasyona göre daha yüksek

prevelanslarda izlenir. Bu hastalıklar Tablo VII’de özetlenmiştir.

**Tablo VII: Psoriasisle İlişkili Olan Komorbiditeler (42)**

Psoriasis ile İlişkili Komorbiditeler	
• Psoriatik Artrit	• Otoimmün Hastalıklar
• Hipertansiyon	• Depresyon
• Diabetes Mellitus	• Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
• Metabolik Sendrom	• Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
• Kardiyovasküler Hastalıklar	• Obstrüksif Uyku Apnesi
• Dislipidemi	• Kanser
• Crohn Hastalığı	
• Ülseratif Kolit	

Psoriasisle bildirilen komorbiditelerin patogenezinde kronik inflamasyon vardır. Ayrıca psoriasis hastalarında daha yüksek oranlarda görülen sigara ve alkol kullanımı ve psoriasis tedavisinde kullanılan immünsupresif tedaviler de hastalarda komorbidite gelişmesine neden olur (42). Psoriasis ile birlikte görülen komorbiditeler, genetik korelasyon ile ilişkili de olabilir ve hatta inflamatuvar yollarla da korelasyon saptanabilir (43).

Psoriasis hastalarında komorbiditelerin görülmesi yaşla birlikte artış göstermektedir. Yeni bir çalışmada, 65 yaş ve üzeri hastalarda hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, artmış bel-kalça oranları, diyabet ve artmış glukoz düzeyleri daha sık olarak bildirilmiştir. Ayrıca, 65 yaş ve üzeri psoriasis hastalarının yarısında en az 3 komorbidite birlikteliği de saptanmıştır (44). Özellikle de orta şiddetli ya da şiddetli psoriasis hastalarında komorbiditeler yüksek oranda görülür (43).

## **Kardiovasküler Hastalıklar**

Psoriasis hastalarında sık görülen kalp hastalıkları; iskemik kalp hastalığı, anjina ve miyokardiyal enfarktüs'tür. Geçici iskemik atak, strok ve periferel vasküler hastalıklar gibi serebrovasküler hastalıklar da sıktır.

Psoriasis hastalarında subklinik olarak koroner arter kalsifikasyonu, arteriyel sertlik ve karotis intima-media kalınlığında artış da görülebilir (45). Bütün bu durumların patogenezinde aterosklerotik plak gelişimi ile başlayan bir süreç yer almaktadır (42). İnflamatuar hücreler ve proinflamatuar sitokinler hem psoriasis lezyonlarının gelişmesinde hem de aterosklerotik plakların olgunlaşmasında etkilidirler. T helper 1 ve T helper 17 hücrelerinden salınan sitokinlerden dolayı daha çok T hücresi aktive olmakta ve tip 1 sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL2) salınımı gerçekleşmektedir. TNF- $\alpha$ , psoriasis ve ateroskleroz patogenezinde en etkili sitokindir. Salınmasıyla birlikte nötrofil kemotaksisinde, makrofajların sitokin ve kemokin üretiminde ve süperoksit üretiminde artış gerçekleşir. Bu durum endotel inflamasyonuna yol açar ve zamanla endotel disfonksiyonu oluşur (46).

Psoriasisle ateroskleroz gelişimi ile ilgili olan diğer patogenetik mekanizma; VEGF'dir. Psoriasis lezyonlarındaki keratinositlerden mitojenik özellikteki VEGF salınımı artmasıyla endotelde intimal hiperplazi gerçekleşir. VEGF, psoriasis şiddeti ile korele bir şekilde endotelde belirgin intima-media tabakasında kalınlık artışına neden olur.

Ayrıca psoriasis hastalarında deride hızlı turnover gerçekleştiği için psoriasis hastalarında sıklıkla folat eksikliği saptanır. Folatın vücutta azalmasıyla homosisteinde artış olur ve beraberinde endotelial hücrelerde hasarlanma, esneklik kaybı ve hatta aortta sertlik gerçekleşir. Daha da önemlisi pıhtılaşmada artış olur (47).



## Obezite

Obezite genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöriyel kronik bir durumdur. Obezite, periferal obezite ve abdominal obezite olarak sınıflandırılır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre periferal obezite Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre gruplara ayrılır. Bu gruplar Tablo VIII'de gösterilmiştir.

**Tablo VIII:** DSÖ göre VKİ sınıflaması

TANIM	VKI (kg/m <sup>2</sup> )
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Kilolu	25,0 - 29,9
Obez Tip 1	30,0 - 34,9
Tip 2	35,0 - 39,9
Tip 3	≥ 40,0

Abdominal obezite ise bel çevresine göre tanımlanır. Erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm; artmış abdominal yağlanmayı gösterir ve metabolik sendrom ve kardiovasküler hastalıklar açısından artmış riskin göstergesidir (48).

Obezite hem inflamasyonun etkisiyle psoriasis gelişimini tetikleyen bir faktör olabilir hem de psoriasis hastalarında inflamatuvar mekanizmalar ve psoriasis tedavileri nedeniyle ortaya çıkan bir sonuç olarak karşımıza çıkabilir. Adipoz dokudan direkt olarak ya da adipoz dokuda yer alan makrofajlardan pek çok proinflamatuvar sitokin salınımı olmaktadır; fakat adipoz dokudan salınan adipositokinler (TNF- $\alpha$ , IL 6, leptin) psoriasis patogeneğinde en etkin rol oynayanlardır. Leptin, vücut yağ ağırlığını ve vücudun beslenmesini hipotalamusa bildirmekle görevli bir hormondur. Leptinin düzenli bir şekilde çalışmasıyla vücut ağırlığı ve doyma hissi

ayarlanır. Oysa psoriasis hastalarında artmış leptin düzeyleri bildirilmiştir. Hiperleptinemi nedeniyle T hücrelerinden pronflamatuar sitokin salınımı tetiklenir ve TNF- $\alpha$  artışı ile psoriasis oluşumu gerçekleşir. Hiperleptinemi ayrıca karotid arterde intima–media kalınlığında artışa da yol açarak arteriyel tromboz riskine neden olmaktadır (49).

### **Diabetes Mellitus**

Diyabet, hiperglisemi gelişmesiyle insulin sekresyonunda ya da insulin etkinliğinde bozulmayla karakterize metabolik bir bozukluktur. Obezite, Tip 2 diyabet için majör risk faktörü olarak patogeneze rol alır. Obezite nedeniyle oluşan inflamatuvar süreç sitokinlerin aşırı ekspresyonu ile insulin resistansı gelişmesine neden olur (43).

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, 2007 rehberlerine göre sistolik kan basıncının  $\geq 140$ , diastolik kan basıncının  $\geq 90$  olmasıdır. Psoriasis ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin patogenezi halen daha netleşmemiştir; fakat her iki durum da sigara kullanımı ve obezite gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır (42).

Patogeneze ilgili bazı hipotezler mevcuttur. Psoriasis hastalarında artmış plazma renin ve angiotensin converting enzim (ACE) aktiviteleri vardır. Hatta ACE polimorfizmi ile psoriasis genetiği arasında net olmayan bir ilişki kurulmaktadır. Ayrıca güçlü bir vazokonstriktör olan Endotelin-1, psoriasis hastalarının deri lezyonlarında ve serumda artmış bulunmuştur. Oksidatif stress artışı da psoriasis hastalarında bozulmuş vazodilatör mekanizmayı açıklamaktadır (50).

## **Dislipidemi**

Dislipidemi, plasma lipidlerinin paketlenmesinde ya da kompozisyonunda bozulmalarla seyreden metabolik bir durumdur. Dislipidemi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid (TG) artışı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalması sonucu gelişir. Psoriasis ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar vardır. Özellikle IL1, IL6 ve TNF- $\alpha$  'nın psoriasisteki enflamatuvar süreçte artmasıyla hepatosit ve arteriyal düz kas hücreleri etkilenecek lipoprotein kompozisyonlarında bozulma oluşur. Ayrıca selüler adezyon moleküllerinin artmasıyla lipidlerin arteriyal duvarda birikimi artar (48). IL1, IL6 ve TNF- $\alpha$ , lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ettiği için trigliseridlerin temizlenmesinde azalma ve dolayısıyla plazma trigliserid düzeylerinde artışa sebep olur (51). Psoriasisde vücut antioksidan kapasitesinde bozulma ve lipid peroksidasyonunun indirekt etkisiyle reaktif oksijen ürünleri açığa çıkar. Özellikle psoriatik deri lezyonlarının üst epidermisinde artmış olan okside LDL, enflamasyonu başlatan bir molekül olarak erken evre aterosklerotik plaklarda da görülür. Pek çok çalışmada psoriasis hastalarında serum apolipoprotein A 1 (Apo A 1) düzeylerinde artma olduğu tespit edilmiştir. Apo A1 'in görevi ise HDL'yi okside ederek proaterojenik bir molekül haline getirmektir (49).

## **Metabolik Sendrom**

Metabolik sendromi kardiovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin bir kümesidir. Bir kişiye metabolik sendrom tanısı konulabilmesi için Uluslararası Kolesterol Eğitim Programının Yetişkin Tedavisi Panel III (NCEP ATP III)'te belirtilen 5 durumdan 3'ünün pozitif olması gerekmektedir. Tablo IX'da metabolik sendrom kriterleri gösterilmiştir.

**Tablo IX: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

<b>TANI KRITERLERİ</b>
<b>Açlık Glukozu <math>\geq 100</math> mg/dl veya hiperglisemi için medikasyon alıyor olması</b>
<b>Kan Basıncı <math>\geq 130 / 85</math> mmHg veya hipertansiyon için medikasyon alıyor olması</b>
<b>Plasma Trigliserid Düzeyleri <math>\geq 150</math> mg/dl veya TG düzeylerini düşürmek için medikasyon alıyor olması</b>
<b>Plasma HDL Düzeyleri <math>&lt; 40</math> mg/dl (kadınlarda)</b>
<b><math>&lt; 50</math> mg/dl (erkeklerde) veya plasma HDL düzeylerini arttırmak için medikasyon alıyor olması</b>
<b>Bel Çevresi <math>\geq 102</math> cm (erkeklerde)</b>
<b><math>\geq 88</math> cm (kadınlarda)</b>

Psoriasis hastalarında metabolik sendrom kriterlerinden en sık görülen abdominal obezite, plazma yüksek trigliserid düzeyleri ve plazma düşük HDL düzeyleridir. Metabolik sendrom kadın psoriasis hastalarında erkek psoriasis hastalarına kıyasla daha sık görülür. Şiddetli seyreden psoriasis hastalarında ise orta şiddetli seyreden psoriasis hastalarına göre daha sık metabolik sendrom saptanır. Metabolik sendromun psoriasis hastalarında daha sık görülme nedeni ise altta yatan inflamatuvar sürecin obezite, dislipidemi, insulin rezistansı ve hipertansiyon oluşturması ile ilişkilidir. Metabolik sendromlu psoriasis hastalarında, diyetle yer alan serbest yağ asitlerinin adiposit ve makrofajların yüzeyinde bulunan toll like reseptör-4 (TLR-4)'ü aktive ederek insulin rezistansını geliştirdiği de bildirilmiştir (49). Metabolik sendromu bulunan psoriasis hastalarında kardiovasküler hastalık riski 2 kat artarken; strok, yağlı karaciğer hastalığı ve kanser gelişme riski açısından da hemen hemen aynı oranlarda artış olmaktadır (52).

## **Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAKH)**

Aşırı alkol tüketimi olmadan (haftada erkeklerde  $\geq 140$  gr ve kadınlarda  $\geq 70$ gr alkol tüketimi olmadan) hastanın hepatositlerinde aşırı trigliserid birikimi ( $\geq 5\%$  oranında TG birikimi) olmasıyla karakterize bir tablodur. Patogeneizde proinflamatuvar özellikte olan adipositokinler ve deri kaynaklı sitokinler, insulin rezistansını artırarak hepatik yağ birikimine neden olur. Ayrıca NAKH gelişmiş olan psoriasis hastalarında metotreksat kullanımına bağlı hepatatoksisite gelişme riski de artar (53).

## **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, gastrointestinal sistemin kronik enflamasyonu ile karakterize bir grup hastalıktır. En sık görülen Crohn hastalığı (Crohn) ve ülseratif kolit (ÜK)'tir. Her iki hastalık da aktif dönem ve remisyonlarla seyreder ve pek çok organı tutarak (eklem, göz, deri) sistemik bir seyir gösterir. Psoriasis hastalarında ise hem sistemik inflamatuvar süreçten dolayı hem de ortak genetik patogenezi paylaşarak psoriasis ile birliktelik gösterirler. Her iki hastalıkta da psoriatik lezyonlardaki T helper 17 hücrelerinden IL23 salınımı sonucu gastrointestinal traktüste inflamasyon ortaya çıkar. Ayrıca IL23 ve IL12 $\beta$  reseptör genlerindeki polimorfizm her 3 hastalık için de oldukça önemlidir. Psoriasisın MHC genlerinden olan PSORS1 lokusu Crohn ve ÜK için de ilişkili lokuslar arasında yer alır (48).

## **Malignite**

Psoriasis hastalarında şiddetli seyir ile korele olarak malignite riskinde artış bildirilmiştir. Patogenezi henüz net değildir; karsinojenik ve immünsupresif ajanların kullanımı ya da psoriasis hastalarında daha yüksek oranda görülen sigara-alkol kullanımı ile ilişkili olabilir (42). İsveç'te yapılan bir çalışmaya göre genel populasyonla karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında 2.8 kat oral ve farengeal kanserde, 2.1 kat akciğer kanserinde, 1.9 kat karaciğer kanserinde, 1.6 kat pankreas kanserinde,

1.6 kat böbrek kanserinde ve 1.4 kat mesane kanserinde artış görülmüştür. Ek olarak, lenfoma gelişme riskinde ise 3 kat artış olduğu da bildirilmiştir (54). Uzun dönem PUVA veya immünsupresif tedavi nedeniyle melanom dışı deri kanserlerinde artış olmakla beraber özellikle skuamöz hücreli karsinom için belirgin risk artışı bildirilmiştir. VKİ artışı ve obezitesi olan psoriasis hastalarında daha sıklıkla kolon ve rektal kanser, özefarengeyal kanser, karaciğer, pankreas ve böbrek kanseri gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca kadın psoriasis hastalarında endometriyal ve meme kanseri gelişme riski de artış bulunmuştur (55).

