



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN VARYANTLARININ  
PSORİASİS HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan  
Dr. İsmail BENLİ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Doktora Tezi

Danışman  
Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN

TOKAT – 2015



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

## **GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN VARYANTLARININ PSORİASİS HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan  
Dr. İsmail BENLİ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Doktora Tezi

Danışman  
Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN

Jüri Üyeleri  
Prof. Dr. Hüseyin ÖZYURT  
Yrd. Doç. Dr. Havva Yıldız SEÇKİN  
Yrd. Doç. Dr. Osman ŞALIŞ  
Yrd. Doç. Dr. Ali OKUYUCU

TOKAT – 2015

## GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN VARYAN TLARININ PSORİASİS HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 15 / 09 / 2015

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan: Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN .....

Üye : Prof. Dr. Hüseyin ÖZYURT .....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Havva Yıldız SEÇKİN .....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Osman ŞALIŞ .....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ali OKUYUCU .....

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun 13.08.2015 tarih ve 19/01 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü: Doç. Dr. Hacı Ömer ATEŞ

Mühür  
İmza

T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

15.09.2015

Dr. İsmail BENLİ

## TEŞEKKÜR

Bu tezin ön hazırlık aşamasından sonuçlanmasına kadar geçen uzun süreçte her türlü desteğiyle yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN olmak üzere Prof. Dr. Hüseyin ÖZYURT, Doç. Dr. Köksal DEVECİ, Yrd. Doç. Dr. Ali AKBAŞ, Yrd. Doç. Dr. İlknur BÜTÜN, Yrd. Doç. Dr. Cansel ÖZMEN, Yrd. Doç. Dr. Havva Yıldız SEÇKİN, Öğr. Gör. Dr. Leyla AYDOĞAN, Uzm. Dr. Mehmet ŞAHİN, Uzm. Dr. Ahmet Burak GÜRPINAR, son olarak annem, kardeşim ve hayat arkadaşşıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması 2014/91 proje numarasıyla Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Dr. İsmail BENLİ

Eylül 2015

## ÖZET

### GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN VARYANTLARININ PSORİASİS HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Psoriasis immün yanıt sonucu gelişen kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Glukokortikoidler (GC) normal metabolizma işleyişi için gerekli olmasının yanı sıra, güçlü anti-inflamatuvar özelliklerinden dolayı psoriasis dahil bir çok inflamatuvar hastalıkta kullanılmaktadır. GC'ler etkilerini glukokortikoid reseptörleri (GR) aracılığı ile gösterirler. GR genindeki (NR3C1) genetik varyasyonlar GR'lerin GC'lere ve DNA'ya bağlanma yeteneğini etkilediği gibi GR ekspresyonunu da etkileyerek GC duyarlılığını değiştirebilirler. Bu değişim GC direncine veya GC hipersensitivitesine neden olabilmektedir. Bu çalışmada GR genindeki SNP'lerin (Tth111I, N363S, BclI, rs33388 ve GR-9 $\beta$ ) psoriasis hastalarında inflamasyon belirteçleri (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) ve hastalık şiddeti (PASI) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Psoriasis tanısı konmuş 101 birey çalışmamızın hasta grubunu, sağlıklı 83 birey ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. NR3C1 varyantlarının genotiplemesi Real-Time PCR yöntemiyle tespit edilmiştir. Serum CRP seviyesi immünonefelometrik yöntemle, serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri ise ELISA yöntemiyle belirlenmiştir.

Serum TNF- $\alpha$  seviyesi Tth111I CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipi ve T alleli taşıyanlarda (CT+TT) artmaktadır. Serum IL-6 seviyesi ise hem CT ve TT genotipinde hem de T alleli taşıyanlarda artmıştır. Bununla birlikte serum TNF- $\alpha$  seviyesi GR-9 $\beta$  AA genotipi ile karşılaştırıldığında GG genotipinde, serum IL-6 seviyesi ise AG genotipi ve G alleli taşıyanlarda (AG+GG) istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Ayrıca serum TNF- $\alpha$  ve serum IL-6 seviyeleri Tth111I ve GR-9 $\beta$  birlikte taşımayanlar ile karşılaştırıldığında bu polimorfizmleri beraber taşıyanlarda artmıştır.

Sonuç olarak; GC direnciyle ilişkili olduğu bilinen Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmleri, psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  ve IL-6 pro-inflamatuvar sitokinlerinin serum seviyelerini artırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Psoriasis, Glukokortikoid, NR3C1, TNF- $\alpha$ , IL-6

## ABSTRACT

### EVALUATION OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE VARIANTS IN PSORIASIS PATIENTS

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of skin which emerges as a result of immun response. Glucocorticoids (GC) are essential for the human metabolism and are also used to treat inflammatory diseases including psoriasis due to their anti-inflammatory effects. GC effects are mediated by the glucocorticoid receptors (GR). Genetic variants in GR gene (NR3C1) may affect the ability of binding of GR to GC and DNA. It may also affect the GR expression and change the sensitivity to GC. This variance may lead to GC resistance or GC hypersensitivity. Our aim was to investigate the effects of SNPs (Tth111I, N363S, BclI, rs33388 and GR-9 $\beta$ ) in GR gene on the inflammation markers (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) and the disease severity (PASI) in psoriasis patients.

Patient group includes 101 individuals diagnosed with psoriasis and healthy 83 people forms the control group. Genotypes of NR3C1 variants were detected by Real-Time PCR. Serum CRP levels were measured with immunonephelometric method, serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were determined by ELISA.

Serum TNF- $\alpha$  levels were higher in the individuals with TT genotype ve T allele (CT+TT) then the ones with Tth111I CC genotype. Serum IL-6 levels were elevated in both CT and TT genotypes and T alleles. Besides this, serum TNF- $\alpha$  levels were increased significantly in GG genotype when compared with the GR-9 $\beta$  AA genotype. Serum IL-6 levels were increased significantly in G alleles (AG+GG). Moreover, serum TNF- $\alpha$  and serum IL-6 levels were increased in the ones having both Tth111I and GR-9 $\beta$  polymorphisms.

As a result; Tth111I and GR-9 $\beta$  GC polymorphisms, which are known to be related with GC resistance, elevates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in psoriasis patients.

**Key words:** Psoriasis, Glucocorticoid, NR3C1, TNF- $\alpha$ , IL-6

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ETİK SÖZLEŞME</b>	i
<b>TEŞEKKÜR</b>	ii
<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	vii
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	viii
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. İLGİLİ ARAŞTIRMALAR</b>	4
2.1. Psoriasis	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4. Patogenez	6
2.2. Glikokortikoid reseptör	9
2.2.1. Glikokortikoid reseptör yapısı ve etki mekanizması	10
2.2.2. Glikokortikoid reseptör izoformları	12
2.3. Glikokortikoid reseptörleri ve inflamasyon	17
2.4. Glikokortikoid reseptör gen (NR3C1) polimorfizmleri	19
<b>3. YÖNTEM</b>	21
3.1. Çalışma popülasyonu	21
3.2. Klinik skorlama (PASI)	21
3.3. Biyokimyasal Analiz	22
3.4. Genotipleme	23
3.5. İstatistiksel Analiz	24
<b>4. BULGULAR</b>	26
4.1. Klinik ve demografik özellikler	26
4.2. Genotip ve allel frekansları	27



	<b><u>Sayfa</u></b>
4.3. Tth111I genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi	29
4.4. N363S genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi	32
4.5. BclII genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi	35
4.6. Rs33388 genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi	38
4.7. GR-9 $\beta$ genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi	41
4.8. Tth111I ve GR-9 $\beta$ genotiplerinin birlikte hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi	44
4.9. Klinik parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri	47
<b>5. TARTIŞMA</b>	48
<b>KAYNAKLAR</b>	55
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	64

**TABLolar LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 4.1.</b> Psoriasis ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri	26
<b>Tablo 4.2.</b> Genotip ve allel frekansları	28
<b>Tablo 4.3.</b> Tth111I genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	31
<b>Tablo 4.4.</b> N363S genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	34
<b>Tablo 4.5.</b> BcII genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	37
<b>Tablo 4.6.</b> Rs33388 genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	40
<b>Tablo 4.7.</b> GR-9 $\beta$ genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	43
<b>Tablo 4.8.</b> Tth111I ve GR-9 $\beta$ genotiplerinin birlikte PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	46
<b>Tablo 4.9.</b> Klinik parametreler arasında korelasyon ilişkileri	47

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 2.1.</b> Psoriasis patogenezi	8
<b>Şekil 2.2.</b> GR etki mekanizmaları	12
<b>Şekil 2.3.</b> Alternatif splicing sonucu oluşan GR izoformları	15
<b>Şekil 2.4.</b> Alternatif translasyon sonucu oluşan GR izoformları	15
<b>Şekil 2.5.</b> GR'ler üzerindeki post-translasyonel modifikasyonlar	17
<b>Şekil 4.1.</b> Psoriasis ve kontrol grubunda TNF- $\alpha$ seviyelerinin karşılaştırılması	27
<b>Şekil 4.2.</b> Psoriasis ve kontrol grubunda IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması	27
<b>Şekil 4.3.</b> Tth111I genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	30
<b>Şekil 4.4.</b> N363S genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	33
<b>Şekil 4.5.</b> BclI genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	36
<b>Şekil 4.6.</b> Rs33388 genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	39
<b>Şekil 4.7.</b> GR-9 $\beta$ genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	42
<b>Şekil 4.8.</b> Tth111I ve GR-9 $\beta$ genotiplerinin birlikte PASI, CRP, TNF- $\alpha$ ve IL-6 seviyelerine etkisi	45

**KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ**

- AP-1 : Activator protein-1  
ACTH : Adrenokortikotropik hormon  
ACE : Anjiotensin dönüştürü enzim  
CREB1 : cAMP responsive element binding protein 1  
JNK : C-Jun N terminal kinaz  
CRH : Corticotropin-releasing hormone  
CRP : C-reaktif protein  
CDK : Cyclin-dependent kinase  
dk. : Dakika  
DNA : Deoxyribonucleic acid  
DEX : Dexametazon  
ELISA : Enzyme-Linked immunosorbent Assay  
EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit  
GC : Glukokortikoid  
GR : Glukokortikoid reseptör  
GSK-3 : Glycogen synthase kinase 3  
GRIP : GR interacting protein  
HDAC : Histone deacetylases  
HRP : Horseradish peroxidase  
HIV : Human immunodeficiency virus  
HLA : Human leukocyte antigen  
HPV : Human papillomavirus  
ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule 1  
IRF : Interferon regulatory factor  
IL : Interleukin  
 $\mu$ l : Mikrolitre  
mM : Milimolar  
MAPK : Mitogen-activated protein kinases  
ng : Nanogram  
nm : Nanometre

- NF- $\kappa$ B : Nuclear factor kappa b
- NR3C1 : Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1
- PCR : Polymerase chain reaction
- pTEFb : Positive transcription elongation factor
- PTM : Post-translasyonel modifikasyon
- PASI : Psoriasis Area and Severity Index
- PSORS : Psoriasis susceptibility region
- sn. : Saniye
- $^{\circ}$ C : Santigrat derece
- COX2 : Siklooksijenaz 2
- SNP : Single nucleotide polymorphism
- SUMO : Small ubiquitin-related modifier
- SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
- TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha

## 1. GİRİŞ

Psoriasis immün yanıt sonucu gelişen kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır (Parisi, Symmons, Griffiths, & Ashcroft, 2013). Anormal keratinosit proliferasyonu, vasküler hiperplazi ve T lenfositlerin dermis ve epidermise infiltrasyonu ile karakterizedir (Lowes, Bowcock, & Krueger, 2007). Psoriasis prevalansı dünya genelinde farklı toplumlarda %1'den %12'ye kadar değişmektedir (Chandran & Raychaudhuri, 2010). Psoriasis patogenezini açıklamak için çeşitli hipotezler kurulmuştur. Geçmişte keratinositlerin artmış turnoverinin hastalığa sebep olduğu düşünülse de günümüzde T lenfositlerin hastalığın patogenezinde asıl rolü oynadığı ifade edilmektedir (Mattozzi vd., 2013).

Glukokortikoidler (GC) normal metabolizma işleyişindeki rolleri ve tedavi edici özelliklerinden dolayı insan fizyolojisi için önemlidir. GC'lerin insan vücudundaki hemen hemen bütün dokular üzerinde etkisi vardır (Bray & Cotton, 2003). Kortizol çok önemli bir endojen GC hormonudur ve normal biyolojik yollar için gereklidir. Çeşitli kardiyovasküler, metabolik, immünolojik fonksiyonları ve hemostazı düzenleme veya desteklemekle beraber immünsüpresif rolü de bulunmaktadır (Bazsó vd., 2015). Bunun yanında eksojen GC'ler güçlü anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı psoriasis, astım, romatoid artrit gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda sıklıkla kullanılan ilaçlardır (Hardy, Raza, & Cooper, 2012; Oakley & Cidlowski, 2013). Ancak GC'lerin yan etkileri ve hastaların GC'lere verdiği cevaplarda önemli farklılıklar söz konusudur (Yang, Ray, & Matthews, 2012).

GC'ler etkilerini glukokortikoid reseptörler (GR) aracılığı ile gösterirler. GR proteinini kodlayan NR3C1 (Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 1)

genindeki genetik varyasyonlar GR'lerin GC'lere ve DNA'ya bağlanma yeteneğini etkileyebildiği gibi GR ekspresyonunu da etkileyerek GC duyarlılığını değiştirebilirler. Bu değişim GC direncine veya GC hipersensitivitesine neden olabilmektedir (Koper, van Rossum, & van den Akker, 2014; Panek vd., 2015; van Rossum & van den Akker, 2010).

GC'ler lenfosit, eozinofil ve monosit sayısını azaltarak, lökotrien salınımını ve IgE bağımlı histamini engelleyerek, pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini ve salınımını (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF $\alpha$ , GM-CSF gibi) durdurarak, lipokortin aracılığıyla fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe edip araşidonik asit metabolizmasının inflamatuvar ürünleri olan eikozanoidlerin (lökotrienler ve prostaglandinler) sentezini durdurarak anti-inflamatuvar etkilerini gösterirler (Panek vd., 2015).

Sitokinler hücrelerin büyüme, fonksiyon ve farklılaşmasını düzenlenmesinde rol alan küçük ve biyolojik olarak oldukça aktif proteinlerdir. Bunun yanında immün cevabın ve inflamasyonun yönlendirilmesinde çok önemli görevler üstlenmektedirler (Arıcan, Aral, Sasmaz, & Cıragil, 2005). Pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın psoriasis hastalarında belirgin olarak arttığı bilinmektedir. TNF- $\alpha$  birçok hücrenin proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasını etkilemektedir. Ayrıca IL-1, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ve E-selektin, ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin sentezini uyarmaktadır. IL-6 dermis ve epidermis hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında rol almakta ve T hücrelerinin epidermise göç etmesini direkt olarak uyarmaktadır. Sistemik inflamasyonun hassas bir belirteci olan CRP (C-reaktif protein) karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi CRP de psoriasis hastalarında artmaktadır (Dowlathshahi, van der Voort, Arends, & Nijsten, 2013).

NR3C1’de gözlenen tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) reseptörün transkript miktarını, liganda karşı ilgisini, nükleer translokasyonunu ve transkripsiyon faktörleriyle ilişkisini etkileyerek GR’lerin GC’lere karşı duyarlılığını değiştirebilmektedir. Bunun sonucu olarak GC’lere aşırı duyarlılık veya direnç gelişebilmektedir (Koper vd., 2014). Daha önce yapılan çalışmalarda NR3C1 SNP’lerinin GC duyarlılığı ile ilişkisi araştırılmıştır. N363S, BclI ve rs33388 SNP’lerinin GC duyarlılığını artırdığı, Tth111I ve GR-9 $\beta$ ’nın ise GC direncine neden olduğu gösterilmiştir (Derijk vd., 2001; Huizenga vd., 1998; Koper vd., 2014; Stevens vd., 2004; van Oosten vd., 2010; van Rossum & Lamberts, 2004; van Rossum vd., 2003; Zalewski, Wasilewska, Zoch-Zwierz, & Chyczewski, 2008).

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen bilgiler göz önüne alınarak GR geninde gözlenen SNP’lerin (Tth111I, N363S, BclI, rs33388 ve GR-9 $\beta$ ) psoriasis hastalarında inflamasyon belirteçleri (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) ve hastalık şiddeti (PASI) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

### 2.1. Psoriasis

#### 2.1.1. Tanım

Psoriasis genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin neden olduğu kronik inflamatuvar seyirli, T hücre aracılı otoimmün bir deri hastalığıdır. Dünya popülasyonunun %1-3'ünü etkilemektedir (Jabbari, Johnson-Huang, & Krueger, 2011). Psoriasis patogenezi açıklamaya yönelik önemli gelişmeler olmasına rağmen hastalığın patojenik mekanizması günümüzde tam olarak bilinmemektedir (Kalkan vd., 2014).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis yaygın bir hastalıktır. Çocuklarda daha az görülmeyle birlikte yetişkinlerde görülme oranı daha sıktır. Psoriasis patogenezi genetik ve çevresel faktörlerin rol oynamasından dolayı hastalığın yaygınlığı dünyanın çeşitli bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda ekvatora yakın ülkelerde (Mısır, Tayvan) daha az sıklıkta psoriasis oranı gözlenirken, ekvatorдан uzaklaştıkça (Avrupa, Avustralya) artmaktadır. Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda psoriasis prevalansı İngiltere'de %2.2, Danimarka'da %3.73, Norveç'te %4.82, İtalya'da %3.1, Fransa'da %5.2 olarak bulunmuştur. Avustralya'da yapılan çalışmalarda psoriasis prevalansı %2.3 ve %6.6 olarak bildirilmiştir. ABD'de beyaz ırkta psoriasis prevalansı %3.6 iken afro-

amerikanlarda %1.9'dur (Parisi vd., 2013; Rachakonda, Schupp, & Armstrong, 2014). Türkiye'de psoriasis prevalansı %1.3'tür (Kundakci, Türsen, Babiker, & Gürgey, 2002).

### 2.1.3. Etiyoloji

Psoriasis risk faktörleri arasında travma, bazı ilaçlar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, sigara, bazı insan lökosit antijenleri (HLA), alkol, genetik yatkınlık gibi bir çok faktör sayılmaktadır.

Ailesel yakınlık olan bireylerde psoriasis oranı yüksektir. Monozigotik ikizlerde %65-72, dizigotik ikizlerde ise %15-30 oranında psoriasis gözlenmesi hastalığın kalıtsal yönünü göstermektedir (Chandra, Ray, Senapati, & Chatterjee, 2015). İmmün sistem regülasyonunda önemli görevleri olan HLA antijenlerini kodlayan genler ile psoriasis arasında ilişki bilinmektedir. Bu antijenlere örnek olarak HLA-B13, -B17, -B39, -B57, -Cw7, -DR14 ve özellikle -Cw6 verilebilir (Elder vd., 1994). Erken yaşta başlayan psoriasisde HLA-Cw6 pozitifliği yüksek orandadır (Gudjonsson & Elder, 2007). HLA antijenlerinin yanında insan genomunda psoriasis için risk oluşturan ve psoriasis yatkınlık bölgeleri (psoriasis susceptibility region, PSORS) olarak adlandırılan lokuslar (PSORS1-9) tespit edilmiştir (Liu, Krueger, & Bowcock, 2007). Bu lokuslardan özellikle PSORS1 psoriasisde %35-50 oranında gözlenmektedir. HLA-Cw6 geni PSORS1 lokusunun bir parçasıdır (Chandra vd., 2015). IL-10, IL-12B, IL-23R, IL-13 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri kodlayan genlerde gözlenen polimorfizmlerin psoriasis ile ilişkisi gösterilmiştir (Baliwag, Barnes, & Johnston, 2015; Lee, Choi, Ji, & Song, 2012).

Genetik faktörler dışında birçok çevresel faktör psoriasis patogenezinde rol oynamaktadır. Fiziksel travma, psikolojik stres, güneş yanığı, ameliyat, ilaçlar ve enfeksiyonlar genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde psoriasis tetikleyebilmektedir.

Bu faktörler ayrıca hastalığı daha da kötüleştirebilir ya da şiddetli nüksetmesine neden olabilirler.  $\beta$ -blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anti-maleryaller ve lityum psoriasis tetikleyici olabilirler. Bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlar da psoriasis etiolojisinde yer almaktadır. Özellikle  $\beta$ -hemolitik streptokok infeksiyonlarda bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi hareket ederek T hücreleri, makrofajları, Langerhans hücrelerini ve keratinositleri aktifleştirerek psoriasis tetikleyebilirler. HIV ve HPV virüslerinin neden olduğu viral infeksiyonlar da psoriasisde bildirilmiştir (Kormeili, Lowe, & Yamauchi, 2004). Alkol, sigara tüketiminin de psoriasis patogenezinde etkisinin olduğu iddia edilmektedir (Higgins, 2000).

#### **2.1.4. Patogenez**

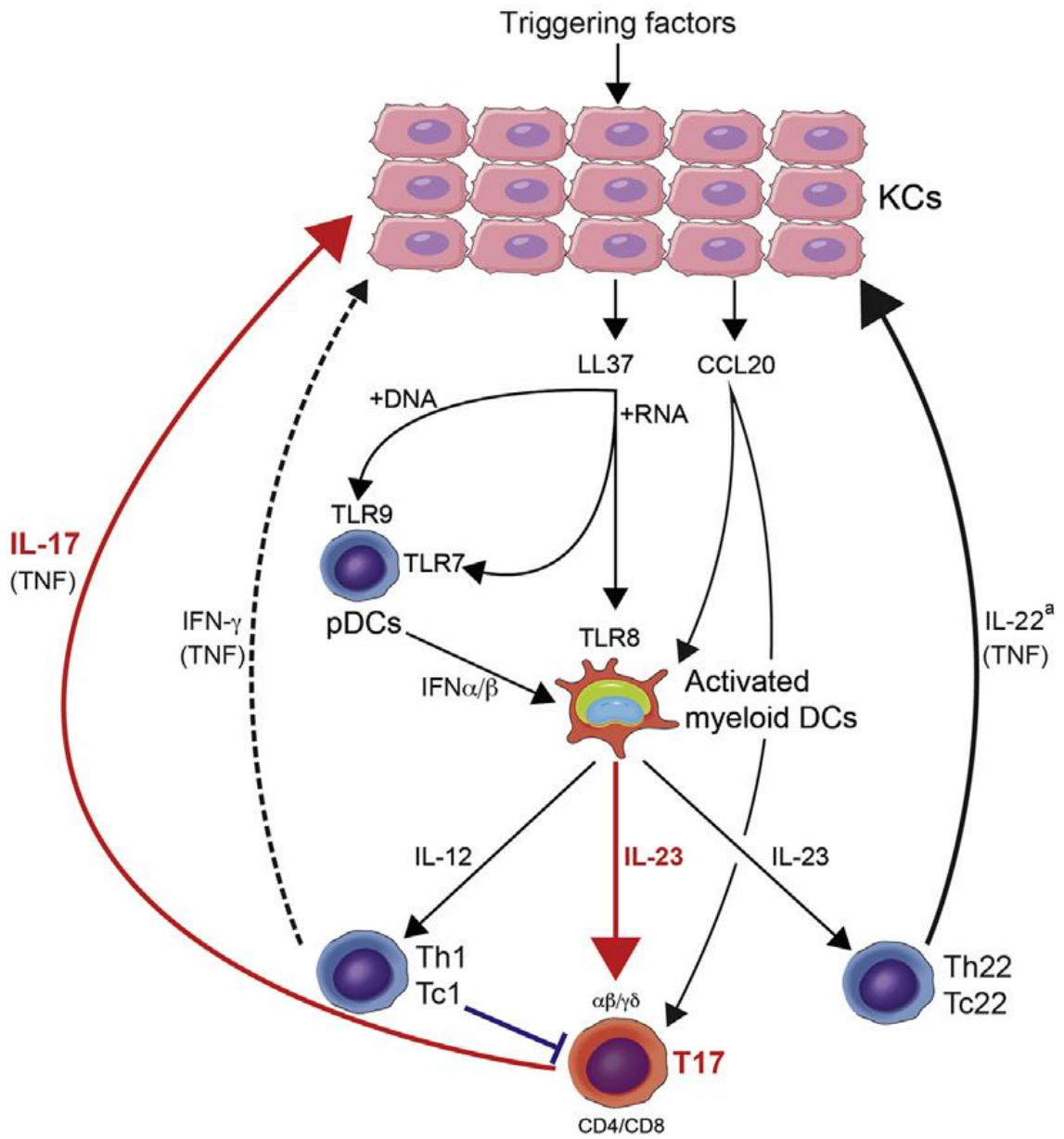
Psoriasisin epidermal kaynaklı doğal (innate) ve edinsel (adaptive) immünojenler tarafından T hücrelerinin ( $CD4^+$  ve  $CD8^+$  lenfositler) sürekli uyarılması sonucu oluşan bir kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Non-lezyonel derideki hücre kompozisyonu psoriatik lezyonlu deriye göre az miktarda olgunlaşmamış Langerhans hücresi, az miktarda myeloid dendritik hücre (DC), az miktarda yardımcı T hücre (T helper, Th,  $CD4^+$ ) ve nadiren sitotoksik T hücre (T cytotoxic, Tc,  $CD8^+$ ) lenfosit içermektedir. Psoriatik lezyonel deri ise fazla miktarda olgun DC, myeloid DC, plazmasitoid DC, natural killer (NK), nötrofil, makrofaj,  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  hücresi içermektedir (Lima & Lima, 2011).