### **Anksiyete ve Depresyon**

Psoriasis, bireyleri psikososyal açıdan derinden etkileyen ve hayat kalitesini pek çok açıdan düşüren bir hastalıktır. Psoriasis hastalarının çoğu yoğun stres altında olmaktan, sosyal stigmatizasyondan ve hastalıklarından dolayı fiziksel kısıtlamalardan şikayetçilerdir. Psoriasis hastalarında görülen psikiyatrik komorbiditeler ise; yüksek oranda, öz saygınlıkta düşüklük, seksüel disfonksiyon, anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesidir. Üstelik bu komorbiditeler, hastalığın şiddetine veya hastalığın tutulum bölgesine göre değişiklik veya artış göstermektedir. Depresyon ve anksiyete ise diğer psikolojik komorbiditelerden bir adım daha öne çıkmaktadır. Psoriasisste salgılanan proinflamatuvar medyatörlerin bazıları nöromodulatör olarak etki gösterip depresyon gelişmesine neden olabilir. Hastaların özellikle de deri lezyonlarının görülebileceği ortamlarda (havuz, deniz kenarı, spor salonları) daha sıklıkla stigmatizasyon hissettikleri bilinmektedir. Bu durumdan kaçınmak için hastalar zamanla toplumdan kendilerini soyutlamaya başlar ve stigmatizasyon özellikle de genç psoriasis hastalarında daha yaygın görülür (56).

## 5. PSORİASİS VE MAKROFAJ MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR (MİF)

### MİF yapısı ve fonksiyonları

**Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF):** 1966 yılında, ayrı laboratuvarlarda, iki farklı araştırma grubunca bulunmuş bir sitokindir. X-Ray kristalografik çalışmaları yapılarak yapısı tanımlanmıştır. MİF, 115 aminoasitten oluşan homotrimer yapıda bir moleküldür. 12,5kDa ağırlığındadır. Her bir monomer, 2 antiparalel  $\alpha$ -heliks zincirinden ve bunları paketleyen 4 adet  $\beta$ -katmanından oluşur. Trimer yapının merkezinde içe doğru açılan transvers bir kanal ile birlikte 3 adet  $\beta$ -katmanı ve 6 adet  $\alpha$ -heliksinin oluşturduğu sirküler bir protein yapı bulunur. Diğer sitokinlerin yapısına benzerlik göstermeyen MİF molekülünde, monomerler N-terminal prolin içerir ve normalden farklı olarak pKa değeri  $5,6 \pm 0,10$  olarak bilinmektedir. Hidrofilik yapıda ve pozitif yüklü bir molekül yapısı olduğu için negatif yüklü moleküller ile etkileşime girer (57). MİF, diğer sitokinlerden farklı olarak intrasellüler havuzda üretilip depolanır ve herhangi bir uyararla gen transkripsiyonuna gerek duymadan hızla salınır. MİF, immün sistem hücrelerinden veya immün özelliği olmayan ya da immünitede yer almayan çeşitli organların hücrelerinden salınır. Başlıca salgılandığı immün hücreler; T ve B hücreleri, monosit-makrofajlar, dendritik hücreler, eozinofiller, nötrofiller ve keratinositlerdir. MİF, doğal ve kazanılmış immünitede, otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar özellikle önemli bir sitokindir. Buna ek olarak hücre proliferasyon ve survisinde, hücrelerin migrasyonunda ve tümörögenizde etkin rolleri vardır (58).

Makrofaj migrasyon inhibitor faktör olarak adlandırılmasının nedeni in-vitro çalışmalarda T hücrelerinden salınarak makrofajların migrasyonunu engellemesi ve in-vivo çalışmalarda ise tüberküline karşı gelişen geç tip hipersensivite reaksiyonlarında makrofajları inflamasyon bölgesinden uzak tutması sebebiyledir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu adlandırmanın MİF'in pek çok görevini tam kapsamadığı anlaşılmıştır (59). Hatta endotelde P-selektin ekspresyonunu artırarak

inflamasyon alanına makrofaj migrasyonunu artırdığı da tespit edilmiştir. MİF'in etkinliğini gösterebilmesi başlıca 4 şekilde olur.

1. Doğal immünitede; lipopolisakkaritler, stafilokokal toksik şok toksin-1, streptokokal piyojenik ekzotoksin A, malarya, leishmania, CMV, influenza virus gibi patojenlerin uyarımı sonucu makrofajlardan MİF salınımı gerçekleşir. Kazanılmış immünitede ise mitojenik, antijenik veya anti CD3 antikorlarının uyarımıyla T hücrelerinden MİF salınımı olmaktadır. MİF, direkt etki ile TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL2, IL6, IL8 salınımı sağlarken indirekt etki ile glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerini antogonize eder. Bu şekilde salınmış olan MİF, otokrin etki ile kendi salınımını artırdığı gibi parakrin etki ile de proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler. Son olarak; makrofajların etkilerini tetikleyerek fagositoz, intrasellüler öldürme, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimi ve IFN- $\gamma$  'nın sinerjik etkisiyle NO üretimini artırır (60).

2. Pituitar bezde üretilir ve bazı değişik hücre gruplarında depolanır. Depolanırken de ya tek başına depolanır ya da ACTH veya TSH hücreleriyle birlikte depolanır. Fizyolojik stres anında veya endotoksemi varlığında belirli bir diurnal ritim ile salınır. Salınımı sırasında glukokortikoidlerin hem immün hem de endokrin etkilerini down regüle edebilir (59).

3. Tautomeraz enzimine monolog yapıda olduğu için tautomeraz reaksiyonlarını katalizleyen bir enzim gibi görev yapmaktadır (59).

4. MİF'in nöroendokrin faktör olarak da görev aldığı reaksiyonlar vardır (58). MİF, santral sinir sisteminden yoğun bir şekilde salgılanmaktadır. Periferik sinirler üzerine pek çok etkisi gösterilmiştir (61). Özellikle; periferik sinirlerin rejenerasyonunun hızlandırılmasında, Schwann hücrelerinde apoptozunun önlenmesinde rolü olduğu tespit edilmiştir.

Çeşitli büyüme faktörlerine, sitokinlere, hormonlara ve çevresel strese karşı hücrel cevap oluşturabilmek için mitojen aktive protein kinaz



(MAPK) önemli bir sinyalizasyon yolağıdır .

4 adet MAPK subtipi vardır.

1.Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1-2 (ERK 1-2) (ERK:p42/44)

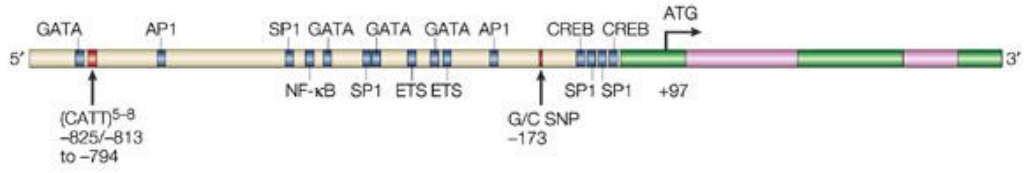
2.ERK 5

3.cJun N terminal kinaz (JNK)

4.p38

MİF ise bu yolakların bazılarını kullanarak 3 reseptöründen herhangi birine bağlanır ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını başlatır. MİF reseptörleri, MHC kompleksi ile ilişkili olan CD74, kemokin reseptörleri olan CXCR2, CXCR4'tür (61). MİF, CD74'ün ekstraselüler kısmına bağlanır. Sinyalizasyon başlar ve CD74'ün intrasitoplazmik yerleşimli parçası olan CD44 üzerinden iletim gerçekleşir. ERK1/ ERK2 yolakları aktive olarak TLR4 ekspresyonunu artar ve p53 aktivitesi inhibe edilir. JNK ve AP1 üzerinden ise pozitif etki göstererek JAB1 proteinini inhibe eder; sonucunda glukokortikoidlerin immünsupresif etkilerini antagonize eder. MİF, CXCR2 kemokin reseptörüne bağlanarak CXCR2 ~ CXCL8 kemokinini aktifler veya CXCL1/GRO- $\alpha$ 'yı aktifler. Aktiflenme sonucunda patofizyolojik süreç başlar ve inflamasyon bölgesine lökosit birikimi, kanser hücrelerinin migrasyonu ve anjiyogenez tetiklenmiş olur. CXCR4 kemokin reseptörüne bağlanırsa CXCL12 salınımı gerçekleşir ve durumda inflamatuvar ve aterojenik T hücre birikimi, kök hücrelerin dolaşımdan kemik iliğine geri dönmesi, kanser hücrelerinin metastazı gibi homeostatik ve inflamatuvar hücre migrasyonunu içeren süreç tetiklenmiş olur. Eğer MİF yüksek konsantrasyonda salındıysa hiçbir reseptöre bağlanmadan endositoz yoluyla hücre içine alınır ve JAB1 proteinine bağlanır. MIF her ne kadar CXCR kemokin reseptörlerini kullansa da MİF yapısal olarak CC, CXC, CX<sub>3</sub>C veya C kemokinleri gibi klasik bir sınıflamada yer almaz. Atipik yapısından dolayı kemokinlerin sınıflamasında ayrı bir başlık açılmasına neden olmuştur ve bu şekilde değerlendirilir (61).

MİF aslında pleotropik bir sitokindir ve MIF geni 22q 11.2 lokusuna yerleşmiştir. MİF geni oldukça kısa bir gendir; 3 ekzon ve 2 introndan oluşmaktadır. MİF geninin promoter bölgesinde DNA'nın bağlanabilmesi için çeşitli transkripsiyon faktörleri bulunmaktadır (AP 1, NF- $\kappa$ B, Ets, GATA, specificity protein 1, cyclic adenosine 3'-5' monophosphate – cAMP responsive element binding protein gibi).



**Şekil 3:** MİF geni (63)

MİF geni ile ilgili 10 polimorfizm tanımlanmıştır; ama fonksiyonel özelliklere sahip olanlar ekzon bölgelerine yerleşmiş olanlardır. Bunlardan en çok çalışma yapılmış olan ise rs755622 lokalizasyonundaki -173G>C polimorfizmidir. Diğer polimorfizm ise mikrosatelit tekrarlamaları olan rs5844572 lokalizasyonundaki -794CATT<sub>5-8</sub>'dir. MİF alellerindeki ekspresyon artışı ile birlikte doğal immünitede artış gözlenir ve beraberinde pek çok otoimmün hastalık görülür (62).

### **MİF'in Klinik Açıdan Önemi**

MİF, dolaşımda 2-10ng/ml değerlerindedir. Eğer MİF geni polimorfizmlerinden mikrosatelit tekrarlamalarında artış olursa veya -173G>C polimorfizmi gözlemlenirse MİF'in plazma düzeylerinde artış olmaktadır (58). Fakat serum MİF düzeylerinde artış çeşitli nedenlere bağlı olarak pek çok hastalıkta görülebilir. Başlıca kutanöz hastalıklar Tablo X'da listelenmiştir (60).

**Tablo X: MİF'in Patogenezinde Etkin Olduğu Kutanöz Hastalıklar**

MİF'in Patogenezinde Etkin Olduğu Kutanöz Hastalıklar	
• Akut Graft Versus Host Hastalığı	• Non –Melanoma Deri Kanserleri
• Allerjik Kontakt Dermatit	• Psoriasis
• Atopik Dermatit	• Sistemik Lupus Eritematozus
• Büllöz Pemfigoid	• Sistemik Sklerozis
• Kutanöz T Hücreli Lenfoma	• Tinea Fasialis
• Egzema	• Ürtiker
• Melanoma	

Serum MİF düzeyleri özellikle otoimmün hastalıklarda artış gösterir. Çalışma yapılmış otoimmün hastalıklar ise şunlardır; sistemik lupus eritematozus (SLE). Wegener granulomatozu, sarkoidoz, nöro-Behçet hastalığı, romatoid artrit (RA), juvenil idiopatik artrit (JIA), multipl skleroz (MS), Guillian Barre hastalığı, Crohn ve ÜK, glomerulonefritler'dir.

Otoimmün hastalıklar dışında sepsis ve çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda serum MİF düzeylerinde artış saptanır (58). Yeni çalışmalarda MİF'in serum düzeyleri kolorektal, prostat, kolon ve gastrik kanserli hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha anlamlı oranlarda yüksek saptanmıştır (59). Bununla beraber hepatosellüler kanser, prostat kanseri ve gastrik kanselerde yüksek serum MİF düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. MİF'in obezite glukoz intoleransı, Tip 2 diyabet ve ateroskleroz gibi metabolik hastalıklarla da yakın ilişkisi vardır (63). Artmış glukoz konsantrasyonlarında pankreatik beta hücrelerinden MİF ve beraberinde insulin salınımı olur. MİF otokrin etki ile beta hücrelerinden insulin salınımını potansiyalize eder. 3' translokasyon terminal kodonunda yer alan rs 1007888 polimorfizmi ise C alleli bulunduranlarda serum MİF düzeyleri daha yüksek saptanırken kadınlarda 1.7 oranında artmış Tip 2 diyabet riski de bulunmuştur. Ateroskleroze, aterosklerotik plaklarda yoğun inflamasyon aktivitesi bulunur. İnflamasyona monosit-makrofaj gibi hücreler ve sitokin-kemokin, büyüme faktörleri neden olur. MİF ise bu süreçte başı çeken bir sitokindir; direkt etkiyle veya TNF- $\alpha$  salınımını

tetikleyerek indirekt etki ile LDL oksidasyonuna neden olur ve devamında okside LDL'nin makrofajlara alımını artırır (64).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, inflamasyon ve immün cevapta önemli rolü olan MİF, psoriasis patogenezinde de önemli bir role sahip görünmektedir (65-66). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastaların serum ve lezyonel derilerinde MİF düzeyleri yüksek bulunmuştur (67). TNF- $\alpha$  ve MİF arasındaki etkileşim sonucu kronik inflamasyon durumunu uyaran pozitif bir inflamatuvar döngü oluştuğu varsayılmaktadır. Bunun sonucu büyüme faktörlerinin düzensizliği ile epidermal proliferasyon oluşur. Ayrıca MİF'in inflamasyon ve tümörögenез arasında bir medyatör olarak rol oynadığı ve p53 tümör supresör gen aracılı hücre büyümesini bozar. Nitekim psoriatik derideki keratinositlerin apoptoza normal deriden daha dirençli olduğu gösterilmiştir (65). MİF apoptoza dirençli keratinositlerin çoğalmasını da uyarıyor olabilir. Bunun yanında MİF'in anjiogenez ve hücre proliferasyonunda da önemli bir protein olduğu gösterilmiştir.

Psoriasis ve eşlik eden komorbiditelerde MİF'in patofizyolojik önemi henüz net değildir. MİF'in psoriasis patogenezindeki yerini belirlemek için farklı popülasyonlarda yapılan gen polimorfizm çalışmaları ile ilgili değişen veriler mevcuttur (68-69). Bugüne kadar ülkemizde psoriasisde MIF gen polimorfizmlerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde çalışmamızda Türk toplumunda psoriasis ve MIF ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

### III- GEREÇ VE YÖNTEM

#### 1. GEREÇLER

##### 1.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi

Bu çalışmaya, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniklerine 24 Haziran 2014 ila 24 Ocak 2015 tarihleri arasında başvuran psoriasis tanısı almış veya yeni tanı alan 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler, çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve onamları alındı. Bu çalışma için etik kurul izni, Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. Çalışmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir(14.TUS.04).

##### **Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri**

- ✓ 18 ve 60 yaş aralığında olması,
- ✓ Daha önceden biyopsi ile psoriasis tanısı almış olmak veya dermatoloji polikliğine ilk vizitte yapılan klinik değerlendirme sonucunda psoriasis tanısı alması,
- ✓ Sistemik tedavileri en az 8 hafta önce, topikal tedavileri en az 4 hafta önce kesmiş olması,
- ✓ Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup, kabul edip, imzalamış olması gerekmektedir.

##### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

- ✓ Vücudunun başka bir yerinde inflamatuvar deri hastalığı bulunanlar
- ✓ Aktif enfeksiyonu olanlar
- ✓ Psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- ✓ İleri evre kronik hastalığı olan ve bu hastalıklar için almış olduğu tedavilerle psoriasis alevlenmiş olanlar
- ✓ Malignitesi nedeniyle son 5 yıl içerisinde kemoterapi alanlar
- ✓ Kontrol ve hasta grubu arasında akrabalık ilişkisi olanlar

Kontrol grubuna ise kendisinde ve ailesinde psoriasis bulunmayan, sistemik hastalığı ve malignite öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu sağlıklı 95 gönüllü dahil edildi.

## 1.2. Hasta Değerlendirme

Psoriasis tanısı, hastaların tüm vücut ve saçlı deri muayenesi sonucunda belirlenen klinik özellikleri, detaylı hasta anamnezi (aile öyküsü dahil) dikkate alınarak konuldu. Psoriasis tanısı konulan hastalara PASİ skorlaması ile beraber; boy, kilo ve belçevresi ölçümleri yapılarak VKİ hesaplamaları yapıldı. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta takip formlarına kaydedildi.

### PASİ Değerlendirilmesi

PASİ (psoriasis aktivite skorlama indeksi) skoru Tablo XII'de formülü görülen "Pasi skormetre" ile hesaplandı.

**Tablo XI:** PASİ hesaplaması

Pasi Hesaplaması	
<b>Baş</b>	0.1 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
<b>Gövde</b>	0.3 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
<b>Üst ekstremiteler</b>	0.2 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
<b>Alt ekstremiteler</b>	0.4 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
	+.....PASİ skoru

### Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

DSÖ, obeziteyi tanımlamaya yönelik bir indeks formüle etmiştir.Vücut Kitle İndeksi (VKİ) olarak adlandırılan bu indeks hastaların kilogram cinsinden ağırlıklarının, metre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

## 1.3. Kan Örneklerin Toplanması ve Serumların Saklanması

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait kan örnekleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu kararlarına uygun olarak, gönüllü olur formlarının imzalanmasını takiben toplandı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı

engellemek için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı ve DNA izolasyonu yapıncaya kadar +4°C'de saklandı. İzole edilen DNA'lar ise -20°C'de bekletilerek çalışmaya hazır hale getirildi.

#### 1.4. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmanın DNA izolasyonu aşamasında High Pure PCR Template Preparation (Roche Diagnostics, Almanya) kiti kullanıldı. Olgu ve kontrol grubunda MIF genleri olan rs755622 polimorfizmi ve rs1007888 polimorfizmi genotipleme için LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Almanya) ve LightSNIP MIF geni rs755662 ve MIF geni rs1007888 Reagent Mix (Tıbbi Molbiol, Almanya) kitleri kullanıldı.

**Tablo XII:** High Pure PCR Template Preparation kiti içeriği

Etiket	İçerik / Özellik	Miktar	Kullanım Şekli
<b>Tissue Lysis Buffer</b>	4 M üre	20 ml	
<b>Binding Buffer</b>	6 M guanidin HCl	20 ml	
<b>Proteinaz K</b>	Liyofilize halde, rekombinant		Bidistile H <sub>2</sub> O'da(4.5ml) çözüldü, alikotlanarak kullanıncaya kadar -20°C de bekletildi.
<b>Inhibitor Removal Buffer</b>		33 ml	Kullanmadan önce 20 ml absöü etanol eklendi
<b>Wash Buffer</b>		20 ml	Kullanmadan önce 80 ml absöü etanol eklendi
<b>Elution Buffer</b>	10 mM Tris Buffer, pH 8,5	40 ml	Kullanmadan önce 70°C'ye ısıtıldı
<b>High Pure Filtre Tüpleri</b>		100adet	
<b>Toplama Tüpleri</b>		400adet	

**Tablo XIII:** LightCycler ® FastStart DNA Master HybProbe kiti içeriği

Solüsyon	İçerik	Miktar	Kullanım Şekli
LightCycler DNA Master HybProbe, 10x Konsantre	Taq DNA polimeraz, reaksiyon buffer,d NTP miks ve 10 m M MgCl <sub>2</sub> içerir.	60 µl	PCR miksi için kullanıma hazır
25 Mm MgCl <sub>2</sub> Stok Solüsyon		1×1 ml	Kullanıma hazır
PCR Grade H <sub>2</sub> O		2×1 ml	Kullanıma hazır

**Tablo XIV:** LightSNIP rs 755622 ve rs1007888 reagent mix içeriği

Solüsyon	İçerik	Kullanım Şekli
LightSNIP rs 755622 ve rs1007888 Reagent Mix	LightSNIP rs 755622ve rs1007888prob içerir	100 µl 'lik PCR grade H <sub>2</sub> O ile sulandırılarak kullanıma hazır hale gelir

## 1.5. Kullanılan Cihazlar

**Tablo XV:** Kullanılan cihazların özellikleri

Cihaz Adı	Marka-Model
Eş Zamanlı PCR	LightCycler®480 System, Roche Diag., Almanya
Spektrofotometre	Nanodrop ND-1000
Santrifüj	IKA®VIBRAX VXR basic, himacCT15E
Buzdolabı	Arçelik
Derin dondurucu	Arçelik
Hot Plate	Nüve
Mikropipetler	Eppendorf, Thermo
Vorteks	Velp

## 2. YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Psoriasis tanılı olgular ve sağlıklı bireylerden alınan periferik kan örneklerinden genomik DNA elde edildi. Olgu ve kontrol grubuna ait DNA örneklerinde MIF geni rs755622 polimorfizmi ve rs1007888 polimorfizmi eş zamanlı PCR yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Deneysel aşamaların uygulama sırası şöyledir:



## 2.1. DNA İzolasyonu

Toplanan periferik kan örneklerinden genomik DNA, High Pure PCR Template Preparation kiti ile aşağıda verilen işlem basamakları uygulanarak izole edildi.

1. Örneğin isim ve DNA numarası bilgileri eppendorf tüpe ve takip defterine yazılarak kayıt altına alındı.
2. 200 µl periferik kan eppendorf tüpe kondu.
3. Üzerine 200 µl Binding buffer ve 40 µl Proteinaz K eklendi ve pipetajla karıştırıldı.
4. 10 dakika 72°C'de inkübe edildi.
5. Üzerine 100 µl izopropanol ilave edildi ve pipetajla karıştırıldı.
6. Karışım High Pure filtre tüpüne aktarıldı.
7. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
8. Toplama tüpü değiştirildi.
9. High Pure filtre tüpüne 500 µl İnhibitör Removal Buffer kondu.
10. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
11. Toplama tüpü değiştirildi.
12. High Pure filtre tüpüne 500 µl Wash Buffer kondu.
13. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi
14. High Pure filtre tüpüne 500 µl Wash Buffer eklendi
15. Toplama tüpü değiştirildi.
16. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi
17. 13.000 rpm'de 10 saniye santrifüj edildi
18. High Pure filtre tüpü eppendorf tüpe aktarıldı
19. High Pure filtre tüpüne 40 µl 70°C'de bekleyen Elution Buffer kondu.
20. 1 dakika oda ısısında inkübe edildi.
21. 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
22. High Pure filtre tüpüne su banyosunda 70°C'ye ısıtılan 40 µl Elution Buffer kondu.
23. Bir dakika oda sıcaklığında inkübasyonu takiben 10.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

24. İşlem basamakları sonunda 80 µl çözücü içinde çözünmüş genomik DNA elde edildi.
25. İzolasyon sonrası elde edilen her örnek için DNA miktar ve saflık tayini spektrofotometre (Nanodrop ND–1000) kullanılarak ölçüldü.
26. DNA örnekleri etiketlenerek analize kadar -20 °C'de saklandı.

## **2.2. DNA Miktar ve Saflık Tayini**

1. DNA miktar ve saflık tayini için spektrofotometre olarak Nanodrop ND–1000 kullanıldı.
2. Cihazın bağlantısının olduğu bilgisayar ekranında ana menüden Nükleik Asit Uygulama Modülü tıklandı.
3. Ölçülecek nükleik asit tipini seçmek için renkli anahtar kullanıldı. DsDNA için 'DNA -50' seçildi.
4. Örnekleme kolu açıkken 1,5 µl distile su örneği alt ölçüm tabanına pipetlendi, örnek kolu kapatıldı, blank tuşuna basıldı ve ölçüm yapıldı. Yumuşak bir laboratuvar sileceği ile örnekleme kolu silindi.
5. Sıfırlama solüsyonu (izolasyonda kullanılan tampon çözelti) yeni bir örnekmiş gibi analiz edildi. Bu işlem measure butonuna basılarak yapıldı.
6. Sırayla örnekler, örnekleme koluna yüklenerek ölçümleri yapıldı.
7. 260/280 nm ve 260/230 nm deki absorbanslarının oranları dikkate alınarak saflık değerlendirilmesi yapıldı. 260 ve 280 nm deki absorbanslarının oranı örnek DNA'ların saflığını değerlendirmek için kullanıldı. ~1,8 DNA için saflık derecesi olarak kabul edildi.

## **2.3. MİF Geni rs755622 ve rs1007888 Polimorfizmlerinin Genotiplemesi**

MİF geni rs755622 ve rs1007888 polimorfizmlerinin analizi LightCycler®FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Almanya) ve LightSNIP rs755622 ve rs1007888 Reagent Mix (TIB MOLBIOL, Almanya), kitleri kullanılarak yapıldı. MİF geni rs755622 ve

rs1007888 polimorfizmlerini içeren fragment amplifiye edildi. Amplikon, PCR döngülerinin annealing fazında hibridize olan spesifik problemler kullanılarak floresan ile belirlendi.

### **2.3.1. Reaksiyon Karışımının Hazırlanması ve Örneklerin LightCycler Cihazına Yüklenmesi**

Reaksiyon karışımı hazırlanmadan önce LightCycler®480 cihazı açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Daha sonra sisteme önceden yüklenmiş olan rs755622 ve rs1007888 polimorfizmlerinin analizinde kullanılacak protokol seçildi. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem çalışma için hazır duruma getirildi. Reaksiyon karışımı için gerekli olan reaksiyon karışımı ve kontrol solüsyonu aşağıdaki işlem basamakları uygulanarak hazırlandı. Deneysel işlemler aşağıdaki verilen sırayla gerçekleştirildi:

1. Kit kullanılıncaya kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi. Malzeme tekrar tekrar dondurup çözündürme işlemlerinden uzak tutuldu.
2. Kullanılan malzemeler parlak ışıktan mümkün olduğunca korundu.
3. PCR Master karışımları hazırlanmaya başlanmadan önce Light Cycler®480 açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Pass raporu alındıktan sonra önceden yüklenmiş olan aşağıdaki protokol seçildi.
4. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem hazır duruma getirildi. 1,5 ml'lik reaksiyon tüpünde reaksiyon sayısına göre çizelgede verildiği şekilde reaksiyon miksi hazırlandı.
5. İçerisine master mix'in bulunduğu 1B (beyaz renkli kapak) tüpünün tamamı içerisinde FastStart enzimin bulunduğu 1A (kırmızı renkli kapak) tüpüne aktarıldı. Bu karışım hafif el hareketleriyle karıştırıldıktan sonra spin yapıldı.
6. Reaksiyon miksi çalışılacak reaksiyon sayısına göre plate kuyucuklarına dağıtıldı.
7. Platedeki her kuyucuğa 18  $\mu\text{l}$  reaksiyon karışımı dağıtıldı. Platedeki kuyucuklarda hava kabarcığı olup olmadığı kontrol edildi.

- Hava kabarcığı oluşmuşsa plate uygulanan vibrasyon hareketiyle meydana gelen hava kabarcığı yok edildi.
8. Her çalışmada bir negatif ve bir pozitif kontrol kullanıldı. Negatif kontrol için ilk kuyucuğa 2 µl PCR grade su, pozitif kontrol için ise son kuyucuğa heterozigot genotipe sahip olduğu bilinen DNA örneğinden 2 µl eklendi.
  9. Diğer kuyucuklara analiz edilecek örnekler sırasıyla 2'şer µl dağıtıldı.
  10. Platedeki kuyucuklarda hava kabarcığı olup olmadığı tekrar kontrol edildi. Hava kabarcığı oluşmuşsa plate uygulanan vibrasyon hareketiyle meydana gelen hava kabarcığı yok edildi.
  11. Plate'in üzeri özel film tabakası ile hava almayacak şekilde kapatıldı.
  12. Plate Light®Cycler 480 cihazına yerleştirilerek kapak dikkatlice kapatıldı ve program başlatıldı.
  13. Analiz işlemi, 45 döngü sonunda Light Cycler®480'e ait 4.0 analiz programı kullanılarak yapıldı.
  14. Tm (melting temperature)'deki +/- 1,5°C'lik sapmalar kabul edildi.
  15. Sonuçlar aşağıda verilen bilgilere göre değerlendirildi

**Tablo XVI:** Reaksiyon karışımının içeriği

Solüsyon	Miktar
H <sub>2</sub> O	13.4 µl
Reagent Mix	1.0 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	1.6 µl
LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe	2.0 µl
Total Reaksiyon Karışımı	18 µl
Örnek DNA / Pozitif Kontrol / Negatif Kontrol (Çözücü Solüsyon)	2 µl
<b>Toplam</b>	<b>20 µl</b>

**Tablo XVII: Denatürasyon**

Döngü Program Verisi	Değer
Analiz modu	Yok
Döngü sayısı	1
Segment	1
Hedef sıcaklık (°C)	95
İnkübasyon süresi (hh:mm:ss)	00:10:00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	4.4
Yakalama modu	Yok

**Tablo XVIII: Amplifikasyon**

Döngü Program Verisi	Değer		
Analiz modu	Quantification		
Döngü sayısı	45		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	60	72
İnkübasyon süresi (hh:mm:ss)	00:00:10	00:00:10	00:00:15
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	4.4	2.2	4.4
Yakalama modu	Yok	Tek	Yok

**Tablo XIX: Erime eğrisi analizi**

Döngü Program Verisi	Değer		
Analiz modu	Erime Eğrisi		
Döngü sayısı	1		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	40	75
İnkübasyon süresi (hh:mm:ss)	00:00:30	00:02:00	00:00:00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	4.4	20	0.2
Yakalama modu	Yok	Yok	Sürekli

**Tablo XX: Soğutma**

Döngü Program Verisi	Değer
Analiz modu	Yok
Döngü	1
Sıcaklık hedefleri	1
Hedef sıcaklık (°C)	40
İnkübasyon süresi (hh:mm:ss)	00:00:30
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn) 96	1.5
Yakalama modu	Yok

### **MİF Ölçümü**

Hastalar oturur pozisyonda iken 10 ml'lik jelli Vacutainer SST tüpe (Becton Dickinson, France) venöz kan örnekleri alındı. 30 dk bekletildikten sonra 2000 g'de +4 °C'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan serum örnekleri eppendorf tüplerine ayrılarak testler çalışılincaya kadar -20 °C'de saklandı.