Psoriasis travma, infeksiyon, ilaçlar gibi bir çok faktör tetikleyebilir. Keratinositler farklı tehlikeli sinyallere cevap vererek doğal ve edinsel immün sistemi yönetirler. Keratinositler bu tehlikeli sinyaller sonucu LL-37, defensin ve S100 gibi

antimikrobiyal peptidleri üretirler. Bunun yanında epidermal yaralanma keratinositlerin yüksek miktarda CCL20 kemokinini fazla miktarda üretmesine neden olmaktadır. Deri infeksiyonu da deride TNF miktarını artırarak CCL20 kimokin üretimini uyarmaktadır. Tetikleyicilerin etkisiyle uyarılan LL-37 ve CCL20 artışı Toll-like reseptörler (TLR) aracılığı ile myeloid DC'leri aktifleştirirler (Jablonska & Majewski, 2001). Derideki aktif myeloid DC alt grupları IL-12 ve IL-23 üreterek T hücrelerin aktivasyonunu ve farklılaşmasını destekler. Myeloid DC'ler tarafından aktifleştirilen Th1, Th17, Th22 yardımcı T hücre alt grupları ve Tc1, Tc17, Tc22 sitotoksik T hücre alt grupları çok miktarda interferon gama (IFN- $\gamma$ ), IL-17, IL-22 ve TNF- $\alpha$  sitokinlerini üretirler. Keratinositler bu sitokinlere cevap olarak hücre proliferasyonunu artırmanın yanında, kemokinler, sitokinler ve antimikrobiyal peptidler gibi inflamatuvar ürünlerin mRNA ekspresyonunu da artırır. Genel olarak uyarılmış keratinosit ürünlerinin derideki immün hücreler (DC, T hücre ve nötrofil) üzerinde feedback etkisi vardır. Bu nedenle kronik T hücre aktivasyonu sürekli olarak devam etmektedir (Lowe, Suárez-Fariñas, & Krueger, 2014).

Psoriasis transkriptom analizlerinde keratinosit hücrelerindeki IL-17 artışı ve anti-IL-17 tedavilerindeki başarılar IL-17'nin psoriatik fenotip şekillenmesinde anahtar bir rol oynadığını düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan bir araştırmada IL-17'nin TNF- $\alpha$  ile beraber psoriasisde gen ekspresyonunu daha fazla değiştirdiği bulunmuştur (Chiricozzi vd., 2011). Bu durum gen ekspresyonu NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa b) aracılığıyla düzenleyen TNF- $\alpha$  gibi IL-17'nin NF- $\kappa$ B'yi aktifleştirebileceğini göstermektedir. IL-17 psoriasis lezyonlarında IL-19 ve IL-36 $\gamma$ 'yı indükleyerek keratinositlerin proliferatif cevabına neden olmaktadır (Jablonska & Majewski, 2001; Lowe vd., 2014). Ayrıca IL-17, IFN- $\gamma$  ile etkileşime girerek keratinositlerin IL-6 ve IL-

8 gibi pro-inflamatuvar sitokinler üretmesini ve T hücrelerinin deriye akın etmesini neden olmaktadır. IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  gibi uyarıcı sitokinlerin ve T hücrelerin keratinositler arasında bulunması plazma membranının hasarına neden olması epidermisin hiperproliferasyona neden olan mekanizmalarla sonuçlanır (Lima & Lima, 2011).



Şekil 2.1. Psoriasis patogenezi (Jablonska & Majewski, 2001)

## 2.2. Glikokortikoid reseptör

GC'ler strese cevap olarak adrenal bezlerden salgılanan steroid hormonlardır. Hipotalamus, strese maruz kalma durumunda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılamak üzere uyarılır. CRH ise ön pitüiter bezin adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılamasını uyarır. Sonra ACTH, adrenal korteksi GC salgılaması için indükler. GC'ler dokuya özel çeşitli etkiler gösterirler. Bu nedenle GC dengesinin bozulması ciddi kardiyovasküler, metabolik ve immünolojik komplikasyonlar gibi patolojik durumlarla sonuçlanmaktadır (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015). Dolaşımda GC'lerin çoğu kortikosteroid-bağlayıcı globuline bağlı olarak bulunur. Az miktarda ise albümine bağlıdır. Dolaşımdaki GC seviyesi CRH ve ACTH üzerine negatif feedback ile düzenlenmektedir. Lipofilik özelliklerinden dolayı serbest GC'ler kolayca hücre membranını geçerek etkilerini gösterebilirler. Hücre içinde GC düzenlenmesi 11- $\beta$  hidroksisteroid dehidrojenaz (11- $\beta$ HSD) tip 1 ve tip 2 enzimleri ile biyolojik olarak aktif ve pasif formlarına dönüştürülerek yapılmaktadır (Dejager, Vandevyver, Petta, & Libert, 2014). İnsanda fizyolojik olarak aktif olan GC kortizol hormonudur. Kortizol hormonu karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının düzenlenmesinde olduğu kadar immünsüpresyonda da rol almaktadır. GC'ler ilk olarak romatoid artrit tedavisinde başarılı şekilde kullanılmasıyla diğer inflamatuvar hastalıklarda kullanımı genişleyerek devam etmiştir (Hardy vd., 2012).

GC'ler biyoaktif aminler ve lipit mesajcılar salarak, vasküler adhezyon ve geçirgenliği değiştirerek, lökosit aktivasyonunu sağlayan pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu baskılayarak inflamatuvar cevabı inhibe etmektedirler. GC'ler makrofaj, NK, DC, nötrofil, B ve T lenfosit hücrelerinde birçok pro-inflamatuvar efektörün ekspresyonunu etkin şekilde düşürmektedir. Aynı zamanda bu

hücre tiplerinin çoğunun proliferasyonunu, hayatta kalımını ve farklılaşmasını değiştirerek edinsel immün cevabın gelişmesini şekillendirirler (Clark & Belvisi, 2012). Güçlü anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı GC'ler bugün dünyada en yaygın reçete edilen ilaçlardan biridir. Sentetik GC'ler son yarım yüzyılda astım, alerji, sepsis, romatoid artrit, ülseratif kolit, multipl skleroz gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisi için vazgeçilmez olmuştur. Ancak GC'lerin tedavideki yararlı etkileri osteoporoz, deride atrofi, diyabet, abdominal obezite, glokom, çocuklarda büyüme geriliği, hipertansiyon gibi ciddi yan etkileri sonucu sınırlı kalmaktadır. Bunlara ek olarak uzun süreli GC tedavisi alan hastalarda sıklıkla dokuya özgü GC direnci gelişmektedir (Oakley & Cidlowski, 2013).

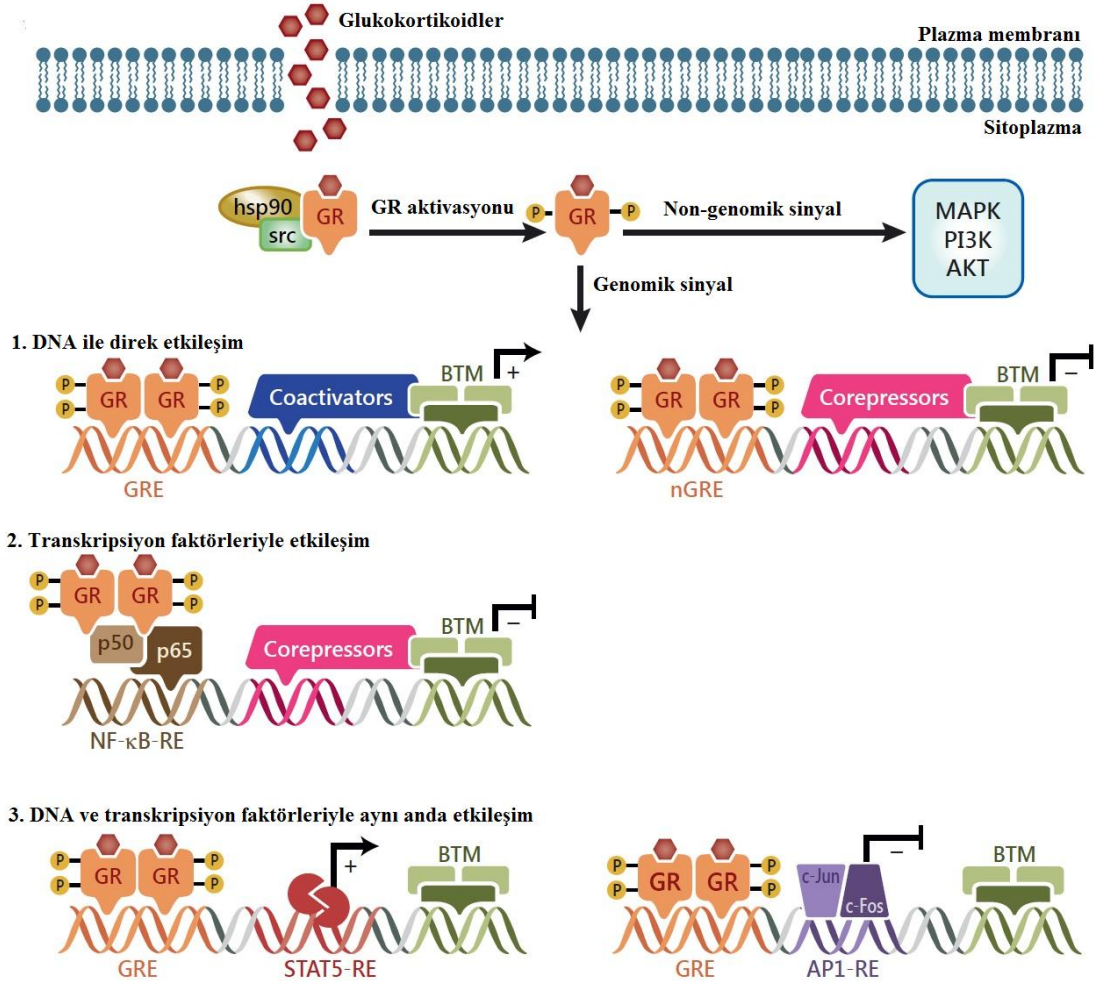
### **2.2.1. Glikokortikoid reseptör yapısı ve etki mekanizması**

GR'ler üç adet fonksiyonel bölgeden oluşmaktadır: N-terminal alan (N-terminal domain, NTD); merkezi DNA bağlayıcı alan (central DNA-binding domain, DBD); C-terminal ligand bağlayıcı alan (C-terminal ligand-binding domain, LBD). Ayrıca ilave olarak DBD ve LBD birimlerini birbirine bağlayan menteşe (hinge, H) bölgesi bulunmaktadır. Bu bölgelerinin her birinin spesifik fonksiyonları vardır. Örnek olarak NTD bölgesi koregülatör ve transkripsiyon elemanlarının bağlanmasına izin veren güçlü bir transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonuna (AF1) sahiptir. NTD bölgesi kalıntılarının büyük çoğunluğu post-translasyonel modifikasyonlara (PTM) maruz kalır. DBD bölgesi hedef gendeki DNA dizisinin tanınmasını ve bağlanmasını sağlayan iki adet çinko parmak motifi içerir. LBD bölgesi ise koregülatörler ile etkileşen ve ligand bağlayan diğer aktivasyon fonksiyon (AF2) bölgesini içermektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015; Kadmiel & Cidlowski, 2013).

Hem endojen hem de sentetik GC'ler etkilerini GR'ler aracılığıyla gösterirler. GC yokluğunda GR'ler sitoplazmada ısı şok proteinleri (HSP70, HSP90) gibi şaperon proteinlerine bağlı halde bulunurlar. GC ile GR bağlandığında, GR konformasyonel bir değişiklik geçirerek nükleusa doğru translokasyona uğrar. GR nükleusa geçtiğinde genomik mekanizmalarla (transaktivasyon veya transrepresyon) etkisini gösterir (Kadmiel & Cidlowski, 2013).

GR'ler üç farklı yol izleyerek gen ifadesini düzenlemektedirler. Birincisi; GR'lerinin direkt olarak DNA'ya bağlanarak gen ifadesini düzenlenmesidir. Bu yolda GC-GR kompleksi nükleusa hareket eder ve homodimer yapı oluşturarak glukokortikoid cevap elemanı (glucocorticoid responsive elements, GRE) olarak adlandırılan hedef genin DNA dizisine bağlanır. Oluşan kompleks koaktivator yada korepresör proteinleri bağlayarak kromatin yapısını değiştirir. Böylece RNA polimeraz II transkripsiyonunu başlatarak diğer transkripsiyon mekanizmalarına olanak sağlar ya da inhibe eder. İkincisi; DNA'ya bağlı olan transkripsiyon faktörlerine bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesidir. GR'ler AP-1 (activator protein-1) ve NF- $\kappa$ B gibi pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerine bağlanarak onların aktivitelerini baskılamaktadır. STAT gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini ise artırmaktadır. Üçüncüsü; hem GR'lerin direkt olarak DNA'ya bağlanırken aynı zamanda komşu DNA bölgesine bağlı halde bulunan transkripsiyon faktörleriyle etkileşerek gen ifadesinin düzenlenmesidir. Çalışmalar GR'lerin bu üç mekanizmayı da kullanarak inflamasyonu inhibe ettiğini göstermektedir (Oakley & Cidlowski, 2013; Rhen & Cidlowski, 2005).





Şekil 2.2. GR etki mekanizmaları (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015).