Serumda MİF ölçümü USCN marka Human Macrophage Migration Inhibitory Factor Elisa kiti ile yapıldı (USCN Life Science Inc., Wuhan, Hubei, PRC). Absorbans okuması Trinity Biotech Captia Reader cihazında yapıldı. (Trinity Biotech PLC, Bray CO. Wicklow, IRELAND). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### **3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi**

İstatistik analizleri, SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Olgu ve kontrol gruplarında MİF geni rs755622 polimorfizmi ve MİF geni rs1007888 polimorfizminin genotip ve alel frekansları  $\chi^2$  testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## IV-BULGULAR

100 psoriasis hastası ve 95 sağlıklı gönüllü ile çalışma yapılmıştır. 100 hastanın 51'i(%51,0) kadın, 49'ü(%49,0) erkek hastaydı. 95 sağlıklı gönüllünün ise 48'i(%50,5) kadın ve 47'si(%49,5) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,947$ ).

Psoriasis hasta grubunun yaş ortalaması 38,1 iken kontrol grubunun yaş ortalaması ise 35,6'dır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) .

Çalışmaya katılan hastaların 48'i(%48) Afyon merkezden, 36'sı (%36) Afyon ilçelerinden, 9'u (%9) Afyon köylerinden ve 7'si (%7) çevre illerden polikliniğimize başvurmuştu.

100 psoriasis hastasının 21 tanesinde anne-baba akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Ayrıca 44 hastanın ailesinde 1. derece ve/veya ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. 28 psoriasisli hastanın birinci derece akrabalarında (anne, baba, kardeş); 19 psoriasis hastasında ise ikinci derece akrabalarında (dede, nine, hala, teyze, dayı, amca, kuzen) psoriasis öyküsü vardı. 3 hastanın ise hem birinci derece hem de ikinci derece akrabalarında hastalık öyküsü mevcuttu.

Hastaların 33'ünde sadece sigara kullanımı, 2'sinde sadece alkol kullanımı, 11'inde ise hem sigara hem alkol kullanımı mevcuttu. Hastaların 51'i (%51) günde 30 dakikadan fazla güneş maruziyeti belirtti.

Çalışmaya alınmış olan 100 psoriasis hastasının 39'unda (%39) kronik lokalize tip, 38'inde (%38) kronik jeneralize tip, 17'sinde (%17) guttat tip, 5'inde (%5) palmoplantar tip, 1'inde (%1) invers tip psoriasis klinik veya histopatolojik olarak tespit edildi. Hastaların 33'ünde (%33,0) tırnak tutulumu görülürken sadece 9'unda (%9) eklem tutulumu vardı.

Psoriasis ve beraberinde görülen komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde; 22 hastada sistemik hastalıklardan en az 1'i eşlik etmekteydi. 6 psoriasis hastasında diyabet, 12 psoriasis hastasında hipertansiyon, 10 psoriasis hastasında dislipidemi, 6 psoriasis hastasında tiroid hastalığı, 1 psoriasis hastasında koroner arter hastalığı, 4 psoriasis

hastasında malignite (tiroid kanseri, bazal hücreli deri kanseri, gastrik karsinom, beyin köşe tümörü) öyküsü vardı. Hastalardan 3'ünde diyabet ve hipertansiyon, 1 hastada hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, 1 hastada hipertansiyon ve dislipidemi, 1 hastada tiroid hastalığı ve malignite, 1 hastada diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi, 1 hastada hipertansiyon, dislipidemi ve tiroid hastalığı, 1 hastada ise hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığı eş zamanlı görülmekteydi. Yapılan ölçüm ve hesaplara göre hastaların ortalama bel çevresi 92,6 cm; ortalama VKİ 28,4kg/m<sup>2</sup> ve ortalama PASİ skorları 11,5 idi.

### **Cinsiyet**

100 hastanın 51'i (%51,0) kadın, 49'ü (%49,0) erkek hastaydı. Kadın hastaların ortalama yaşı 39,3 iken erkek hastaların 38,5 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,817). Kadın hastalar içerisinde en düşük yaş 21, erkek hastalar içerisinde ise 19'du. Kadın hastalar içerisinde en yüksek yaş 66, erkek hastalar içerisinde ise 64'tü.

Kadın hastaların 11'inde akraba evliliği öyküsü, erkek hastaların 10'unda akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,846). Kadın hastaların 21'inde ailesinde birinci derece ve/veya ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. Sadece 1 hastanın hem birinci hem de ikinci derece akrabalarında psoriasis hastalığı varken 13 hastanın sadece birinci derece, 9 hastanın sadece ikinci derece akrabalarında aile öyküsü bulunmaktaydı. Erkek hastaların 22'sinde birinci derece ve/veya ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. Sadece 2 erkek hastanın hem birinci hem de ikinci derece akrabalarında psoriasis hastalığı varken 13 hastanın sadece birinci derece, 7 hastanın sadece ikinci derece akrabalarında aile öyküsü vardı. Her iki grup arasında psoriasis aile öyküsü, birinci ve ikinci derece akrabalar da aile öyküsü bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,771, p=0,504 ve p=0,837)



Sadece sigara kullanan 33 hastanın 7'si kadın, 26 tanesi erkekti. Sadece alkol kullanan 2 hastanın 2'si de erkekti. 1 kadın hasta hem sigara hem alkol kullanırken 9 erkek hasta hem sigara hem alkol kullanıyordu. her iki grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Günde 30 dakikadan fazla güneşe maruz kalan 51 hastanın 20'si kadın, 31'i erkek hastaydı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,018$ ).

Kronik lokalize psoriasis bulunan 39 hastanın 19'u kadın, 20'si erkekti. Konik generalize tip psoriasis olan 38 hastanın 18'i kadın, 20'si erkekti. Guttat psoriasis bulunan 17 hastanın 10'u kadın, 7'si erkekti. Palmoplantar psoriasis bulunan 5 hastanın 3'ü kadın, 2'si erkekti ve invers psoriasis olan tek hastamız ise kadındı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,769$ ).

Tırnak tutulumu olan 33 hasta vardı. Bu hastaların 18'i kadın, 15'i erkek idi. Eklem tutulumu olan 9 hastanın ise 8'i kadın, 1'i erkekti. Tırnak tutulumu açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,619$ ); fakat eklem tutulumu açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,017$ ).

Kadınların ortalama bel çevresi 91,4 cm; erkeklerin ortalama bel çevresi 93,8 cm olarak hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,400$ ).

Kadınların ortalama VKİ  $29,8 \text{ kg/m}^2$  olarak; erkeklerin ortalama VKİ  $27,2 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ).

PASİ skorları açısından kadın hastaların ortalama PASİ değerleri 10,93 iken erkek hastaların 12,43 olarak değerlendirildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,414$ ).

**Tablo XXI:** Cinsiyete göre VKİ, bel çevresi, PASİ ve serum MİF düzeyleri açısından değerlendirilmesi

Cinsiyet	Sayı	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Bel çevresi (cm)	PASI	SERUM MIF (ng/ml)
Kadın hastalar	51	29,83	91,47	10,93	3,28
Erkek hastalar	49	27,24	93,87	12,43	3,29
<b>p değeri</b>		<b>0,002</b>	0,400	0,414	0,069

Serum MİF düzeyleri açısından kadın hastaların ortalama serum düzeyleri 3,28 ng/ml ölçülürken erkek hastaların ortalama serum değerleri 3,29 ng/ml ölçüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,069).

Psoriasis ile birlikte görülen komorbiditelerin cinsiyet açısından değerlendirilmesinde; kadın psoriasis hastalarının 17'sinde sistemik hastalıkların eşlik ettiği; erkeklerin ise 5'inde eşlik eden sistemik hastalık tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,005).

Diyabet kadın hastaların 5'inde, erkek hastaların sadece 1'inde; hipertansiyon kadın hastaların 10'unda, erkek hastaların 2'sinde; dislipidemi kadın hastaların 7'sinde, erkek hastaların 3 'ünde; tiroid hastalığı kadın hastaların 6'sında, erkek hastaların hiçbirinde; koroner arter hastalığı kadın hastaların hiçbirinde, erkek hastaların 1'inde; malignite kadın hastaların 3'ünde, erkek hastaların 1'inde görülürken; hipertansiyon ve tiroid hastalığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( p<0,001).

**Tablo XXII:** Cinsiyete göre sistemik hastalıklar açısından değerlendirilmesi

	Kadın hastalar		Erkek hastalar		P değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
<b>Sistemik hastalık</b>	17(%33,3)	34(%66,7)	5(%10,2)	44(%89,8)	<b>0,005</b>
<b>Diyabet</b>	5(%9,8)	46(%90,2)	1(%2,0)	48(%98,0)	0,102
<b>Hipertansiyon</b>	10(%19,6)	41(%80,4)	2(%4,1)	47(%95,9)	<b>0,017</b>
<b>Dislipidemi</b>	7(%13,7)	44(%86,3)	3(%6,1)	46(%93,9)	0,205
<b>Tiroid hastalığı</b>	6(%11,8)	45(%88,2)	0	49(%100)	0,013
<b>Koronar arter hastalığı</b>	0	51(%100)	1(%2,0)	48(%98,0)	0,305
<b>Malignite</b>	3(%5,9)	48(%94,1)	1(%2,0)	48(%98,0)	0,327

rs755622 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde kadın hastalarda genotip dağılımı 40 CC, 8 CG, 1 GG, erkek hastalarda ise 35 CC, 10 CG, 3 GG' ydi. Rs755622 polimorfizmi için genotip dağılımı kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,462).

**Tablo XXIII:** Cinsiyete göre rs755622 genotip dağılımı

Genotip frekansı	Kadın	Erkek	X <sup>2</sup>	p değeri
	Hastalar %	hastalar %		
<b>CC</b>	40(%81,6)	35(%72,9)		
<b>CG</b>	8(%16,3)	10(%20,8)	1,545	0,462
<b>GG</b>	1(%2,0)	3(%6,2)		

rs1007888 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde kadın hastalarda genotip dağılımı 11 AA, 25 AG, 12 GG; erkek hastalarda ise 11 AA, 22 AG, 14 GG olarak bulundu. rs1007888 polimorfizmi için genotip dağılımı kadın ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,800).

**Tablo XXIV:** Cinsiyete göre rs1007888 genotip dağılımı

Genotip frekansı	Kadın Hastalar%	Erkek hastalar %	X <sup>2</sup>	p değeri
AA	11(%22,4)	11(%23,4)		
AG	25(%53,1)	22(%46,8)	0,446	0,800
GG	12(%24,5)	14(%29,8)		

### **Başlangıç Yaşı**

Başlangıç yaşı; 40 yaşından önce ve sonra olarak gruplandırıldı. Başlangıç yaşı kadınlarda 24,3; erkeklerde 26,0 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,505). Başlangıç yaşı 40 yaş öncesi olanların 18'inde ebeveynlerinde akraba evliliği öyküsü varken, 40 yaş ve sonrası olanların sadece 3'ünde mevcuttu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,520). 40 yaş öncesi olanların 37'sinde; 40 yaş ve sonrası olanların sadece 6'sında ailesinde birinci derece ve/veya ikinci derece akrabalarında psoriasis vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,246). 40 yaş öncesi hastaların 21'inde birinci derece akrabalarında, 19'unda ikinci derece akrabalarında hastalık öyküsü vardı. 40 yaş ve sonrası olan 6 hastanın da birinci derece akrabalarında hastalık öyküsü varken hiçbirinin ikinci derece akrabalarında hastalık öyküsü yoktu. Birinci derece akrabalar açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,639); fakat ikinci derece akrabalar açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,018).

Psoriasis ile birlikte görülen komorbiditelerin başlangıç yaşına göre değerlendirilmesinde; 40 yaş öncesi olanların 67'sinde; 40 yaş ve sonrası olanların 11'inde sistemik hastalıklarının eşlik etmediği tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,019). Diyabet 40 yaş öncesi olanların 78'inde görülmezken 40 yaş ve sonrası olanların 16'sında görülmüyordu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark vardı (p=0,046). Hipertansiyon 40 yaş öncesi olanların 76'sında, 40 yaş ve sonrası olanların 12'sinde görülmüdü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Dislipidemi 40 yaş öncesi olanların 73'ünde, 40 yaş ve sonrası olanların 17'sinde görülmüdü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,932). Tiroid hastalığı açısından 40 yaş öncesi olanların 78'sinde, 40 yaş ve sonrası olanların 16 'sında görülmüdü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,046). Koroner arter hastalığı 40 yaş öncesi olanların 81'inde, 40 yaş ve sonrası olanların 18'inde görülmüdü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,038). Malignite 40 yaş öncesi olanların 77'sinde, 40 yaş ve sonrası olanların 19'unda görülmüdü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,323).