### 2.2.2. Glikokortikoid reseptör izoformları

GR'ler insanlarda 5. kromozomda (5q31-32) lokalize olan NR3C1 adı verilen tek bir genin ürünüdür. Ancak alternatif işlemler sonucu fonksiyonel olarak farklı olan birden fazla GR alt tipi oluşturulur. GR sinyalizasyonundaki çeşitlilik farklı GRE etkisi ve alternatif splicing sonucu oluşan birden fazla reseptör izoformundan ileri gelmektedir. Bunlara ek olarak fosforilasyon, asetilasyon, ubiquitinasyon ve

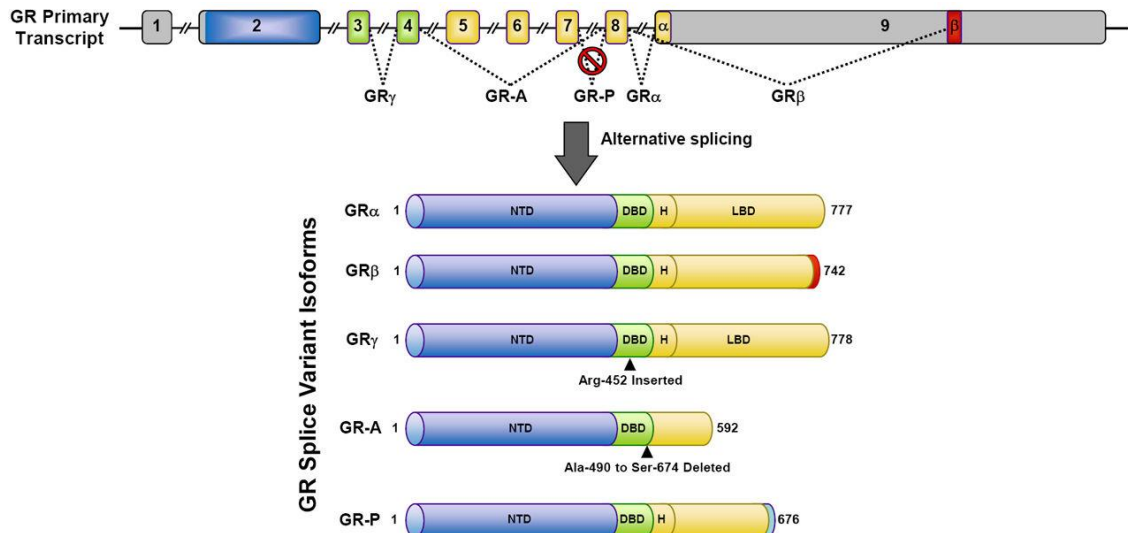
sumoylasyon gibi PTM'ler GR fonksiyonlarını değiştirmektedir (Kadmiel & Cidlowski, 2013).

İnsanda NR3C1 geni toplam dokuz ekzondan oluşmaktadır. GR proteini ekzon 2-9 tarafından kodlanmaktadır. GR'deki NTD bölgesi ekzon 2 tarafından, DBD bölgesi ekzon 3 ve 4 tarafından, H ve LBD bölgesi ise ekzon 5-9 tarafından kodlanmaktadır. GR transkriptinin u kısmında bulunan ekzon 9'daki alternatif splicing işlemi GR- $\alpha$  ve GR- $\beta$  olarak adlandırılan iki reseptör izoformunun oluşmasına neden olmaktadır (Gross, Lu, & Cidlowski, 2009; Oakley & Cidlowski, 2013). Her iki izoformun da GC'lere verdiği cevap farklıdır. GR- $\alpha$  GC'leri bağlayan ve biyolojik olarak aktif olan reseptördür ve dokulardaki ekspresyonu GR- $\beta$ 'dan daha fazladır (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015). GR- $\alpha$  777 aminoasit içerirken, GR- $\beta$  742 aminoasitten oluşmaktadır. Her iki izoformun N terminal ucundaki ilk 727 aminoasidi aynıdır. GR- $\beta$  aynı olan bu 727 aminoasite ek olarak C terminal ucunda GR- $\alpha$ 'da olmayan 15 aminoasit içerir. GR- $\alpha$  ise C terminal ucunda GR- $\beta$ 'da olmayan 50 aminoasit içermektedir. Bu durumda hem GR- $\alpha$  hem de GR- $\beta$ 'da NTD ve DBD bölgeleri benzerdir. Ancak LBD bölgeleri farklıdır. GR- $\beta$ 'nın LBD bölgesi ligand bağlayan ceplerin şekillenmesi için gerekli sarmal eğrilerden yoksundur. Bu nedenle GRE'lere bağlansa da GC'leri bağlayamadığından transkripsiyonu aktive edemez (Bhatia, Muraskas, Janusek, & Mathews, 2014). Bununla beraber GR- $\beta$  izoformu bir dominant negatif inhibitör fonksiyonu görür ve birçok GC ilişkili hedef gen üzerinde GR- $\alpha$  aktivitesini antagonize eder. GRE bağlama için yarışma, transkripsiyonel koregülatörler için yarışma ve inaktif GR- $\alpha$ /GR- $\beta$  heterodimerlerinin oluşması GR- $\beta$  aracılı antagonizmanın temelini oluşturmaktadır. GR- $\beta$ 'nın GR- $\alpha$  aktivitesini inhibe etmesi yüksek GR- $\beta$  seviyesi varlığında GC direncine neden olabilmektedir (Oakley & Cidlowski, 2013). GR- $\beta$  çoğu

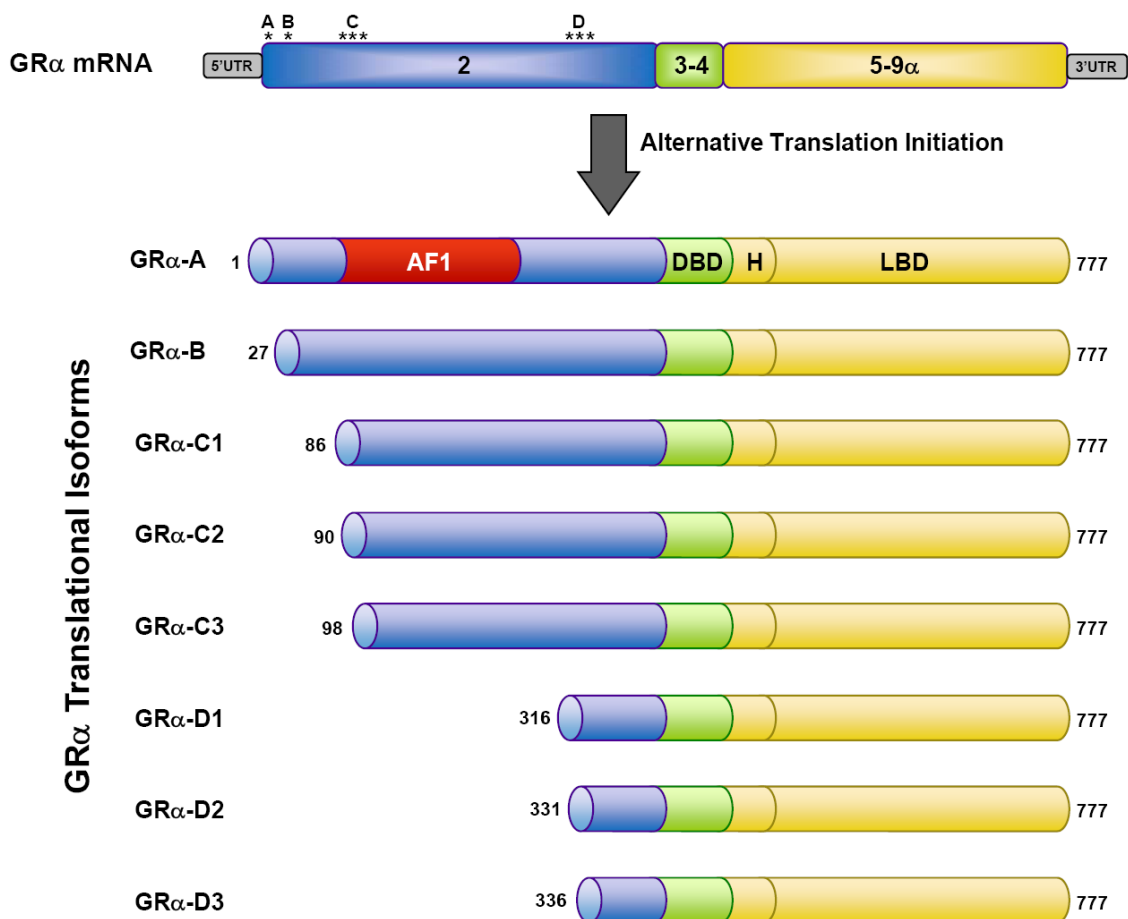
dokuda bulunmakla birlikte GR- $\alpha$  ile karşılaştırıldığında genellikle düşük seviyelerde ifade edilmektedir (Gross vd., 2009).

Alternatif splicing sonucu GR- $\beta$  izoformuna ek olarak GR- $\gamma$ , GR-A ve GR-P olarak adlandırılan üç farklı GR izoformu daha bilinmektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015). GR- $\gamma$  ekzon 3 ve 4'ü ayıran intron içindeki bir alternatif splice donörünün kullanılması sonucu oluşur. Bu izoform DBD bölgesindeki iki çinko parmak motifinin arasına tek bir arjinin kalıntısı ilavesini içermektedir. GR- $\gamma$  izoformu GR- $\alpha$ 'ya benzer şekilde geniş ölçüde ifade edilerek GC ve DNA'ya bağlanır. Ancak GC ilişkili genleri düzenleme yeteneği bozulmuştur ve GC'ler tarafından düzenlenen genler üzerindeki transkripsiyonel profili GR- $\alpha$ 'dan farklılık gösterir. GR-A izoformu LBD bölgesinin N terminal kısmını kodlayan ekzon 5-7 ve arasının silinmesiyle oluşur. GR-P izoformu ise LBD bölgesinin C terminal bölgesini kodlayan ekzon 8-9'un silinmesiyle oluşur. LBD bölgesindeki değişikliklerden dolayı GR-A ve GR-P izoformları GC bağlayamazlar (Oakley & Cidlowski, 2013). Fizyolojik rolleri tam olarak anlayamamış olsa da çalışmalar bu izoformların bazı hematolojik kanser tiplerinde GC direncine neden olabileceklerini göstermektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015).

Alternatif splicing sonucu oluşan izoformların yanında alternatif translasyon başlaması sonucu da ek GR izoformları oluşmaktadır. Alternatif translasyon başlaması ekzon 2'de sekiz adet AUG başlama kodunu bulunmasından dolayı GR mRNA transkriptinin translasyonunun bu farklı bölgelerden başlamasından kaynaklanmaktadır. Alternatif translasyon başlaması sonucu sekiz GR- $\alpha$  izoformu (GR- $\alpha$ -A, GR- $\alpha$ -B, GR- $\alpha$ -C1, GR- $\alpha$ -C2, GR- $\alpha$ -C3, GR- $\alpha$ -D1, GR- $\alpha$ -D2 ve GR- $\alpha$ -D3) ve benzer şekilde sekiz GR- $\beta$  izoformu oluşmaktadır (Kadmiel & Cidlowski, 2013; Oakley & Cidlowski, 2013).

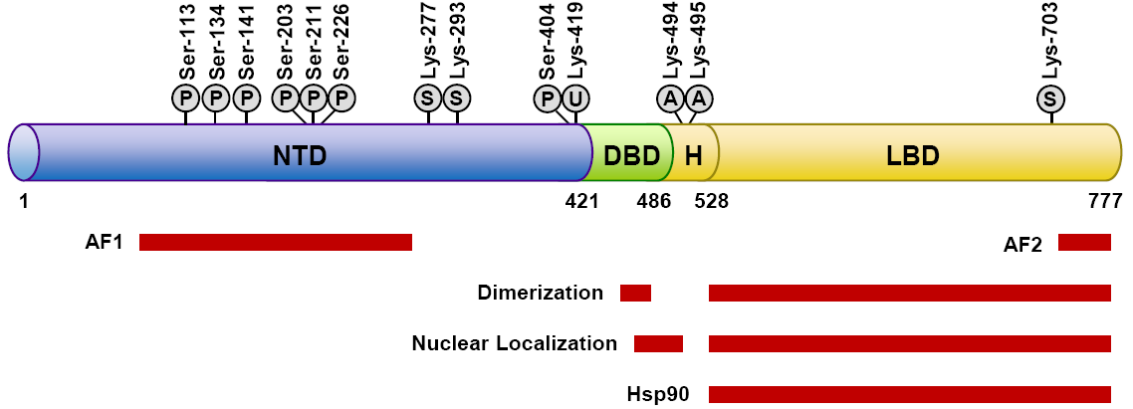


Şekil 2.3. Alternatif splicing sonucu oluşan GR izoformları (Oakley & Cidlowski, 2013).



Şekil 2.4. Alternatif translasyon sonucu oluşan GR izoformları (Oakley & Cidlowski, 2013)

PTM'ler GR aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bunlardan ilk tanımlanan ve en çok çalışılanı fosforilasyon modifikasyonudur. GR'ler NTD bölgesindeki bazı serin aminoasidi kalıntılarında (Ser-113, Ser-134, Ser-141, Ser-203, Ser-211, Ser-226 ve Ser-404) fosforillenerek kovalent modifikasyona uğramaktadırlar. Fosforilasyon işlemini MAPK (Mitogen-activated protein kinases), GSK-3 (Glycogen synthase kinase 3) ve CDK (cyclin-dependent kinase) gibi çeşitli kinaz enzimleri gerçekleştirmektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015; Oakley & Cidlowski, 2013). Çalışmalar fosforillenmenin GR aktivitesini değiştirdiğini göstermiştir. Örneğin Ser-211 kalıntısının fosforilasyonu GR'ler ile uyarılan gen transkripsiyonunu artırmaktadır (Miller vd., 2005). Bununla beraber Ser-226 kalıntısının fosforilasyonu ise GR sinyal transdüksiyonunu azaltmaktadır (Chen vd., 2008). GR'lerde gözlenen diğer bir PTM çeşidi ubiquitinasyon modifikasyonudur. Ubikitin spesifik lizin kalıntlarına bağlandığında proteinleri proteozomal yıkım için işaretleyen bir proteindir. GR'deki Lys-419 kalıntısının ubiquitinasyonunun da reseptörü proteozomal yıkıma uğratmaktadır (Wallace & Cidlowski, 2001). GR'lerde gerçekleşen diğer bir PTM çeşidi sumoylasyon modifikasyonudur. Sumoylasyon SUMO (small ubiquitin-related modifier) peptidleri aracılığıyla proteinlerin lokalizasyonu, kromatin yapısının organizasyonu, transkripsiyon ve protein stabilizasyonu gibi çeşitli hücrel fonksiyonların düzenlenmesini sağlayan bir PTM çeşididir. GR'deki spesifik lizin kalıntılarının (Lys-277, Lys-293 ve Lys-703) sumoylasyonu ile GR transkripsiyonel aktivitesi sumoylasyon gerçekleşen yere bağlı olarak artabilir veya azabilir (Oakley & Cidlowski, 2013). GR'lerde asetilasyon modifikasyonu da gerçekleşmektedir. H bölgesindeki spesifik lizin kalıntılarının (Lys-494 ve Lys-495) deasetilasyonu GR'lerin NF-κB transkripsiyonel aktivitesinin etkin olarak baskılaması için gereklidir (Ito vd., 2006).



Şekil 2.5. GR'ler üzerindeki post-translasyonel modifikasyonlar (Oakley & Cidlowski, 2013)

Özet olarak; birçok GR izoformunun bulunması ve GR'lerde çok fazla PTM çeşidinin gözlenmesi GR'lerin genomik ve genomik olmayan etkilerindeki çeşitliliğine katkıda bulunmaktadır. Bu durum tek bir reseptörün nasıl bu kadar fazla fizyolojik etkiye sahip olduğunu açıklamaktadır (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015).

### 2.3. Glikokortikoid reseptörleri ve inflamasyon

GC'lerin anti-inflamatuvar etkisi keşfedildikten sonra inflamatuvar hastalıkların tedavisinde oldukça sık kullanılmaya başlanılmıştır. GC ve GR'ler anti-inflamatuvar etkilerini genellikle GR'ler ve diğer transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek sitokin, kemokin, hücre adhezyon molekülleri ve inflamatuvar enzimleri kodlayan pro-inflamatuvar genleri baskılamasıyla gösterirler. GC'ler inflamasyonu birçok mekanizmayı kullanarak baskılamaktadır (Busillo & Cidlowski, 2013; Uhlenhaut vd., 2013).

AP-1 ve NF- $\kappa$ B transkripsiyonel aktivitesini baskılama mekanizması, GR'lerin anti-inflamatuvar mekanizmalarından en çok çalışılanıdır. AP-1 proteini c-Fos/c-Jun alt birimlerinden oluşur ve birçok sitokinin gen ifadesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. GR'ler AP-1 inhibisyonunu 1) c-Jun alt birimine bağlanarak, 2) promotor bölgede GRE'ye bağlanmış haldeyken aynı zamanda c-Jun alt birimine bağlanarak, 3) MAPK fosfataz 1 (MKP-1) enzimini indükleyerek bir MAPK üyesi olan JNK'yı (c-Jun N terminal kinaz) inaktive edip c-Jun transkripsiyonel aktivitesini düşürerek gerçekleştirmektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015).

AP-1 gibi NF- $\kappa$ B'de inflamasyon ilişkili genlerin transkripsiyonel düzenlenmesinde etkin rol almaktadır. İnaktif NF- $\kappa$ B sitoplazmada inhibitörü olan I $\kappa$ B (İnhibitör  $\kappa$ B) ile non-kovalent olarak bağlıdır (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015). TNF- $\alpha$ , IL-1, mikrobiyal patojenler, viral infeksiyonlar gibi inflamatuvar tetikleyiciler I $\kappa$ B kinazı aktive eder. Fosforillenme I $\kappa$ B'nin ubiquitinasyonuna neden olarak proteozomlar tarafından yıkılmasına yol açar. I $\kappa$ B'nin yıkılması NF- $\kappa$ B'yi serbest bırakır (Rhen & Cidlowski, 2005). Serbest kalan NF- $\kappa$ B translokasyon ile nükleusa geçer. Nükleusa geçen NF- $\kappa$ B birçok pro-inflamatuvar geni promotor veya enhansır bölgelerine bağlanarak uyarır. GR'ler NF- $\kappa$ B aktivitesini şu mekanizmalarla inhibe etmektedir; 1) Fiziksel olarak NF- $\kappa$ B alt birimlerinden p65 ile etkileşime girerek NF- $\kappa$ B aktivitesini baskılama, 2) GR'lerin GRIP (GR interacting protein) ile birleşerek NF- $\kappa$ B/IRF3 (Interferon regulatory factor) heterodimerinin oluşumunu engelleme, 3) GR'lerin pTEFb (positive transcription elongation factor) ile RNA polimeraz II enziminin birleşmesini engelleyerek RNA polimeraz II fosforilasyonunu ve aktivitesini önlemesi, 4) GR'lerin HDAC (histone deacetylases) ile etkileşerek NF- $\kappa$ B'yi baskılaması, 5)

GR'lerin CREB1 (cAMP responsive element binding protein 1) bağlayıcı protein ve p300 protein kompleksi ile NF-κB etkileşimini önlemesi, 6) GR'lerin p53 ile etkileşime girerek NF-κB'nin pro-inflamatuvar transkripsiyon aktivitesini değiştirmesidir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015).

NF-κB ve AP-1 dışında GR'ler başka pro-inflamatuvar yollardaki proteinler ile de etkileşerek anti-inflamatuvar etkilerini gösterirler. Annexin I (lipokortin-1) sitozolik fosfolipaz A2 ile fiziksel olarak etkileşime girerek inhibe etmektedir. Fosfolipaz A2 bir kinaz enzimi olan MAPK tarafından fosforillenecek şekilde enzimatik aktivitesini kazanmaktadır. Aktive olan fosfolipaz A2 enzimi membrandaki araşidonik asit içeren fosfolipitleri hidroliz etmektedir. GC'ler annexin I'i indükleyerek fosfolipaz A2'yi inhibe etmekte ve böylece araşidonik asit salınımını ve eikozanoidlerin (prostaglandinler, tromboksanlar, prostasiklinler ve lökotrienler) oluşumunu engellemektedir. GR'lerin siklooksijenaz 2 (COX2) enzimin üzerinde de düzenleyici rolleri vardır. NFκB, COX2 enziminin transkripsiyonunu uyarmaktadır. GR'ler tarafından NFκB'nin engellenmesi prostoglandin üretimi için temel bir enzim olan COX2 enziminin de baskılanmasına neden olmaktadır (Rhen & Cidlowski, 2005).

#### **2.4. Glikokortikoid reseptör gen (NR3C1) polimorfizmleri**

GR geni (NR3C1) transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve translasyonel olarak çok fazla çeşitlilik göstermenin yanında genetik olarak da çeşitlilik sergilemektedir. Günümüzde GR geninde dbSNP'de (database SNP) listelenen üç binin üzerinde aktif SNP mevcuttur. Bu SNP'lerin çoğu intron ve translasyon olmayan (Untranslated region, UTR) bölgelerde bulunmaktadır. Aynı zamanda çoğunun minör allel frekansı (MAF) %1'in altındadır. Ancak bu kadar çok sayıda SNP içerisinde birkaç tanesi



diğerlerinden daha fazla dikkat çekmektedir. NR3C1’de gözlenen polimorfizmlerin ya transkript miktarını değiştirerek ya da transkriptin kodlanan fonksiyonunu değiştirerek etkisini gösterdiği düşünölmektedir. SNP sonucu oluşan değişiklikler GC duyarlılığını değiştirebilmektedir. NR3C1 geninde en çok çalışılan polimorfizmler şunlardır; Tth111I, ER22/23EK, N363S, BclI ve GR-9 $\beta$  (Koper vd., 2014).

Tth111I (rs10052957) polimorfizmi NR3C1 geninin yaklaşık 27 kb uzunluğundaki büyük bir intron bölgesinin içinde, başlangıç yerinin 3807 kb upstream (5’) tarafında, promotor bölgesinde yer almakta ve C>T değişimiyle sonuçlanmaktadır. N363S (rs56149945) polimorfizmi ekzon 2’de bulunan 363. kodon dizisinin AAT>AGT değişimiyle oluşmaktadır. Bu değişim protein dizisinde asparajin>serin aminoasitlerinin yer değişimiyle sonuçlanmaktadır. BclI (rs41423247) polimorfizmi ekzon 2 ve ekzon 3 arasındaki intron 2 (intron B) bölgesinde, ekzon 2’nin 646 bp downstream (3’) tarafında lokalizedir ve C>G değişimiyle sonuçlanmaktadır. GR-9 $\beta$  (rs6198) polimorfizmi GR- $\beta$  izoformuna ait mRNA’nın terminal ekzonu olan ekzon 9 $\beta$ ’nın 3’ UTR bölgesinde bulunan bir A>G değişimidir (Koper vd., 2014; Panek vd., 2015).

### 3. YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma popülasyonu

Çalışmamıza katılan bireyler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran kişiler arasından seçilmiştir. Psoriasis tanısı konmuş ve psoriasis tanısı dışında bilinen başka inflamatuvar hastalığı olmayan 101 birey çalışmamızın hasta grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubunu ise; psoriasis tanısı almamış, bilinen herhangi bir sistemik ve inflamatuvar hastalığı olmayan 83 birey oluşturmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış ve 14-KAEK-160 proje numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma için gerekli koşulları taşıyan bireylere çalışmamız hakkında bilgi verilmiş ve "Aydınlatılmış Onam Formu" imzalatılarak çalışmaya katılmaları konusunda onayları alınmıştır.

#### 3.2. Klinik skora (PASI)

Hastalık şiddetinin belirlenmesi için PASI skoru kullanılmıştır. PASI skoru baş, gövde, üst ekstremiteler ve alt ekstremitelerin yüzey alanlarının 0-6 arasında ve lezyonlarda gözlenen üç parametrenin (eritem, indurasyon ve deskuamasyon) 0-4 arasında derecelendirilmesi göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Bu skorlamada en düşük skor 0, en yüksek skor ise 72'dir. PASI skoru hesaplaması şu şekilde yapılmıştır (Louden, Pearce, Lang, & Feldman, 2004).

Vücut yüzey alanlarının yüzdesi:

baş (**b**): %10 / üst ekstremiteler (**ü**): %20 / gövde (**g**): %30 / alt ekstremiteler (**a**): %40

Etkilenen bölgelerin yüzey alanı derecelendirilmesi (**A**):

0: yok / 1: <%10 / 2: %10-29 / 3: %30-49 / 4: %50-69 / 5: %70-89 / 6: %90-100

Eritem (**E**), indurasyon (**İ**), deskuamasyon (**D**) derecelendirilmesi:

0: yok / 1: hafif / 2: orta / 3: belirgin / 4: çok belirgin

PASI skoru hesaplama formülü:

$$0.1 \times Ab(Eb + \dot{I}b + Db) + 0.2 \times A\ddot{u}(E\ddot{u} + \dot{I}\ddot{u} + D\ddot{u}) + 0.3 \times Ag(Eg + \dot{I}g + Dg) + 0.4 \times Aa(Ea + \dot{I}a + Da)$$

### 3.3. Biyokimyasal Analiz

Serumda inflamasyon belirteçlerinin tespit edilmesi amacıyla çalışmaya katılan bireylerden bir gece açlıktan sonra vacutainer tüplere venöz kan örnekleri (5-10 mL) alınmıştır ve santrifüj edilerek (4000 rpm, 15 dk.) serum örnekleri elde edilmiştir. Serum örnekleri analiz edilene kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir.