**Tablo XXV:** Başlangıç yaşına göre sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi

	40 yaş öncesi		40 yaş ve sonrası		p değeri
	Var	Yok	Var	Yok	
<b>Sistemik hastalık</b>	14(%63,6)	67(%85,9)	8(%36,4)	11(%14,1)	<b>0,019</b>
<b>Diyabet</b>	3(%50,0)	78(%83,0)	3(%50,0)	16(%17,0)	<b>0,046</b>
<b>Hipertansiyon</b>	5(%41,7)	76(%86,4)	7(%58,3)	12(%13,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dislipidemi</b>	8(%80,0)	73(%81,1)	2(%20,0)	17(%18,9)	0,932
<b>Tiroid hastalığı</b>	3(%50,0)	78(%83,0)	3(%50,0)	16(%17,0)	<b>0,046</b>
<b>Koroner arter hastalığı</b>	-	81(%81,8)	1(%100)	18(%18,2)	<b>0,038</b>
<b>Malignite</b>	4(%100)	77(%80,2)	-	19(%19,8)	0,323

40 yaş öncesi olanların ortalama bel çevresi 89,69 cm; 40 yaş ve sonrası olanların ortalama bel çevresi 105,26 cm olarak hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). 40 yaş öncesi ortalama VKİ  $27,69 \text{ kg/m}^2$ ; erkeklerin ortalama VKİ  $27,2 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). 40 yaş öncesi olanların ortalama PASI skorları 12,45; 40 yaş ve sonrası olanların ortalama PASI skorları 8,33 hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,116$ ). 40 yaş öncesi ortalama serum MİF düzeyleri  $3,29 \text{ ng/ml}$  iken 40 yaş ve sonrası olanların  $3,28 \text{ ng/ml}$  ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,931$ ).

**Tablo XXVI:** Başlangıç yaşına göre VKİ, bel çevresi, PASİ ve serum MİF düzeyleri açısından değerlendirilmesi

Başlangıç yaşı	Sayı	VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	Bel çevresi (cm)	PASI	Serum MIF (ng/dl)
40 yaş öncesi	81	27,69	89,69	12,45	3,29
40 yaş ve sonrası	19	32,26	105,26	8,33	3,28
<b>p değeri</b>		<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,116	0,931

rs755622 poliformizmi açısından değerlendirildiğinde 40 yaş öncesi olanların 64'ünde CC, 12'sinde CG, 2'sinde GG genotipi görülürken 40 yaş ve sonrası olanların 11'inde CC, 6'sında CG, 2'sinde GG genotipi görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,059$ ).

**Tablo XXVII:** Başlangıç yaşına göre rs755622 genotip dağılımı

Genotip frekansı	40 yaş öncesi	40 yaş ve sonrası	X <sup>2</sup>	p değeri
CC	64	11		
CG	12	6	5,661	0,059
GG	2	2		

rs1007888 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde 40 yaş öncesi olanlar 17'sinde AA, 36'sında AG, 24'ünde GG genotipi görülürken 40 yaş ve sonrası olanların 5'inde AA, 12'sinde AG, 2'sinde GG genotipi görüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,188).

**Tablo XXVIII:** Başlangıç yaşına göre rs1007888 genotip dağılımı

Genotip frekansı	40 yaş öncesi	40 yaş ve sonrası	X <sup>2</sup>	p değeri
AA	17	5		
AG	36	12	3,337	0,188
GG	24	2		

### **Serum MİF düzeyleri**

Psoriasis hastalarının ortalama serum MIF düzeyleri 3,29 ng/ml ve kontrol grubunun ortalama serum MIF düzeyleri ise 1,08 ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Kadın hastaların ortalama değerleri 3,28ng/ml, erkek hastaların ise 3,29ng/ml olarak ölçüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,069).

**Tablo XXIX:** Serum MİF düzeyleri

Gruplar	Serum MİF (ng/ml)	p değeri
<b>Psoriasis hasta grubu (n=99)</b>	median: 3,29 minimum: 0,36 maksimum:8,82	
<b>Kontrol grubu (n=95)</b>	median: 1,07 minimum: 0,14 maksimum: 3,09	<b>&lt;0,001</b>

Psoriasis aile öyküsü bulunan 43 hastanın serum MİF düzeyleri ortalama 2,80ng/ml iken aile öyküsü olmayan 55 hastanın 3,65ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,011).

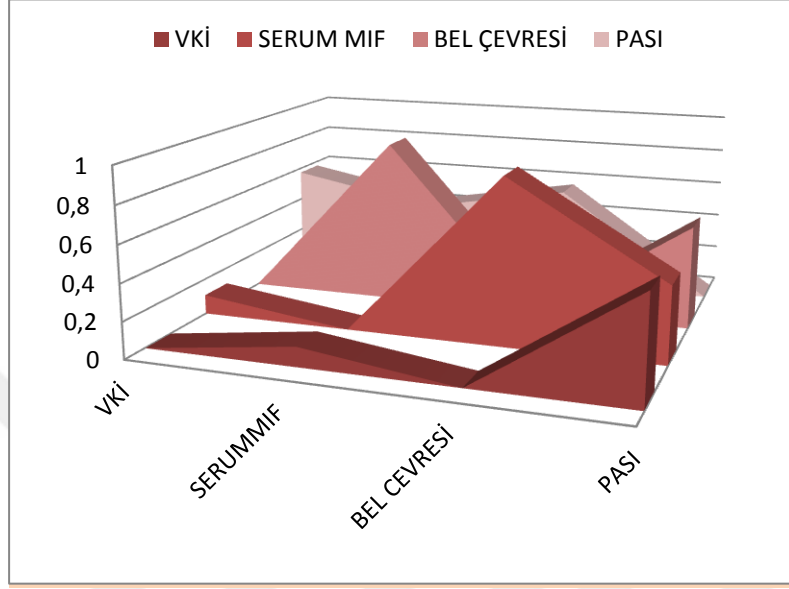
**Tablo XXX:** Serum MIF düzeylerinin akraba evliliği ve aile öyküsü açısından değerlendirilmesi

	n	Öyküsü var ise serum MIF değerleri(ng/ml)	n	Öyküsü yok ise serum MIF değerleri(ng/ml)	p değeri
<b>Akraba evliliği</b>	21	3,23	77	3,29	0,882
<b>Aile öyküsü</b>	43	2,80	55	3,65	<b>0,011</b>

Ayrıca serum MİF düzeyleri ile bel çevresi, VKİ, PASİ skorları karşılaştırıldığında serum MİF düzeylerinde artma ile korele olarak bel



çevresinde de artış olduğu saptandı (Korelasyon analiz değerleri: VKİ-serum MİF arasında 0,108; VKİ-PASİ arasında 0,573; serum MİF-belçevresi arasında 0,909; serum MİF-PASİ arasında 0,419; belçevresi-PASİ arasında 0,566).



**Şekil 4:** VKİ, bel çevresi, PASİ ve serum MİF değerlerinin birbirleriyle korelasyonu

Sistemik hastalığı olan 21 hastada ortalama serum MİF düzeyleri 3,21ng/ml, sistemik hastalığı olmayan 78 hastada 3,33ng/ml ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,666$ ). Diyabeti olan 6 hastanın ortalama serum MİF düzeyleri 3,57ng/ml , diyabeti olmayan 93 hastanın 3,27 ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,769$ ). Hipertansiyonu olan 11 hastanın ortalama serum MİF düzeyleri 2,90ng/dl, hipertansiyonu olmayan 88 hastanın 3,33ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,335$ ). Dislipidemisi olan 10 hastanın ortalama serum MİF düzeyleri 3,88 ng/ml, dislipidemisi olmayan 89 hastanın 3,22ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,315$ ). Tiroid hastalığı olan 5 hastanın ortalama serum MİF düzeyleri 2,53ng/ml, tiroid hastalığı olmayan 94 hastanın 3,33ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel

anlamli fark saptanmadı (p=0,379). Malignitesi olan 4 hastanın ortalama serum MIF düzeyleri 2,80ng/ml, malignitesi olmayan 95 hastanın 3,31ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel anlamli fark saptanmadı (p=0,709). Koroner arter hastalığı olan 1 hasta ise istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

rs755622 polimorfizmi açısından kontrol grubu ile değerlendirildiğinde psoriasis hastalarının CC genotipinde olan 74 kişinin ortalama serum MIF değerleri 3,31ng/ml, CG genotipinde olan 18 kişinin ortalama serum MIF değerleri 3,21ng/ml, GG genotipinde olan 4 kişinin ortalama serum MIF değerleri 4,98ng/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubu bireylerinin CC genotipinde olan 69 kişinin ortalama serum MIF değerleri 1,05ng/ml, CG genotipinde olan 23 kişinin ortalama serum MIF değerleri 1,18ng/ml, GG genotipinde olan 3 kişinin ortalama serum MIF değerleri 0,70ng/ml olarak ölçüldü. CC ve CG genotiplerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptandı (p<0,001). GG genotipinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptandı (p=0,034). Çalışmamızda serum MIF değerleri 99 hastada değerlendirildi. Üç hasta genetik çalışmayı kabul etmediği için sadece 96 hastada gen polimorfizmi bakıldı.

**Tablo XXXI:** Serum MIF düzeylerinin rs755622 polimorfizmi açısından değerlendirilmesi

Genotip	Psoriasis hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	n	Serum MIF (ng/ml)	n	Serum MIF (ng/ml)	
CC	74	3,31	69	1,05	<0,001
CG	18	3,21	23	1,18	<0,001
GG	4	4,98	3	0,70	0,034

rs1007888 poliformizmi açısından kontrol gurubu ile değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarının AA genotipinde olan 22 kişinin ortalama serum MIF değerleri 3,33ng/ml, AG genotipinde olan 47 kişinin ortalama serum MIF değerleri 3,20ng/ml, GG genotipinde olan 26 kişinin ortalama serum MIF değerleri 3,60ng/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubu bireylerinin AA genotipinde olan 19 kişinin ortalama serum MIF değerleri 1,08ng/ml, AG genotipinde olan 52 kişinin ortalama serum MIF değerleri 1,16ng/ml, GG genotipinde olan 24 kişinin ortalama serum MIF değerleri 0,86ng/ml olarak ölçtük. rs1007888 polimorfizmi genotipleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo XXXII:** Serum MIF düzeylerinin rs1007888 polimorfizmi açısından değerlendirilmesi

Genotip Rs1007	Psoriasis hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	n	Serum MIF (ng/ml)	n	Serum MIF (ng/ml)	
AA	22	3,33	19	1,08	<0,001
AG	47	3,20	52	1,16	<0,001
GG	26	3,60	24	0,86	<0,001

### MIF Gen Polimorfizmleri

#### rs755622 Polimorfizmi

MIF geni rs755622 polimorfizmi açısından kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında CC genotipine sahip birey sayısı 75 (%77,3), CG genotipine sahip birey sayısı 18 (%18,6), GG genotipine sahip birey sayısı 4 (%4,1) olarak bulundu. Kontrol grubunda CC genotipine sahip birey sayısı 69 (%72,6), CG genotipine sahip birey sayısı 23 (%24,2), GG genotipine sahip birey sayısı 3 (%3,2) olarak bulundu Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark anlamlı saptanmadı ( $p=0,612$ ).

Allel frekansı açısından değerlendirildiğinde psoriasis hastalarında C alleleline sahip birey sayısı 168 (%86,6), G alleleline sahip birey sayısı 26

(%13,4) olarak bulundu. Kontrol grubunda C alleleline sahip birey sayısı 161(%84,7), G alleleline sahip birey sayısı 29(%15,3) olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,603).

**Tablo XXXIII:** Kontrol ve hasta grupları arasında rs755622 polimorfizminin genotip ve alel karşılaştırılması

Genotip frekansı	Psoriasis hastaları	Kontrol grubu	X <sup>2</sup>	p değeri
CC	75 (%77,3)	69(%72,6)		
CG	18(%18,6)	23(%24,2)	0,982	
GG	4(%4,1)	3(%3,2)		0,612
Allel frekansı	Psoriasis hastaları	Kontrol grubu	X <sup>2</sup>	P değeri
C	168 (%86,6)	161(%84,7)		
G	26(%13,4)	29(%15,3)	0,271	0,603

Anne-baba akraba evliliği olan 20 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 15 hasta CC genotipinde, 4 hasta CG genotipinde ve 1 hasta da GG genotipinde görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,962). Ailesinde birinci derece ve/veya ikinci derece akrabalarında psoriasis varlığı bulunan 42 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 30 hasta CC genotipinde, 11 hasta CG genotipinde ve 1 hasta da GG genotipinde bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,214). Birinci derece akrabalarında psoriasis olan 26 hastanın hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 16 hasta CC genotipinde, 10 hasta CG genotipinde görülürken ve hiçbir hastada GG genotipinde görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004). İkinci derece akrabalarında psoriasis olan 19 hastanın ortalama rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 16 hasta CC genotipinde, 2 hasta CG genotipinde, 1 hasta

GG genotipinde görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,313$ ).

**Tablo XXXIV** : Psoriasis hasta grubunda rs755622 polimorfizmi ile aile öyküsü, akraba evliliği açısından değerlendirilmesi

	Sayı	CC	CG	GG	p değeri
<b>Akraba evliliği</b>	20	15	4	1	0,962
<b>Aile öyküsü</b>	42	30	11	1	0,214
<b>1.derece</b>	26	16	10	-	<b>0,007</b>
<b>2.derece</b>	19	16	2	1	0,583

Sistemik hastalığı olan 22 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 18 hasta CC genotipinde, 4 hasta CG genotipinde görülürken, hiçbir hastada GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,873$ ).

Diyabeti olan 6 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 5 hasta CC genotipinde, 1 hasta CG genotipinde görülürken hiçbir hastada GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,863$ ). Hipertansiyonu olan 12 rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 10 hasta CC genotipinde, 2 hasta CG genotipinde görülürken, hiçbir hastada GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,801$ ). Dislipidemisi olan 10 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 10 hasta CC genotipinde görülürken, hiçbir hastada CG ve GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,101$ ). Tiroid hastalığı olan 6 hastanın Rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 5 hasta CC

genotipinde, 1 hasta CG genotipinde görülürken, hiçbir hastada GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,863). Malignitesi olan 4 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 2 hasta CC genotipinde, 2 hasta CG genotipinde görülürken, hiçbir hastada GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,113). Koroner arter hastalığı olan 1 hasta ise istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

**Tablo XXXV** : Psoriasis hasta grubunda rs755622 polimorfizmi ile sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi

	Sayı	CC	CG	GG	p değeri
<b>Sistemik hastalık</b>	22	18	4	-	0,535
<b>Diyabet</b>	6	5	1	-	0,306
<b>Hipertansiyon</b>	12	10	2	-	0,721
<b>Dislipidemi</b>	10	10	-	-	0,195
<b>Tiroid hastalığı</b>	6	5	1	-	0,858
<b>Koroner arter hastalığı</b>	1	1	-	-	0,862
<b>Malignite</b>	4	2	2	-	0,247

CC genotipindeki 77 hastanın ortalama bel çevresi 92,09cm, ortalama VKİ 28,4kg/m<sup>2</sup>, ortalama PASİ skoru 11,66 idi. CG genotipindeki 18 hastanın ortalama bel çevresi 95,00cm, ortalama VKİ 28,8kg/m<sup>2</sup>, ortalama PASİ skoru 11,06 idi. GG genotipindeki 4 hastanın ortalama belçevresi 94,25cm, ortalama VKİ 30,3 kg/m<sup>2</sup>, ortalama PASİ skoru 9,07 idi.