Serum CRP seviyesi immünonefelometrik yöntemle BN™ II (Siemens Diagnostics, Germany) sistemiyle tespit edilmiştir. Bu yöntemde; insan CRP proteinine spesifik monoklonal antikorlarla kaplanmış polistren partiküller, CRP içeren serum örneğiyle karşılaştığında agregasyon oluşmaktadır. Bu agregatlar örnekten geçen ışık demetini dağıtmaktadır. Dağılan ışığın şiddeti örnek içerisindeki CRP proteininin konsantrasyonuyla orantılıdır. Elde edilen değer konsantrasyonu bilinen standart değerle karşılaştırılarak CRP seviyesi belirlenmektedir.

Serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları sandviç ELISA yöntemiyle TNF- $\alpha$ -EASIA ve IL-6-EASIA ticari kitleri (DIAsource ImmunoAssays S.A., Belgium) kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntemde; belirli TNF- $\alpha$  ve IL-6 epitoplarına karşı

yönlendirilmiş monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Kalibratörler ve serum örnekleri mikrotiter kuyucuklar üzerindeki primer antikorlarla ve HRP (horseradish peroxidase) ile işaretli sekonder antikorlarla reaksiyon vermektedir. Belirli bir inkübasyon zamanından sonra primer antikor/TNF- $\alpha$  (IL-6)/sekonder antikor/HRP şeklinde bir sandviç modeli oluşmaktadır. Mikrotiter kuyucukların yıkanmasıyla bağlanmayan enzim işaretli antikorların uzaklaştırılmasının ardından bağlı enzim işaretli antikor miktarı bir kromojenik reaksiyonla ölçülmüştür. Kuyucuklardaki renklenme miktarı uygun dalga boyunda (450 nm) okunmuştur. TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonu kuyucuklardaki absorbans miktarı ile doğru orantılıdır. Son olarak konsantrasyonları bilinen kalibratörlerden yararlanılarak bir standart eğri grafiği çizilmiş ve bu grafikten yararlanarak serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonları belirlenmiştir.

### 3.4. Genotipleme

Tth111I, N363S, BclI, rs33388 ve GR-9 $\beta$  genotiplerinin belirlenmesi amacıyla çalışmaya katılan kişilerden EDTA içeren tüplere tam kan (2-4 mL) örnekleri alınmıştır. Alınan tam kan örneklerinden High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics, Germany) kullanılarak DNA elde edilmiştir. İzolasyon prosedürü üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. DNA örnekleri analiz edilene kadar -80 °C'de saklanmıştır.

N363S, BclI, rs33388 ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerinin genotiplenmesi LightCycler<sup>®</sup> 480 II (Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, Switzerland) Real-Time PCR sisteminde floresan işaretli Simpleprobe<sup>®</sup> (TIB MOLBIOL GmbH, Berlin, Germany) kullanılarak ve erime eğrisi analiziyle gerçekleştirilmiştir. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda PCR karışımı her bir polimorfizm için 10.4  $\mu$ l H<sub>2</sub>O, 1  $\mu$ l Reagent Mix

(20X), 2 µl FastStart DNA Master HybProbe (10X), 1.6 µl MgCl<sub>2</sub> (25 mM) ve 5 µl DNA (yaklaşık 50 ng) olacak şekilde optimize edilmiştir. PCR karışımı hazırlandıktan sonra denaturasyon aşaması (95 °C, 10 dk.) ve amplifikasyon aşamasını (95 °C, 10 sn.; 60 °C, 10 sn.; 72 °C, 15 sn.; 40 döngü) takiben erime eğrisi analizi (95 °C, 30 sn.; 40 °C, 2dk.; 75 °C, 0 sn.) ile genotipler tespit edilmiştir. Erime eğrisi analizi sonucunda N363S A alleli için 60 °C, N363S G alleli için 54 °C, BclI C alleli için 60 °C, BclI G alleli için 53 °C, rs33388 A alleli için 63 °C, rs33388 T alleli için 58 °C, GR-9β A alleli için 48 °C ve GR-9β G alleli için 56 °C sıcaklıkta erime piki elde edilmiştir.

Tth111I polimorfizmi ise Applied Biosystems StepOnePlus<sup>®</sup> (Life Technologies, Singapore) Real-Time PCR sisteminde floresan işaretli TaqMan<sup>®</sup> probe (Applied Biosystems) kullanılarak tespit edilmiştir. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda PCR karışımı 5 µl TaqMan Genotyping Master Mix (2X), 0.5 µl Reagent Mix (20X, Assay ID: C\_30158011\_10) ve 4.5 µl DNA (yaklaşık 50 ng) olacak şekilde optimize edilmiştir. PCR karışımı hazırlandıktan sonra denaturasyon (95 °C, 10 dk.) ve amplifikasyon aşaması (95 °C, 15 sn.; 60 °C, 1 dk.; 40 döngü) gerçekleştirilerek Tth111I genotipi belirlenmiştir. Amplifikasyon sonrasında Tth111I C alleli için FAM, Tth111I T alleli için ise VIC floresan boyasının ışımada artış elde edilmiştir.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15 (SPSS Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Nominal değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum değer, maksimum değer ve medyan olarak verilmiştir. Gruplar arasında genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılmasında yerine göre Ki-kare ya da Fisher's exact testleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma

uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Student t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlam değerleri Spearman rank testi ile hesaplanmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

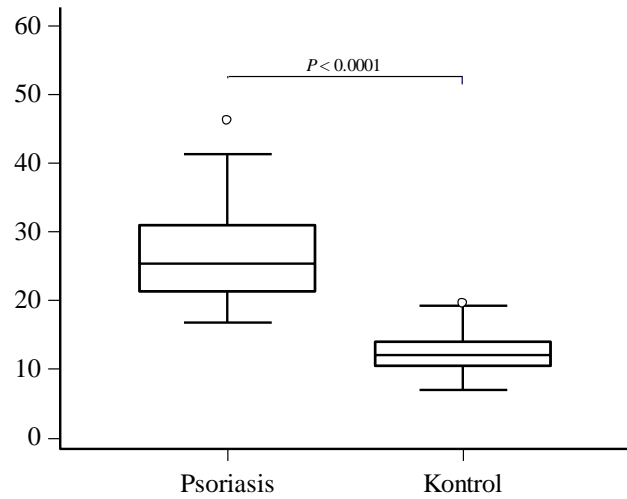
### 4.1. Klinik ve demografik özellikler

Psoriasis ve kontrol grubuna ait klinik ve demografik özellikler analiz edilmiş ve Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Buna göre psoriasis ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş bakımından bir farklılık yoktur (sırasıyla  $P=0.269$ ,  $P=0.246$ ). Psoriasis hastalarının tanı konma yaşı  $33.1 \pm 16.1$  olarak, hastalık süresi ise  $9.3 \pm 8.1$  olarak tespit edilmiştir. PASI skoru  $11.9 \pm 9.8$ , CRP seviyesi  $7.6 \pm 12.6$  mg/L olarak bulunmuştur. TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri psoriasis grubunda sırasıyla  $26.4 \pm 6.3$  pg/mL ve  $12.2 \pm 6$  pg/mL, kontrol grubunda ise sırasıyla  $12.1 \pm 2.9$  pg/mL ve  $3.7 \pm 2.5$  pg/mL olarak bulunmuştur. Psoriasis grubunda TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (sırasıyla  $P<0.0001$ ,  $P<0.0001$ ). TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

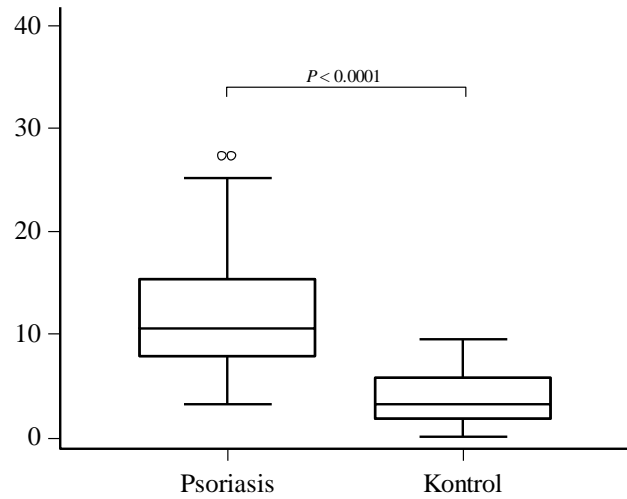
Tablo 4.1. Psoriasis ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

Klinik ve demografik parametreler	Psoriasis (n = 101)	Kontrol (n = 83)	P
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	47 (% 46.5) / 54 (% 53.5)	31 (% 37.3) / 52 (% 62.7)	0.269
Yaş (Yıl)	$42.5 \pm 14.5$ (15-75, 43)	$40.1 \pm 12.6$ (18-64, 41)	0.246
Hastalık Tanı Yaşı (Yıl)	$33.1 \pm 16.1$ (1-72, 33)	-	-
Hastalık Süresi (Yıl)	$9.3 \pm 8.1$ (1-33, 8)	-	-
PASI	$11.9 \pm 9.8$ (1.2-49.2, 9)	-	-
CRP (mg/L)	$7.6 \pm 12.6$ (3.19-84.3, 3.45)	-	-
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	$26.4 \pm 6.3$ (16.7-46.1, 25.3)	$12.1 \pm 2.9$ (6.8-19.5, 12.0)	<0.0001
IL-6 (pg/mL)	$12.2 \pm 6$ (3.1-27.3, 10.5)	$3.7 \pm 2.5$ (0-9.5, 3.1)	<0.0001

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Psoriasis ve kontrol grubunda TNF- $\alpha$  seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 4.2. Psoriasis ve kontrol grubunda IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması

#### 4.2. Genotip ve allel frekansları

Psoriasis ve kontrol grupları arasında Tth111I, N363S, BcII, rs33388 ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerine ait genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması yapılmış ve Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre herhangi bir polimorfizme ait genotip ve allel frekansında gruplar arası istatistiksel fark bulunmamıştır.

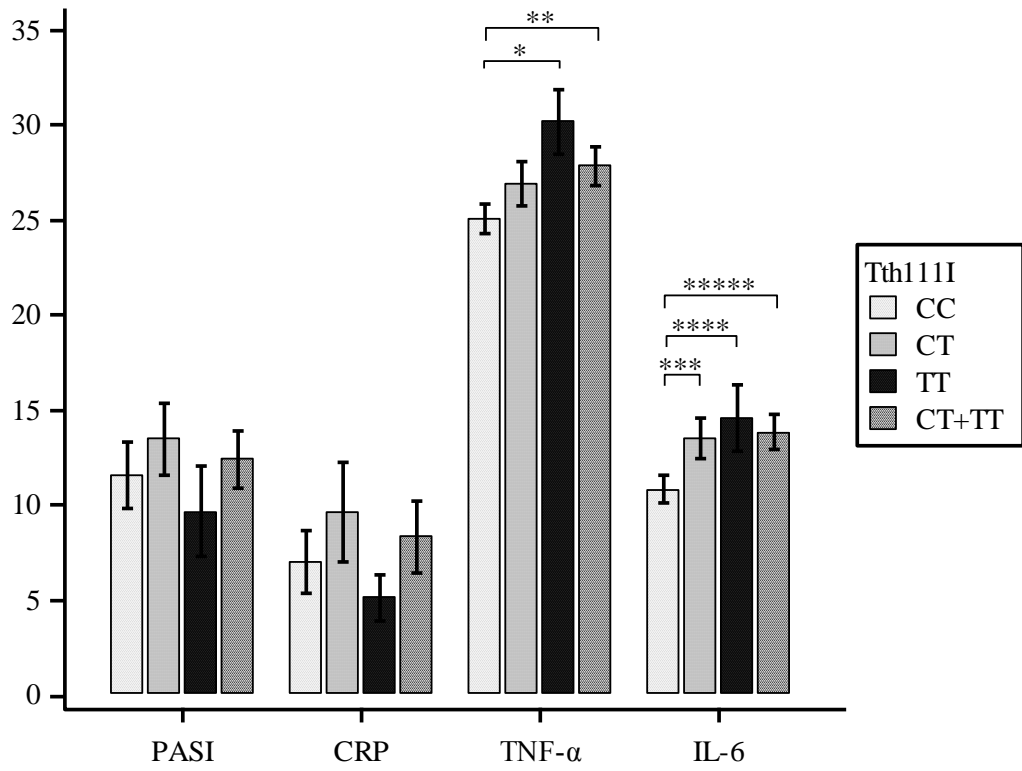


Tablo 4.2. Genotip ve allel frekansları

<b>Genotip / Allel</b>	<b>Psoriasis <i>n</i> (%)</b>	<b>Kontrol <i>n</i> (%)</b>	<b>P</b>	<b>OR (95%CI)</b>
<b>Tth111I</b>				
CC	52 (51.4)	45 (54.2)	0.513	
CT	35 (34.6)	31 (37.3)		
TT	14 (13.8)	7 (8.4)		
C	139 (68.8)	121 (72.8)	0.392	1.218 (0.774 - 1.918)
T	63 (31.1)	45 (27.1)		
<b>N363S</b>				
AA	98 (97)	81 (97.5)	0.823	
AG	3 (2.9)	2 (2.4)		
GG	0	0		
A	199 (98.5)	164 (98.7)	0.817	1.236 (0.204 - 7.486)
G	3 (1.4)	2 (1.2)		
<b>BclI</b>				
CC	63 (62.3)	51 (61.4)	0.622	
CG	33 (32.6)	25 (30.1)		
GG	5 (4.9)	7 (8.4)		
C	159 (78.7)	127 (76.5)	0.612	0.880 (0.538 - 1.440)
G	43 (21.2)	39 (23.4)		
<b>rs33388</b>				
TT	38 (37.6)	26 (31.3)	0.555	
TA	41 (40.5)	34 (40.9)		
AA	22 (21.7)	23 (27.7)		
T	117 (57.9)	86 (51.8)	0.240	0.781 (0.516 - 1.180)
A	85 (42)	80 (48.1)		
<b>GR-9<math>\beta</math></b>				
AA	66 (65.3)	48 (57.8)	0.472	
AG	28 (27.7)	30 (36.1)		
GG	7 (6.9)	5 (6)		
A	160 (79.2)	126 (75.9)	0.448	0.826 (0.505 - 1.352)
G	42 (20.7)	40 (24)		

### 4.3. Tth111I genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi

Tth111I genotiplerine göre hasta grubu; CC genotipi taşıyanlar, CT genotipi taşıyanlar, TT genotipi taşıyanlar ve T alleli taşıyanlar (CT + TT) olarak alt gruplara ayrılmıştır. Tth111I CC, CT ve TT genotipi taşıyan hastalarda PASI skorlaması sırasıyla  $11.58 \pm 10.5$ ,  $13.46 \pm 9.71$  ve  $9.65 \pm 7.51$ , CRP seviyesi sırasıyla  $7.0 \pm 12.02$  mg/L,  $9.6 \pm 15.45$  mg/L ve  $5.13 \pm 4.53$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi sırasıyla  $25.05 \pm 5.55$  pg/mL,  $26.93 \pm 6.97$  pg/mL ve  $30.19 \pm 6.37$  pg/mL, IL-6 seviyesi ise sırasıyla  $10.81 \pm 5.24$  pg/mL,  $13.52 \pm 6.43$  pg/mL ve  $14.62 \pm 6.58$  pg/mL olarak bulunmuştur. Tth111I CT + TT grubunda ise PASI skoru  $12.4 \pm 9.21$ , CRP seviyesi  $8.32 \pm 13.37$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi  $27.86 \pm 6.9$  pg/mL, IL-6 seviyesi ise  $13.83 \pm 6.42$  pg/mL olarak tespit edilmiştir. CC grubu ile diğer gruplar arasında PASI skorları ve CRP seviyeleri bakımından fark gözlenmemiştir. TNF- $\alpha$  seviyesi CC grubu ile karşılaştırıldığında TT grubunda ve CT + TT grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla  $P=0.004$ ,  $P=0.026$ ). IL-6 seviyeleri CC grubu ile karşılaştırıldığında CT, TT ve CC + TT gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla  $P=0.038$ ,  $P=0.029$ ,  $P=0.010$ ). Tth111I genotipleri ile PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiler Şekil 4.3 ve Tablo 4.3' de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Tth11I genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

(\*P=0.004; \*\*P=0.026; \*\*\*P=0.038; \*\*\*\*P=0.029; \*\*\*\*\*P=0.010).

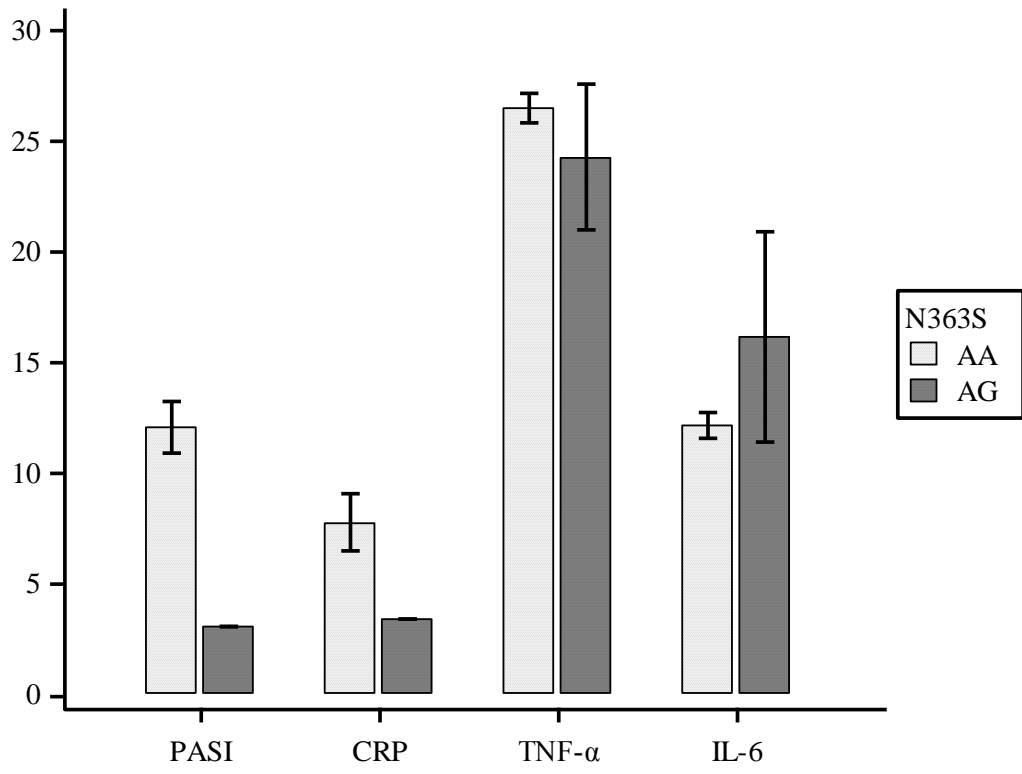
Tablo 4.3. Tth111I genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

<b>Tth111I</b>	<b>CC</b> <b>(n = 52)</b>	<b>CT</b> <b>(n = 35)</b>	<b>TT</b> <b>(n = 14)</b>	<b>CT + TT</b> <b>(n = 49)</b>	<b>P</b> <b>(CC vs. CT)</b>	<b>P</b> <b>(CC vs. TT)</b>	<b>P</b> <b>(CC vs. CT+TT)</b>
PASI	11.58 $\pm$ 10.5 (1.2-46.8, 8.4)	13.46 $\pm$ 9.71 (3.9-49.2, 10.45)	9.65 $\pm$ 7.51 (2.4-26.1, 7.2)	12.4 $\pm$ 9.21 (2.4-49.2, 9.25)	0.144	0.715	0.317
CRP (mg/L)	7.0 $\pm$ 12.02 (3.19-82.1, 3.45)	9.6 $\pm$ 15.45 (3.19-84.3, 3.45)	5.13 $\pm$ 4.53 (3.45-19, 3.45)	8.32 $\pm$ 13.37 (3.19-84.3, 3.45)	0.456	0.299	0.873
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	25.05 $\pm$ 5.55 (16.7-38.3, 23.9)	26.93 $\pm$ 6.97 (17.6-46.1, 26)	30.19 $\pm$ 6.37 (18.9-41.3, 30)	27.86 $\pm$ 6.9 (17.6-46.1, 26.6)	0.167	0.004	0.026
IL-6 (pg/mL)	10.81 $\pm$ 5.24 (3.1-25.2, 9.25)	13.52 $\pm$ 6.43 (5.1-27.3, 11.9)	14.62 $\pm$ 6.58 (5.2-27.3, 13.25)	13.83 $\pm$ 6.42 (5.1-27.3, 11.9)	0.038	0.029	0.010

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.

#### **4.4. N363S genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi**

N363S genotiplerine göre hasta grubu; AA genotipi taşıyanlar ve AG genotipi taşıyanlar olarak alt gruplara ayrılmıştır. Çalışma popülasyonunda N363S GG genotipi taşıyan hasta tespit edilmemiştir (Tablo 4.2). N363S AA ve AG genotipi taşıyanlarda PASI skorlaması sırasıyla  $12.11 \pm 9.84$  ve  $5.73 \pm 2.65$ , CRP seviyesi sırasıyla  $7.77 \pm 12.82$  mg/L ve  $3.45 \pm 0.0$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi sırasıyla  $26.48 \pm 6.4$  pg/mL ve  $26.26 \pm 5.71$  pg/mL, IL-6 seviyesi sırasıyla  $12.16 \pm 5.94$  pg/mL ve  $16.13 \pm 8.24$  pg/mL olarak bulunmuştur. AA ve AG grupları arasında PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( sırasıyla P=0.151, P=0.273, P=0.548 ve P=0.266). N363S genotipleri ile PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiler Şekil 4.4 ve Tablo 4.4' de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. N363S genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

Tablo 4.4. N363S genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

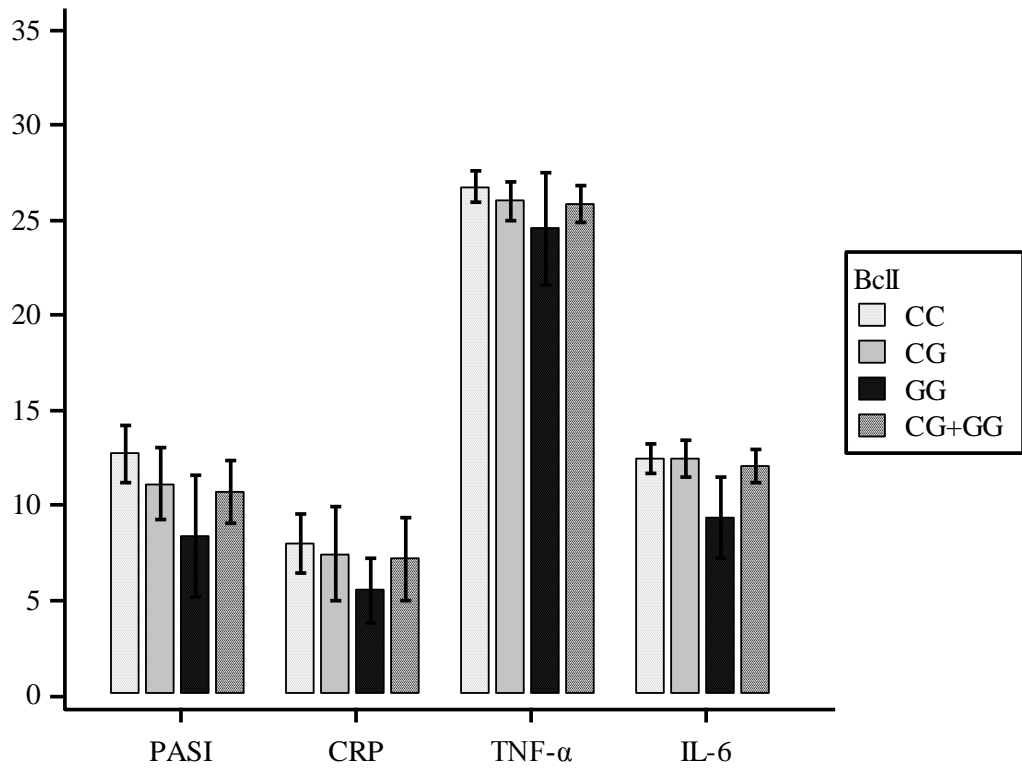
<b>N363S</b>	<b>AA</b> <b>(n = 98)</b>	<b>AG</b> <b>(n = 3)</b>	<b>GG</b> <b>(n = 0)</b>	<b>P</b> <b>(AA vs. AG)</b>	<b>P</b> <b>(AA vs. GG)</b>
PASI	12.11 $\pm$ 9.84 (1.2-49.2, 9)	5.73 $\pm$ 2.65 (3.1-8.4, 5.7)	-	0.151	-
CRP (mg/L)	7.77 $\pm$ 12.82 (3.19-84.3, 3.45)	3.45 $\pm$ 0.0 (3.45-3.45, 3.45)	-	0.273	-
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	26.48 $\pm$ 6.4 (16.7-46.1, 25.3)	24.26 $\pm$ 5.71 (20.2-30.8, 21.8)	-	0.548	-
IL-6 (pg/mL)	12.16 $\pm$ 5.94 (3.1-27.3, 10.5)	16.13 $\pm$ 8.24 (9.1-25.2, 14.1)	-	0.266	-

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.