#### **rs1007888 polimorfizmi**

rs1007888 polimorfizmi açısından kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında AA genotipine sahip birey sayısı 22, AG genotipine sahip birey sayısı 48, GG genotipine sahip birey sayısı 26 olarak bulundu. Kontrol grubunda AA genotipine sahip birey

sayısı 19, AG genotipine sahip birey sayısı 52, GG genotipine sahip birey sayısı 24 olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,454).

Allel frekansı açısından değerlendirildiğinde psoriasis hastalarında A alleleline sahip birey sayısı 92; G alleleline sahip birey sayısı 100 bulundu. Kontrol grubunda A alleleline sahip birey sayısı 90, G alleleline sahip birey sayısı 100 olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,915).

**Tablo XXXVI:** Kontrol ve hasta grupları arasında rs1007888 polimorfizminin genotip ve allel karşılaştırılması

Genotip frekansı	Psoriasis hastaları	Kontrol Grubu	X <sup>2</sup>	p değeri
AA	22(%22,9)	19(%20,0)		
AG	48(%50,0)	52(%54,7)	0,454	0,797
GG	26(%27,1)	24(%25,3)		
Allel frekansı	Psoriasis hastaları	Kontrol grubu	X <sup>2</sup>	p değeri
A	92(%47,9)	90(%47,4)	0,012	0,915
G	100(%52,1)	100(%52,6)		

Anne-baba akraba evliliği olan 20 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 4 hasta AA genotipinde, 9 hasta CG genotipinde ve 7 hasta da GG genotipinde idi.. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,690). Ailesinde birinci derece ve/veya ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü bulunan 42 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 10 hasta AA genotipinde,23 hasta AG genotipinde ve 9 hasta da GG genotipinde idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,513). Birinci derece akrabalarında psoriasis olan 26 hastanın rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 5 hasta AA genotipinde,17 hasta AG genotipinde

görülürken ve 4 hasta GG genotipinde bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,167$ ). İkinci derece akrabalarında psoriasis olan 19 hastanın ortalama rs755622 polimorfizmi incelendiğinde; 5 hasta AA genotipinde, 8 hasta AG genotipinde, 6 hasta GG genotipinde bulundu.. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,713$ ).

**Tablo XXXVII:** Psoriasis hasta grubunda rs1007888 polimorfizmi ile aile öyküsü, akraba evliliği açısından değerlendirilmesi

	Sayı	AA	AG	GG	p değeri
<b>Akraba evliliği</b>	20	4	9	7	0,690
<b>Aile öyküsü</b>	42	10	23	9	0,513
<b>1.derece</b>	26	5	17	4	0,167
<b>2.derece</b>	19	5	8	6	0,713

Sistemik hastalığı olan 22 hastanın rs1007888 polimorfizmi incelendiğinde; 4 hasta AA genotipinde, 14 hasta AG genotipinde görülürken, 3 hastada GG genotipi görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,131$ ). Diyabeti olan 6 hastanın rs1007888 gen polimorfizmi incelendiğinde; 1 hasta AA genotipinde, 4 hasta AG genotipinde izlenirken, 1 hastada GG genotipi bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,697$ ). Hipertansiyonu olan 12 hastanın rs1007888 polimorfizmi incelendiğinde; 1 hasta AA genotipinde, 8 hasta AG genotipinde görülürken, 3 hastada GG genotipi görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,358$ ). Dislipidemisi olan 10 hastanın rs1007888



polimorfizmi incelendiğinde; 2 hasta AA genotipinde, 6 hasta AG genotipinde görülürken, 2 hastada GG genotipi bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,790). Tiroid hastalığı olan 6 hastanın rs1007888 polimorfizmi incelendiğinde; hiçbir hastada AA genotipi görülmezken 5 hastada AG genotipinde görülürken, 1 hastada GG genotipi görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,207). Malignitesi olan 4 hastanın rs1007888 polimorfizmi incelendiğinde; 2 hasta AA genotipi, 2 hastada AG genotipi görülürken hiçbir hastada GG genotipi görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,291). Koroner arter hastalığı olan 1 hasta ise istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

**Tablo XXXVIII:** Psoriasis hasta grubunda rs1007888 polimorfizmi ile sistemik hastalık açısından değerlendirilmesi

	Sayı	AA	AG	GG	p değeri
<b>Sistemik hastalık</b>	22	4	15	3	0,131
<b>Diyabet</b>	6	1	4	1	0,697
<b>Hipertansiyon</b>	12	1	8	3	0,358
<b>Dislipidemi</b>	10	2	6	2	0,790
<b>Tiroid hastalığı</b>	6	-	5	1	0,207
<b>Koroner arter hastalığı</b>	1	1	-	-	0,183
<b>Malignite</b>	4	2	2	-	0,291

AA genotipindeki 22 hastanın ortalama bel çevresi 94,60cm, ortalama VKİ 29,1kg/m<sup>2</sup>, ortalama PASİ skoru 13,20'ydı. AG genotipindeki 48 hastanın ortalama belçevresi 91,14cm, ortalama VKİ 27,8kg/m<sup>2</sup>, ortalama PASİ skoru 11,53' tü. GG genotipindeki 26 hastanın ortalama bel çevresi 94,73cm, ortalama VKİ 29,55kg/m<sup>2</sup>, ortalama PASİ skoru 9,45'ti

## V-TARTIŞMA

Psoriasis eski çağlardan günümüze tüm toplumlarda sık görülmesine rağmen etyolojisi ve patogenezi halen yoğun bir şekilde araştırılan bir hastalıktır. Psoriasis, ÜK ve Crohn gibi inflamatuvar bir hastalık olması yanında diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi komorbiditeler ile beraber görülebilen multisistemik bir hastalıktır.

Önceki çalışmalarda da belirttiği gibi psoriasis her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (70-72). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun %49,5'i erkek, %50,5'i kadın idi ve her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,947$ ). Herhangi bir yaşta başlayabilen psoriasis için en sık başlangıç yaşı 15-30 yaş arasındadır. Ayrıca psoriasis başlangıç yaşında her iki cinsiyette de bimodal dağılım mevcuttur. Henseler ve arkadaşlarının çalışmasında; ilk pik 16-22 yaşları arasında, ikinci pik de 57-60 yaş arasında görülmektedir (7). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, başlangıç yaşları kadınlarda 24,3; erkeklerde 26,0 olarak saptandı. Literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde kadınlarda hastalığın başlama yaşının biraz daha erken olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda verilerin artmasıyla birlikte psoriasis için yeni bir tanımlama ortaya çıkmıştır. Tip 1 psoriasis (erken başlangıçlı psoriasis), 40 yaşından önce başlayan, güçlü aile öyküsü olan ve HLA-Cw6 pozitifliği daha sık saptanan, daha şiddetli seyretme eğiliminde olan tiptir. Tip 2 psoriasis (geç başlangıçlı psoriasis) ise, 40 yaşından sonra başlayan, HLA-Cw6 pozitifliği saptanmayan, sporadik ve daha hafif klinik seyir gösterme eğiliminde olan tiptir. Hastaların %75'inde hastalık 40 yaşından önce başlar (3). Chularojanamontri ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada tip 1 psoriasis %65,2 , tip 2 psoriasis %34,8 sıklıkta görülmüştür (73). Bizim çalışmamızda ise tip1 psoriasis %81 sıklıkta iken tip 2 psoriasis için bu oran %19 olarak bulundu.

Çalışmalar psoriasisin genetik temelli bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır. Popülasyon çalışmalarında her iki ebeveynde psoriasis varsa %41, bir ebeveynde varsa %14, bir kardeşte varsa %6 risk tespit edilmiştir. Hiçbir kardeşte ve ebeveynde olmasa dahi %2 risk varlığı da multifaktöriyel kalıtım modelini desteklemektedir (10,25). Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %30,1'inde pozitif aile öyküsü saptanmıştır (4). Çalışmamızda hastaların %21'inde akraba evliliği öyküsü vardı. Hastaların % 28' inde birinci derece akrabalarında; %19'unda ise ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü vardı. Sadece %3'ünde hem birinci hem de ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü vardı.

Genetik kalıtım, tip 1 psoriasisde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Henseler ve arkadaşlarının Almanya'da, Ferrandiz ve arkadaşlarının İspanya'da, Stuart ve arkadaşlarının Amerika'da, Guinot ve arkadaşlarının Fransa'da, Kwon ve arkadaşlarının Kore'de, Chularojanamontri ve arkadaşlarının Tayland'da yaptığı çalışmalarda tip 1 psoriasis hastalarında aile öyküsü pozitif saptanmıştır (6,73-77). Sadece Ejaz ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptığı çalışmada herhangi bir ilişki saptanmamıştır (78). Çalışmamızda 40 yaş öncesi ve sonrası hastalarda akraba evliliği, aile öyküsü açısından herhangi bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç; çalışmamızın, diğer çalışmalara göre daha az sayıda hasta ile yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Literatür verileriyle uyumlu şekilde çalışmamızda plak tip psoriasis %39 oranında görülerek diğer psoriasis tiplerinden daha yüksek oranda görülmüştür.

Çeşitli çalışmalarda psoriasisde tırnak tutulumu %41-77 bulunmuştur (79-81). Çalışmamızda hastaların 33'ünde (%33,0) tırnak tutulumu saptanmıştır ve bu oran aynı coğrafyada yer aldığımız Ejaz ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptığı çalışmayla benzer bulunmuştur (grup I-30 yaşından önce psoriasis başlayan hastalar'da %34,5; grup II-30 yaş ve sonrasında psoriasis başlayan hastalar'da %30) (78). Öte yandan çalışmamızdaki tırnak tutulum sıklığı ülkemizden Kundakçı ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmadan (tırnak tutulumu %16) daha yüksek saptanmıştır (4).

Ülkemizden yapılan çalışmalar doğrultusunda Türk toplumunda artropati %1-23 oranlarında bulunmuştur (4,82,83). Çalışmamızda %9 eklem tutulumu saptanmış olup hastaların 8'i kadın, 1'i erkek hastaydı. Eklem tutulumu açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde Carubbi ve arkadaşları da çalışmalarında kadınlarda eklem tutulumunu daha yüksek bulmuştur (84). Bu sonuçlar, otoimmün süreçlerin kadınlarda daha sık görülmesiyle ilişkili olabilir.

Psoriasis; RA, SLE, Crohn gibi patogeneizde inflamasyonun rol oynadığı hastalıklar grubundadır. Kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar benzer patogenezi paylaştığı için salınan proinflamatuvar sitokinler aterogenez, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve diyabet oluşumuna neden olarak psoriasis ile birlikte başka bir sistemik hastalığın görülme sıklığı artar (25). Yapılan çalışmalar doğrultusunda genel popülasyonda sistemik hastalıkların artışıyla birlikte psoriasiste de istatistiksel olarak bir artış beklense de psoriasiste sadece metabolik sendromun komponenti olarak görülen birleşenlerde (obezite, dislipidemi, hipertansiyon) artış saptanmıştır (85).

Çalışmamızdaki psoriasis hastalarının %22'sinde sistemik hastalıklardan en az 1'i bulunmaktaydı. En sık rastladığımız hastalık, sistemik hastalıklar içerisinde %54,5 oranla hipertansiyon (12 hasta) oldu. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, psoriasis hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı %8.9-44 arasında değişmektedir (48). Çalışmamızda bu oran %12 olup literature verileriyle uyumlu idi. İkinci en sık sistemik hastalığımız dislipidemi idi. Günümüze dek yapılmış olan çalışmalarda psoriasis ve dislipidemi birlikteliğiyle %6,4-50,9 olarak saptanmıştır (48). Çalışmamızdaki %10 oranı, literatür bilgileri ile korele çıkmıştır. Diyabet ve tiroid hastalıkları ise 3. en sık görülen sistemik hastalıklar olarak saptadık. Çalışmalarda psoriasis ve diyabet birlikteliği %2,35-37,4 oranında

görülmektedir (48). Bizim sonuçlarımızda diyabet %6 oranda saptandı ve literatür ile uyumlu çıkmıştır. Çalışmamızda tiroid hastalıklarının alt grupları sorgulanmadığı için tam bir değerlendirme yapılamadı.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hipertansiyon ve tiroid hastalıkları kadın psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde yüksekti. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğinin verileri ile Aydın ve arkadaşlarının yapmış olduğu prevelans çalışmasına göre her iki hastalık genel popülasyonda özellikle kadınlarda daha yüksek prevelansta görülmektedir (87,88). Bu bilgiler ışığında çalışmamızın sonuçları bu hastalıklar için normal popülasyondaki kadın sıklığını destekler. Ayrıca Türk Hipertansiyon ve Böbrek hastalıkları derneğinin verilerine göre erkeklerde antihipertansif kullanımı %33,5 iken kadınlarda antihipertansif kullanımı %59,7 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla antihipertansif bazı ilaçlar, yatkınlığı olan bireylerde psoriasis tetiklediği için kadınlarda antihipertansif ilaç kullanımıyla psoriasis tetiklenmiş olabilir.

Psoriasis başlangıç yaşına göre verilerimizi değerlendirdiğimizde sistemik hastalıkların özellikle de diyabet, hipertansiyon, tiroid hastalığı ve koroner arter hastalığının tip 1 psoriasis hastalarında görülmemesi anlamlıdır. Psoriasisin erken başlangıçlı olması ve uzun süreli devam etmesi sonucu komorbidite görülme sıklığında artış olduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Fakat bizimki gibi prospektif, kesitsel çalışmalarda hastalığın devam eden progresini takip edemediğimiz için bu konu hakkında kesin yorum yapılamamıştır.

Metabolik sendromun kriterlerinden olan bel çevresi ölçümleri ve VKİ değerleri psoriasisin progresinde oldukça etkilidir. Danimarkadan Gyldenlove ve arkadaşlarının çalışmalarında VKİ  $26,7\text{kg/m}^2$ , ortalama bel çevresini 96cm olarak bulmuştur (89). Yine, Brezilyadan bir başka çalışmada da VKİ ve belçevresi ölçümlerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bildirilmiştir (90). Yapılan ölçüm ve hesaplamalara göre hastalarımızı, DSÖ'nün VKİ değerleri doğrultusunda kilolu olarak değerlendirdik (ortalama  $28,4\text{kg/m}^2$ . kadınlar ortalama VKİ  $29,8\text{kg/m}^2$ ;

erkeklerin ortalama VKİ 27,2kg/m<sup>2</sup>). Cinsiyetler açısından kadınlar anlamlı düzeyde daha kilolu çıkmıştır. Bel çevresi ölçülerinde kadınların ortalama 91,4cm ile 88cm'den daha geniş olarak metabolik sendrom kriterlerini karşıladığı görüldü. Erkeklerde ise ölçümler 102cm'in altında kaldığı için böyle bir durum izlenmedi. T.C Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 7 ilde 14 sağlık ocağında yapılan ve 2004 yılında yayımlanan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" araştırma raporunda erkeklerde şişmanlık oranı %21.2 iken, kadınlarda % 41.5 olarak rapor edilmiştir (91). Bu çalışmada, VKİ'nin 40-69 yaş arasında doğrusal olarak arttığı ve 70 yaşından sonra tekrar düşüşe geçtiği bildirilmiştir. Psoriasis başlangıç yaşına göre değerlendirildiğinde hem yüksek VKİ değerleriyle hem de daha geniş bel çevresi ölçümleriyle hastalıkları 40 yaş ve sonrasında başlamış olan psoriasis hastaları anlamlı oranda farklılık saptadık. Yaşlı bireylerde düşük sosyoekonomik ve kültürel düzey, fiziksel aktivite kısıtlılığı şişmanlık görülme prevalansını etkileyen önemli faktörler arasındadır.

Psoriasis hastalarında sigara ve alkol kullanımı hem psoriasis tetikler hem de komorbiditeleri artırır. Çalışmamızda hastaların %46'sında sigara ve alkol kullanımı bulunmaktaydı. Hem sigara hem de alkol kullanımını literatür ile uyumlu şekilde erkeklerde daha yüksek tespit ettik (92,93).

MİF; doğal ve kazanılmış immünitede, otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar özellikte önemli bir sitokindir. Buna ek olarak hücre proliferasyonu ve survisinde, hücrelerin migrasyonunda ve tümörögeneziste etkin rollere sahiptir. MİF, dolaşımda 2-10ng/ml aralık değerlerindedir. Eğer MİF geni polimorfizminden mikrosatelit tekrarlamalarda artış olursa veya -173 G>C polimorfizmi gözlenirse MİF'in plazma düzeylerinde artış olmaktadır. Aynı zamanda rs1007888 polimorfizmi GG genotipine sahip bireylerde gestasyonel diyabet ve metabolik sendrom görülebilir. Yapılan çalışmalarda, MİF geni polimorfizmi

ile obezite, insulin rezistansı ve kardivasküler hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır (94-99).

Çalışmamızda psoriasis hastalarının ortalama serum MİF düzeyleri 3,29 ng/ml olarak ölçtük. Değerler literatür bilgilerine göre normal sınırlar içerisinde yer almaktadır fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durum diğer çalışmalardan farklı marka kit kullanılmasına bağlı olabilir. Erkek psoriasis hastalarında hafif yüksek saptadığımız değerlerde cinsiyete göre anlamlı fark saptanmadı. Herder ve arkadaşları 2,134 diyabetik hastada erkeklerde serum MİF düzeylerini anlamlı yüksek bulmuştur (97). Serum MİF değerlerini anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü bulunması etkilemezken ailede psoriasis öyküsü olmadığında serum MİF düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Psoriasis başlangıç yaşı ve serum MİF değerleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Bu nedenle serum MİF düzeyleri tip 1 – tip 2 psoriasis ayırımında kullanılabilir bir belirteç olarak düşünülmedi.

Çalışmamızda serum MİF düzeyleri ile VKİ, bel çevresi ve PASİ ölçümlerini karşılaştırdığımızda sadece bel çevresi ile arasında korele bir artış gösterildi. Ancak Herder ve arkadaşlarının tip 2 diyabeti olan hastalarda yaptığı çalışmada yüksek serum MİF düzeyleri ile yüksek VKİ arasında ilişki saptanmıştır (97).

Eşlik eden sistemik hastalığı olan psoriasis hastalarında serum MİF değerlerinde hastalık ilişkili bir artış gösterilemedi. Hastalarımızın hastalık sürelerinin kısa olması, sporadik MİF ölçümleri yapmış olmamız buna sebep olabilir.

Çalışmamızda serum MİF düzeyleri rs755622 polimorfizmde C allelini ve rs1007888 polimorfizmde A alleli taşıyan bireylerde düşük bulundu. Psoriatik artritli hastalarda ve SLE hastalarında yapılan çalışmalarda ise rs755622 polimorfizmi araştırdıklarında C allelini taşıyan bireylerde serum MİF düzeylerini daha yüksek bulunmuştur (100,101).

Yeni alışmaların, MİF'in akut veya kronik enflamasyonda ve otoimmün hastalıklardaki önemli rolünü ortaya koymasıyla birlikte MİF için yapılan genetik çalışmalar da dikkat çekmiştir. 5' bölgesinde yer alan rs755622 polimorfizmi en çok çalışılan MİF geni olarak literatürde yer almaktadır. RA, JIA, sistemik sklerozis, SLE, sarkoidoz, psoriasis gibi pek çok otoimmün hastalıkta kontrol grubuna göre hastalarda anlamlı düzeyde -173C allel frekansı yüksek bulunmuştur (102).

Donn ve arkadaşlarının çalışmasında İngiltere'de yaşayan Kafkas ırkına mensup 225 psoriasis hastasında MİF geni -173G>C polimorfizmi G allel frekansı %79,4 ve C allel frekansı %20,6 olarak bulunmuştur (68). Wu ve arkadaşlarının Güneydoğu Asya-Çin'den yaptıkları çalışmada ise 240 psoriasis hastasında MİF geni allelleri ve genotip frekansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (69). Ayrıca -173G>C polimorfizmi G allel frekansı %76,7 ve C allel frekansı %23,3 olarak bulunmuştur. Kanada'dan Kafkas ırkına mensup 191 psoriatik artrit hastasında yapılan bir çalışmada 173G>C polimorfizmi G allel frekansı %27,7 ve C allel frekansı %72,3 olarak bulunmuştur (103). Çalışmamızda hem genotip frekansı hem de allel frekansı bakıldı ve hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık. 173G>C polimorfizminde G alleli %13,4 ve C alleli %86,6 olarak tespit ettik. Fakat çalışmamız 100 psoriasis hastası ile yapılmıştır ve daha geniş hasta serilerinde farklı sonuçlar çıkabilir. Bunun yanında literatüre tamamen zıt sonuçların çıkmasına "flip-flop fenomeni" denilmektedir. Flip-flop fenomeni, bağlantı dengesizliği sonucu olur. Bu durum göstermektedir ki o genom; seleksiyon dahil, rekombinasyon ve mutasyon hızından genetik driftten, nüfus yapısından ve ırksal özelliklerden güçlü bir şekilde etkilenir.

Wu ve arkadaşlarının çalışmasında 173C allele sahip erkek hastaların geç başlangıçlı psoriasis hastası olduklarını tespit etmişler (69). Oysa bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptamadık. Bunun yanında, hasta grubumuzu psoriasis başlangıç yaşına göre



ayırduğumuzda; 40 yaş ve sonrasında belirgin 173G allel frekansında artış saptadık.

Anne-baba akraba evliliği ve aile öyküsü açısından değerlendirdiğimizde ise sadece 1. derece akrabalarda psoriasis öyküsü olan bireylerde GG genotipine hiç rastlanmadığını bulduk ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Psoriasise eşlik edebilen komorbiteleri araştırdığımızda genotipler arasında anlamlı fark saptamadık fakat hiçbir GG genotipli psoriasis hastasında sistemik hastalık tespit etmedik. İlginç olarak diyabet ve tiroid hastası olan 6 hastanın 5'i CC genotipinde ve kronik lokalize plak tip psoriasis olan kadın hastalardı. Sadece tiroid hastalığı olan CG genotipindeki 1 hasta palmoplantar psoriasis hastasıydı. Hipertansiyon hastalığı eşlik edenlerde ise 12 hastanın 10'u ve dislipidemi eşlik eden 10 hastanın 10'u da CC genotipindeydi. Çoban ve arkadaşlarının Türk toplumunda diyabetik hastalar üzerinden yaptığı MİF geni polimorfizm çalışmasında diyabeti olan erkek hastalarda CG genotipi daha sık saptanmıştır (104). Ayrıca hem erkeklerde hem de kadınlarda CC genotipine sahip bireylerde bel çevresi ölçümleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ise G alleli taşıyan bireylerin VKİ değerleri, bel çevresi ölçümleri daha yüksek ölçülürken PASİ değerleri daha düşük saptanmıştır. Oysa serum MİF düzeyleri açısından G alleli taşıyan bireylerde daha yüksek değerleri ölçtük. Bu durum hem patogeneizde enflamasyon sürecinde öncelikle MİF sitokinin etkili olup zamanla yerini TNF-alfa'ya bırakmasına hem de 40 yaş ve sonrasında komorbiditelerin daha sık görülmesine bağlanabilir. Çalışmamızda G allelini 40 yaş ve sonrası psoriasis hastalarında daha yüksek saptadık. Dolayısıyla psoriasis öyküleri daha yeni olan ve komorbiteleri bulunan bireylerde serum MİF değerlerini daha yüksek bulduk. PASİ değerleri ile korele olmayan bu tabloda serum MİF değerlerinin hastalığın şiddetini belirlemede etkili olmadığını da göstermiş olduk.

Gestasyonel diyabet, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve miyokardiyal enfarktüs gibi hastalıklarda çalışılmış olan MİF geni rs1007888 polimorfizmini psoriasis hastalarında eşlik edebilecek komorbiditeler açısından değerlendirdik. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptamadık. Zhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GG genotipi gestasyonel diyabette, Aslani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GG genotipi obezite ve aile öyküsü olan diyabette, Tereschenko ve arkadaşlarının Çek kadın hastalarda yaptığı çalışmada GG genotipi miyokardiyal infarktüste, Herder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rs1007888C alleli kadınlarda tip 2 diyabette şüpheli olarak bildirilmiştir (94-97).

Çalışmamızda rs1007888 polimorfizminde G alleli taşıyan bireylerin VKİ değerleri, bel çevresi ölçümleri daha yüksek ölçülürken PASİ değerleri daha düşük saptanmıştır. Aynı sonucu rs755622 polimorfizminde de görmüştük. Her iki polimorfizm de komorbiditelerdeki risk faktörlerini etkileyebilir ama psoriasis aktivitesini göstermez.

Sonuç olarak; çalışmamızda, literatür verileriyle benzer demografik bilgiler saptadık. Hastalarda en sık görülen komorbiditeler; hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet olarak tespit edilirken serum MİF değerleri herhangi bir komorbiditede artış göstermedi. Fakat serum MIF düzeyleri ile bel çevresi arasında doğru orantılı bir korelasyon saptadık.

rs755622 ve rs1007888 polimorfizmi baktığımız hastalarda psoriasis ile polimorfizmler arasında ilişki saptamadık. Genetik incelemelerin oldukça yüksek maliyetli olması incelenen polimorfizm sayısını ve hasta sayısını kısıtlamıştır Psoriasis ve MİF polimorfizmi ile ilgili genetik etyolojinin net olarak ortaya konabilmesi için daha geniş populasyon serilerinde ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

## VI. SONUÇ

1. 18-60 yaş arasındaki 100 psoriasis hastası ve 95 gönüllü kontrol grubu ile yaptığımız çalışmamızda, psoriasis hastalarının serum MİF değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptadık (Tablo XXX).
2. Serum MİF değerleri, literatür bilgileriyle uyumlu olarak, erkeklerde daha yüksek saptadık (Tablo XXI).
3. Psoriasis başlangıç yaşı 40 yaş öncesi ve sonrası olması ve serum MİF değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Dolayısıyla serum MİF düzeyleri tip 1 (erken başlangıçlı) – tip 2 (geç başlangıçlı) psoriasis ayırımında kullanılabilecek bir belirteç değildir (Tablo XXVII).
4. Yüksek serum MİF düzeyleri ile geniş bel çevresi arasında korelasyon saptadık (Şekil 4).
5. Sistemik hastalığı olan psoriasis hastalarında serum MİF değerleri artış göstermedi .
6. Serum MİF düzeylerini rs755622 polimorfizminde C allelini ve rs1007888 polimorfizminde A alleli taşıyan bireylerde daha düşük bulduk (Tablo XXXII, Tablo XXXIII).
7. rs 755622 ve rs 1007888 polimorfizmleri ile psoriasis arasında ilişki saptanmadı. rs1007888 için sonuçlar literatür ile uyumlu görülürken rs755622 için ise tamamen tersi bir sonuç çıkmıştır. Bu duruma “flip-flop fenomeni” denmektedir (Tablo XXXIV, Tablo XXXVII)

8. rs755622 polimorfizmi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat hastalık başlangıç yaşı 40 yaş ve sonrasında olanlarda 173 G allel frekansında belirgin artış saptadık (Tablo XXIII,).
9. 173G alleli taşıyan bireylerin VKİ değerleri, bel çevresi ölçümleri daha yüksek ölçülürken PASİ değerlerini daha düşük bulduk.
10. rs1007888 polimorfizmi açısından anne-baba akraba evliliği olan ve psoriasis aile öyküsü bulunanlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo XXXVIII).
11. Psoriasis hastalarında en sık görülen komorbiditeler sırayla; hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet olarak saptandı.
12. Çalışmamızda literatür ile uyumlu demografik bilgiler saptandı. Psoriasisin kadınlarda daha erken yaşlarda başladığını, tip 1 psoriasisin tip 2 psoriasisine göre daha sık görüldüğünü tespit ettik. Klinik açıdan da plak tip psoriasis daha yüksek orandaydı.

## VII. ÖZET

**Giriş:** Psoriasis eritemli, skuamlı papül ve plakların görüldüğü kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde psoriasisin birlikte görüldüğü hastalıklara yenilerinin eklendiğini ve yandaş hastalıklar nedeniyle hastaların daha dikkatli izlenmesi gerektiğinin vurgulanmaktadır. Literatürde “*Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör* “ (MİF) isimli sitokin, otoimmün-inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ve beraberinde pek çok komorbidite gelişiminde önemli bir sitokin olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda psoriasis hastalarında MİF serum düzeyleri ile MİF (rs755622) ve MİF (rs1007888) geni polimorfizmleri incelendi.

**Gereç ve Yöntemler:** Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliğine başvuran ve Psoriasis tanısı almış 100 hasta ve 95 sağlıklı bireyde, MİF geni rs755622 ve rs1007888 polimorfizmleri ile serum MİF düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta takip formuna kaydedildi. Tüm katılımcılardan tam kan ve serum örnekleri toplandı. Genotiplendirme eş zamanlı PCR yöntemi ile Serum MİF konsantrasyonları ELİSA yöntemi kullanılarak incelendi.

**Bulgular:** MİF geni rs755622 polimorfizmi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında CC genotipine sahip birey sayısı 75, CG genotipine sahip birey sayısı 18, GG genotipine sahip birey sayısı 4 olarak bulundu. Kontrol grubunda CC genotipine sahip birey sayısı 69, CG genotipine sahip birey sayısı 23, GG genotipine sahip birey sayısı 3 olarak bulundu Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Rs1007888 poliformizmi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında AA genotipine sahip birey sayısı 22, AG genotipine sahip birey sayısı 48, GG genotipine sahip birey sayısı 26 olarak bulundu. Kontrol grubunda AA genotipine sahip birey sayısı 19, AG genotipine sahip birey sayısı 52, GG genotipine sahip birey

sayısı 24 olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,454$ ). Öte yandan, psoriasis hastalarında ortalama serum MİF düzeyleri 3,29 ng/ml ve kontrol grubunda ortalama serum MİF düzeyleri ise 1,08 ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Psoriasis hastalarında serum MİF değerlerini anlamlı yüksek saptadık; ancak rs755622 ve rs1007888 gen polimorfizmleri ile psoriasis arasında ilişki saptanmadı. Psoriasisde MİF'in rolü ve klinik etkilerinin ortaya konabilmesi için daha geniş populasyon serilerinde ileri araştırmalar yapılması önerilir.

## VIII. SUMMARY

### INVESTIGATION OF MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTORS AND GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

**Background:** Psoriasis is a chronic, inflammatory skin disease that most commonly manifested by erythematous, scaly papules and plaques. In recent years, studies that analyzed when psoriasis joined by new comorbidities and so it is emphasized that comorbidities should be more carefully followed up. In the literature, a cytokine named that "Macrophage Migration Inhibitory Factor" (MIF) is arised that psoriasis which an autoimmune-inflammatory disease and the development of comorbidities as a key cytokine. In our study, the serum MIF levels and MIF gene polymorphism (rs755622 and rs1007888) are investigated in patients with psoriasis.

**Method:** In this study, the association of serum MIF levels and MIF gene polymorphisms between psoriasis, were investigated among 100 patients and 95 healty controls who applied to Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology. Genotyping was performed by real time PCR. Serum MIF levels were assessed using an ELISA kit and the results are given in ng/ml.

**Results:** Distribution of rs755622 genotype frequencies in the psoriasis group were; 75 patiens for CC, 18 patients for CG and 4 patients GG and in the control group; 69 patients for CC, 23 patients for CG and 3 patients GG as a statistically significant difference between the two groups were not found. Distribution of rs1007888 genotype frequencies in the psoriasis group were; 22 patients for AA, 48 patients for AG and 26 patients GG and in the control group; 19 patients for AA, 52 patients for AG and 24 patients GG . There was a no statistically significant difference between both groups. However, psoriasis patients, mean serum MIF levels

of 3.29 ng / ml and the mean serum MIF levels in the control group 1.08 ng / ml was measured. There was a statistically significant difference between both groups ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Significantly higher serum MIF levels are found in patients with psoriasis. There was no association between rs755622 -rs1007888 gene polymorphisms and psoriasis. Further studies in large population series are suggested to present the role of MIF and its clinical effects .





## IX. KAYNAKLAR

1. Griffiths CE, Barks JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):263-71.
2. Van de Kerkhof PCM, Bologna JL, Jorizzo JL et al. Psoriasis. In: *Dermatology* (3rd ed.) Edinburgh: Mosby; 2012:125-149.
3. Bawcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):51-6.
4. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41(4):220-4.
5. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):510-8.
6. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(3):450-6.
7. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(5):985-91.
8. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(2):107-10.
9. Özdemir M, Koç E. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitabevleri;2012.
10. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:1-20.
11. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151(3):594-9.
12. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000;17(3):174-8.
13. Francesca Capon, Margo Munro, Jonathan Barker et al. Searching for the Major Histocompatibility Complex Psoriasis Susceptibility Gene. *J Invest Dermatol* 2002;118:745-51.
14. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT et al. Incidence of

psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):979-87.

15. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 1996;132(6):717-8.

16. Meeuwis KA, de Hullu JA, de Jager ME et al. Genital psoriasis: a questionnaire-based survey on a concealed skin disease in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(12):1425-30.

17. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;7(4):317-21.

18. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):729-35.

19. Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS et al. Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(6):1202-12.

20. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):524-8.

21. Pattersons J. *Weedon's Skin Pathology*, 4th Edition. Elsevier; 2015.

22. Výbohová D, Mellová Y, Adamicová K et al. Quantitative comparison of angiogenesis and lymphangiogenesis in cutaneous lichen planus and psoriasis: Immunohistochemical assessment. *Acta Histochem* 2014;20:S0065-1281(14)00258-X.

23. Moscarella E, Longo C, Zalaudek I et al. Dermoscopy and confocal microscopy clues in the diagnosis of psoriasis and porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):231-3.

24. Mark G. Lebwohl, Peter C.M. van de Kerkhof. Psoriasis. In: Mark G. Lebwohl MD, Warren R. Heymann MD, John Berth-Jones FRCP, Ian Coulson FRCP. *Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies*. Expert Consult, 4e, 2013:640-50.

25. Şanlı B. Psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):8-20.

26. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(6):535-45.

27. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw\*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006;126(4):740-5.
28. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003;148(2):233-5.
29. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004(1);13.
30. Bergboer JG, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation. *J Invest Dermatol* 2012;132(10):2320-31.
31. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:718-32.
32. Elder T J, Bruce TA, Gudjonsson EJ et al. Dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010;130:1213-26.
33. Kim J, Kruger JG, The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33(1):13-23.
34. Diani M, Altomare G, Realli E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2014;28:284-5.
35. Nedoszytko B, Sokolowska-Wojdyto M, Ruckemann-Dziurdzinska et al. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Allergol* 2014;31(2):84-91.
36. Grine L, Dejager L, Libert C, Vanderbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, Type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26(1):25-33.
37. Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(2):2-13.
38. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012 ;51(4):389-95.
39. Yihua C, Xiaoyan S, Chuanlin D et al. Pivotal Role of Dermal IL-17 producing  $\gamma\delta$  Tcell in the skin Inflammation. *Immunity* 2011;35(4):649.

40. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011;187(1):490-500.
41. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
42. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;7:119-32.
43. Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol* 2012;11(5):5-10.
44. Fernandez-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Psoriasis in patients older than 65 years: A comparative study with younger adult psoriatic patients. *J Nutr Health Aging* 2012;16(6):586-91.
45. Vena GA, Vestita M, Nicoletta C. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther* 2010;23:144–51.
46. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159 (2):10-7.
47. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A Review of Psoriasis, a Known Risk Factor for Cardiovascular Disease and Its Impact on Folate and Homocysteine Metabolism. *J Gastroenterol* 2012;47: 962-67.
48. Daudén E, Castañeda S, Suárez C et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(1):1-64.
49. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(1):31-44.
50. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013;31(3):433-42.
51. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;168(3):486-95.
52. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):654-62.

53. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2011;25(4):383-91.
54. Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;140(2):237-42.
55. Brauchli YB, Jick SS, Miret M et al. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol* 2009;129(11):2604-12.
56. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):201-17.
57. Denkinger CM, Metz C, Fingerle-Rowson G et al. Macrophage migration inhibitory factor and its role in autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004;52(6):389-400.
58. Grieb G, Merk M, Bernhagen J et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker. *Drug News Perspect* 2010;23(4):257–264.
59. Xu L, Li Y, Sun H et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors. *Drug Discov Today* 2013;18(11-12):592-600.
60. Santos LL, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor: A key cytokine in RA, SLE and atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2009;1-2:1–7.
61. Lerch JK, Puga DA, Bloom O et al. Glucocorticoids and macrophage migration inhibitory factor (MIF) are neuroendocrine modulators of inflammation and neuropathic pain after spinal cord injury. *Semin Immunol* 2014;26(5):409-14.
62. Renner P, Roger T, Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor: gene polymorphisms and susceptibility to inflammatory diseases. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):513-9.
63. Kim BS, Pallua N, Bernhagen J et al. The macrophage migration inhibitory factor protein superfamily in obesity and wound repair. *Exp Mol Med* 2015 May 1

64. Kleemann R, Bucala R. Macrophage Migration Inhibitory Factor: Critical Role in Obesity, Insulin Resistance, and Associated Comorbidities. *Mediators Inflamm* 2010;2010:610479.
65. Shimizu T. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the skin. *J Dermatol Sci* 2005;37(2):65-73.
66. Steinhoff M, Meinhardt A, Steinhoff A et al. Evidence for a role of macrophage migration inhibitory factor in psoriatic skin disease. *Br J Dermatol* 1999;141(6):1061-6.
67. Shimizu T, Nishihira J, Mizue Y et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) serum levels associated with extended psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001;116:989–90.
68. Donn RP, Plant D, Jury F et al. Macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism is associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;123(3):484-87.
69. Wu J, Chen F, Zhang X et al. Association of MIF promoter polymorphisms with psoriasis in a Han population in northeastern China. *J Dermatol Sci* 2009;53(3):212-5.
70. Eugene MF, Nall ML. The Natural History of Psoriasis. *Dermatologica* 1974;148:1–18.
71. Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol* 1981;61:344–46.
72. Falk ES, Vandbakk Y. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venereol* 1993;182:6–9.
73. Chularojanamontri L, Kulthanan K, Suthipinittharm P et al. Clinical differences between early- and late-onset psoriasis in Thai patients. *Int J Dermatol* 2015;54(3):290-4.
74. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiology study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:867–73.
75. Stuart PE, Malick F, Nair RP et al. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res* 2002; 294:207–13.
76. Guinot C, Latreille J, Perrussel M, et al. Psoriasis: characterization of six different clinical phenotypes. *Exp Dermatol* 2009;18:712–19.

77. Kwon HK, Kwon IH, Youn JI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol* 2012; 51: 53–8.
78. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N et al. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(1):36-40.
79. Klaassen KM, de van Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1690–5.
80. Bardazzi F, Antonucci VA, Tengattini V et al. A 36-week retrospective open trial comparing the efficacy of biological therapies in nail psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:1065–70.
81. Radtke MA, Langenbruch AK, Schafer I et al. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient Relat Outcome Meas* 2011;2:1–6.
82. Tekin NS, Koca R, Altinyazar HC et al. Zonguldak Bölgesindeki psoriazis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15:141-6.
83. Kalaycıyan A, Kotogyan A. Psoriasis, enteropathy and antigliadin antibodies. *Br J Dermatol* 2006;154(4):778-9.
84. Carubbi F, Chimenti MS, Blasetti G et al. Association of psoriasis and/or psoriatic arthritis with autoimmune diseases: the experience of two Italian integrated Dermatology/Rheumatology outpatient clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Apr 16.
85. Çelik R, Derviş E, Balaban D. Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği. *TURKDERM* 2010;44(4): 204-208.
86. Türkiye’de Hipertansiyon Görülme Sıklığı (2012). Erişim tarihi: 07.05.2015. <http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/dunyasagligunu/10.pdf>
87. Arıcı M, Altun B, Erdem Y (2012).Türk Hipertansiyon Prevelans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Erişim tarihi: 05.05.2015 <http://www.turkhipertansiyon.org>
88. Aydın Y, Besir FH, Erkan ME et al. Spectrum and prevalence of nodular thyroid diseases detected by ultrasonography in the Western Black Sea region of Turkey. *Med Ultrason* 2014;16(2):100-6.

89. Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ et al. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):599-605.
90. Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC et al. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol* 2014;53(11):518-25.
91. Erel C, Uğurlu M, Aydınli F et al.(2004). "Sağlıklı beslenme, kalbimizi koruyalım" projesi araştırma raporu. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Gıda Güvenliği Daire Başkanlığı Toplum Beslenmesi Şubesi. Erişim tarihi: 05.05.2015
92. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):61-7.
93. Wolk K, Mallbris L, Larsson P et al. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009;89(5):492-7.
94. Zhan Y, Wang YP, Li C et al. Association between single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor-rs1007888 and the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013;48(5):326-9.
95. Aslani S, Hossein-nezhad A, Maghbooli Z et al. Genetic variation in macrophage migration inhibitory factor associated with gestational diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011;43(8):557-61.
96. Tereshchenko IP, Petrakova J, Mrazek F et al. The macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene polymorphism in Czech and Russian patients with myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2009;402(1-2):199-202.
97. Herder C, Klopp N, Baumert J et al. Effect of macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene variants and MIF serum concentrations on the risk of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984-2002. *Diabetologia* 2008;51(2):276-84.
98. Kim BS, Pallua N, Bernhagen J et al. The macrophage migration inhibitory factor protein superfamily in obesity and wound repair. *Exp Mol Med* 2015;47:161.
99. Panstruga R, Baumgarten K, Bernhagen J. Phylogeny and evolution of plant macrophage migration inhibitory factor/D-dopachrome tautomerase-like proteins. *BMC Evol Biol* 2015;15:64.



100. Morales-Zambrano R, Bautista-Herrera LA, Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promoter polymorphisms (-794 CATT5-8 and -173 G>C): association with MIF and TNF $\alpha$  in psoriatic arthritis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(9):2605-14.
101. De la Cruz-Mosso U, Bucala R, Palafox-Sánchez CA. Macrophage migration inhibitory factor: association of -794 CATT5-8 and -173 G>C polymorphisms with TNF- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2014;75(5):433-9.
102. Karakaya B, van Moorsel CH, van der Helm-van Mil AH, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) -173 polymorphism is associated with clinical erythema nodosum in Löfgren's syndrome. *Cytokine* 2014;69(2):272-6.
103. Eder L, Chandran V, Ueng J et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*.2010;49(7):1367-73.
104. Coban N, Onat A, Yildirim O et al. Oxidative stress-mediated (sex-specific) loss of protection against type-2 diabetes by macrophage migration inhibitory factor (MIF)-173G/C polymorphism. *Clin Chim Acta* 2015;438:1-6.