#### **4.5. BclII genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi**

BclII genotiplerine göre hasta grubu; CC genotipi taşıyanlar, CG genotipi taşıyanlar, GG genotipi taşıyanlar ve G alleli taşıyanlar (CG + GG) olarak alt gruplara ayrılmıştır. BclII CC, CG ve GG genotipi taşıyan hastalarda PASI skorlaması sırasıyla  $12.69 \pm 10.56$ ,  $11.12 \pm 8.73$  ve  $8.4 \pm 6.42$ , CRP seviyesi sırasıyla  $7.93 \pm 12.33$  mg/L,  $7.4 \pm 14.22$  mg/L ve  $5.51 \pm 3.84$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi sırasıyla  $26.76 \pm 6.63$  pg/mL,  $26.03 \pm 5.94$  pg/mL ve  $24.58 \pm 6.6$  pg/mL, IL-6 seviyesi ise sırasıyla  $12.43 \pm 6.36$  pg/mL,  $12.43 \pm 5.49$  pg/mL ve  $9.36 \pm 4.78$  pg/mL olarak bulunmuştur. BclII CG + GG grubunda ise PASI skoru  $10.7 \pm 8.36$ , CRP seviyesi  $7.15 \pm 13.3$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi  $25.84 \pm 5.96$  pg/mL ve IL-6 seviyesi  $12.02 \pm 5.45$  olarak tespit edilmiştir. CC grubu ile diğer gruplar arasında PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. BclII genotipleri ile PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiler Şekil 4.5 ve Tablo 4.5' de gösterilmiştir.





Şekil 4.5. BclII genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

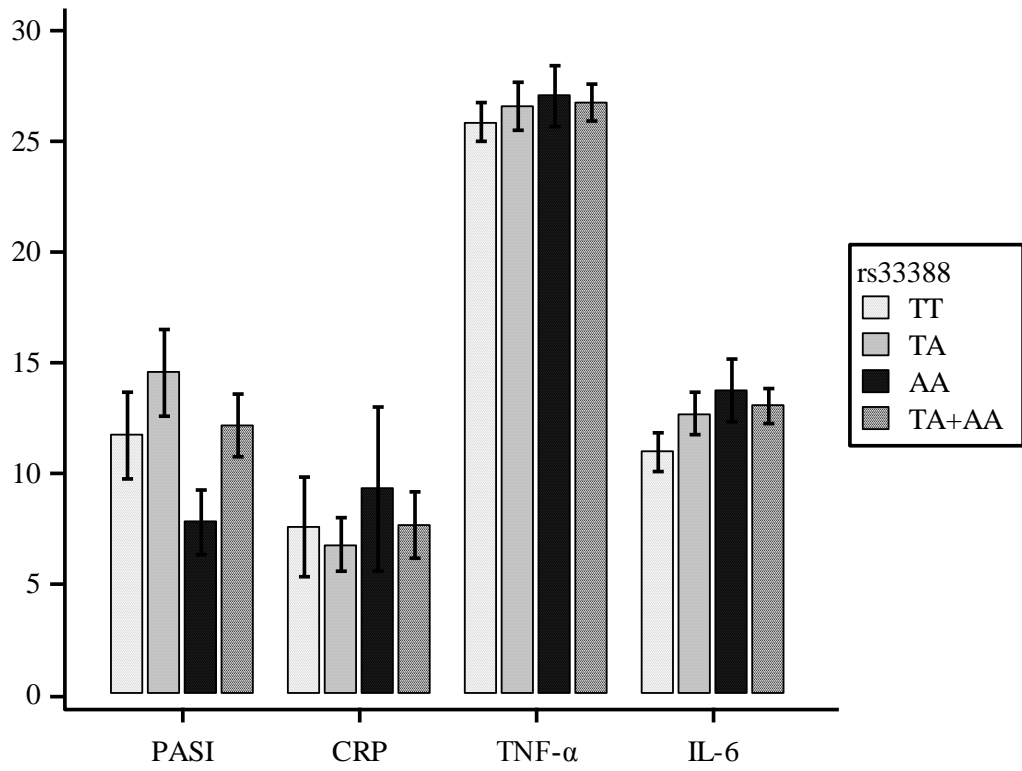
Tablo 4.5. BclI genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

<b>BclI</b>	<b>CC</b> <b>(n = 63)</b>	<b>CG</b> <b>(n = 33)</b>	<b>GG</b> <b>(n = 5)</b>	<b>CG + GG</b> <b>(n = 38)</b>	<b>P</b> <b>(CC vs. CG)</b>	<b>P</b> <b>(CC vs. GG)</b>	<b>P</b> <b>(CC vs. CG + GG)</b>
PASI	12.69 $\pm$ 10.56 (1.2-49.2, 9)	11.12 $\pm$ 8.73 (2.4-40.8, 9.95)	8.4 $\pm$ 6.42 (4.8-18, 5.4)	10.7 $\pm$ 8.36 (2.4-40.8, 8.8)	0.694	0.233	0.457
CRP (mg/L)	7.93 $\pm$ 12.33 (3.19-82.1, 3.45)	7.4 $\pm$ 14.22 (3.27-84.3, 3.45)	5.51 $\pm$ 3.84 (3.45-12.3, 3.45)	7.15 $\pm$ 13.3 (3.27-84.3, 3.45)	0.768	0.852	0.832
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	26.76 $\pm$ 6.63 (17.9-46.1, 25.3)	26.03 $\pm$ 5.94 (16.7-38.4, 25.7)	24.58 $\pm$ 6.6 (17.6-35.4, 23.7)	25.84 $\pm$ 5.96 (16.7-38.4, 24.85)	0.745	0.438	0.599
IL-6 (pg/mL)	12.43 $\pm$ 6.36 (3.1-27.3, 10.5)	12.43 $\pm$ 5.49 (5.1-25.1, 10.5)	9.36 $\pm$ 4.78 (5.2-16.3, 6.5)	12.02 $\pm$ 5.45 (5.1-25.1, 10.5)	0.734	0.208	0.946

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.

#### **4.6. Rs33388 genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi**

Rs33388 genotiplerine göre hasta grubu; TT genotipi taşıyanlar, TA genotipi taşıyanlar, AA genotipi taşıyanlar ve A alleli taşıyanlar (TA + AA) olarak alt gruplara ayrılmıştır. Rs33388 TT, TA ve AA genotipi taşıyan hastalarda PASI skorlaması sırasıyla  $11.72 \pm 10.27$ ,  $14.55 \pm 10.51$  ve  $7.79 \pm 5.94$ , CRP seviyesi sırasıyla  $7.61 \pm 13.9$  mg/L,  $6.78 \pm 7.79$  mg/L ve  $9.3 \pm 17.28$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi sırasıyla  $25.87 \pm 5.48$  pg/mL,  $26.59 \pm 7.08$  pg/mL ve  $27 \pm 6.61$  pg/mL, IL-6 seviyesi ise sırasıyla  $10.98 \pm 5.46$  pg/mL,  $12.69 \pm 5.99$  pg/mL ve  $13.74 \pm 6.72$  pg/mL olarak bulunmuştur. Rs33388 TA + AA grubunda ise PASI skoru  $12.15 \pm 9.65$ , CRP seviyesi  $7.66 \pm 11.91$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi  $26.74 \pm 6.87$  pg/mL ve IL-6 seviyesi  $13.06 \pm 6.22$  pg/mL olarak tespit edilmiştir. TT grubu ile diğer gruplar arasında PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Rs33388 genotipleri ile PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiler Şekil 4.6 ve Tablo 4.6' da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Rs33388 genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

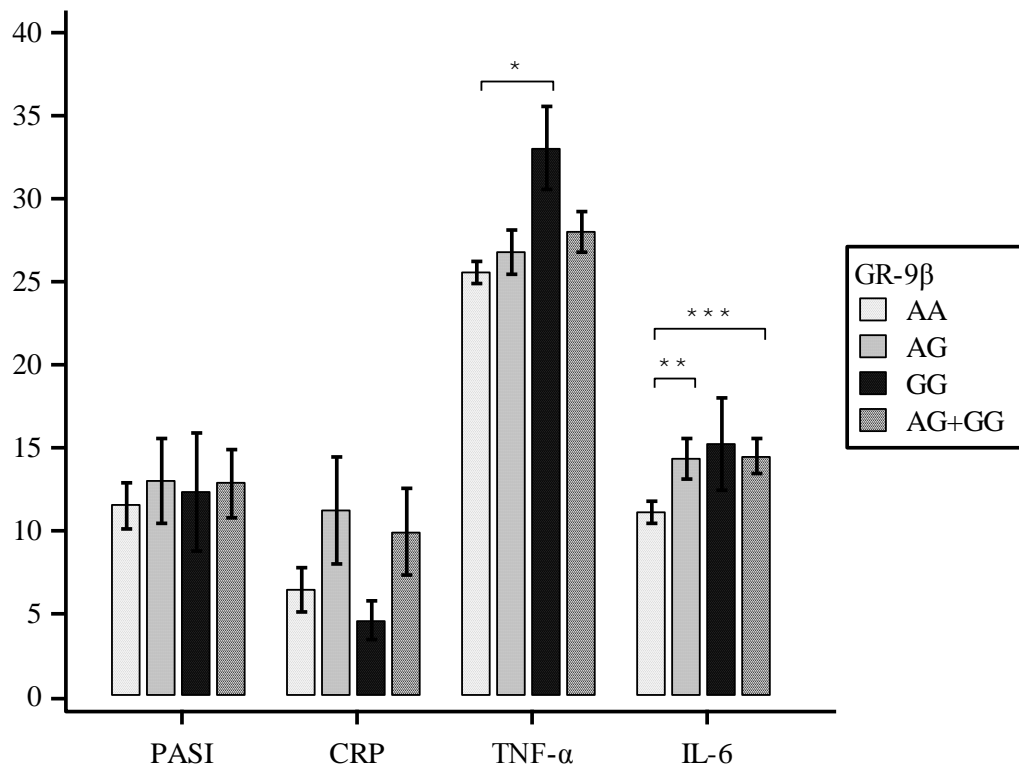
Tablo 4.6. Rs33388 genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

rs33388	TT (n = 38)	TA (n = 41)	AA (n = 22)	TA + AA (n = 63)	P (TT vs. TA)	P (TT vs. AA)	P (TT vs. TA+AA)
PASI	11.72 $\pm$ 10.27 (1.2-46.8, 8.7)	14.55 $\pm$ 10.51 (3.3-49.2, 12)	7.79 $\pm$ 5.94 (2.4-26.1, 5.7)	12.15 $\pm$ 9.65 (2.4-49.2, 9.2)	0.113	0.115	0.695
CRP (mg/L)	7.61 $\pm$ 13.9 (3.19-82.1, 3.45)	6.78 $\pm$ 7.79 (3.19-43.6, 3.45)	9.3 $\pm$ 17.28 (3.45-84.3, 3.45)	7.66 $\pm$ 11.91 (3.19-84.3, 3.45)	0.592	0.685	0.570
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	25.87 $\pm$ 5.48 (17.9-38.3, 25)	26.59 $\pm$ 7.08 (16.7-46.1, 26)	27 $\pm$ 6.61 (17.6-41.3, 25.85)	26.74 $\pm$ 6.87 (16.7-46.1, 26)	0.617	0.462	0.505
IL-6 (pg/mL)	10.98 $\pm$ 5.46 (3.1-25.2, 9.25)	12.69 $\pm$ 5.99 (5.1-27.3, 11.2)	13.74 $\pm$ 6.72 (5.2-27.3, 11.2)	13.06 $\pm$ 6.22 (5.1-27.3, 11.2)	0.188	0.088	0.095

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.

#### 4.7. GR-9 $\beta$ genotiplerinin hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi

GR-9 $\beta$  genotiplerine göre hasta grubu; AA genotipi taşıyanlar, AG genotipi taşıyanlar, GG genotipi taşıyanlar ve G alleli taşıyanlar (AG + GG) olarak alt gruplara ayrılmıştır. GR-9 $\beta$  AA, AG ve GG genotipi taşıyan hastalarda PASI skorlaması sırasıyla  $11.54 \pm 9.65$ ,  $13 \pm 10.98$  ve  $12.35 \pm 8.66$ , CRP seviyesi sırasıyla  $6.44 \pm 10.76$  mg/L,  $11.23 \pm 17.09$  mg/L ve  $4.6 \pm 3.04$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi sırasıyla  $25.56 \pm 5.62$  pg/mL,  $26.76 \pm 7.17$  pg/mL ve  $33.04 \pm 6.55$  pg/mL, IL-6 seviyesi ise sırasıyla  $11.10 \pm 5.38$  pg/mL,  $14.31 \pm 6.46$  pg/mL ve  $15.24 \pm 7.39$  pg/mL olarak bulunmuştur. GR-9 $\beta$  AG + GG grubunda ise PASI skoru  $12.84 \pm 10.3$ , CRP seviyesi  $9.9 \pm 15.51$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi  $28.02 \pm 7.41$  pg/mL ve IL-6 seviyesi  $14.5 \pm 6.55$  pg/mL olarak tespit edilmiştir. AA grubu ile diğer gruplar arasında PASI skorları ve CRP seviyeleri bakımından fark gözlenmemiştir. TNF- $\alpha$  seviyesi AA grubu ile karşılaştırıldığında GG grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (P=0.001). AG + GG grubunda ise TNF- $\alpha$  seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış gözlenmiştir (P=0.065). IL-6 seviyeleri AA grubu ile karşılaştırıldığında AG ve AG + GG gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla P=0.019, P=0.008). GR-9 $\beta$  genotipleri ile PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiler Şekil 4.7 ve Tablo 4.7' de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. GR-9 $\beta$  genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi (\*P=0.001; \*\*P=0.019; \*\*\*P=0.008).

Tablo 4.7. GR-9 $\beta$  genotiplerinin PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

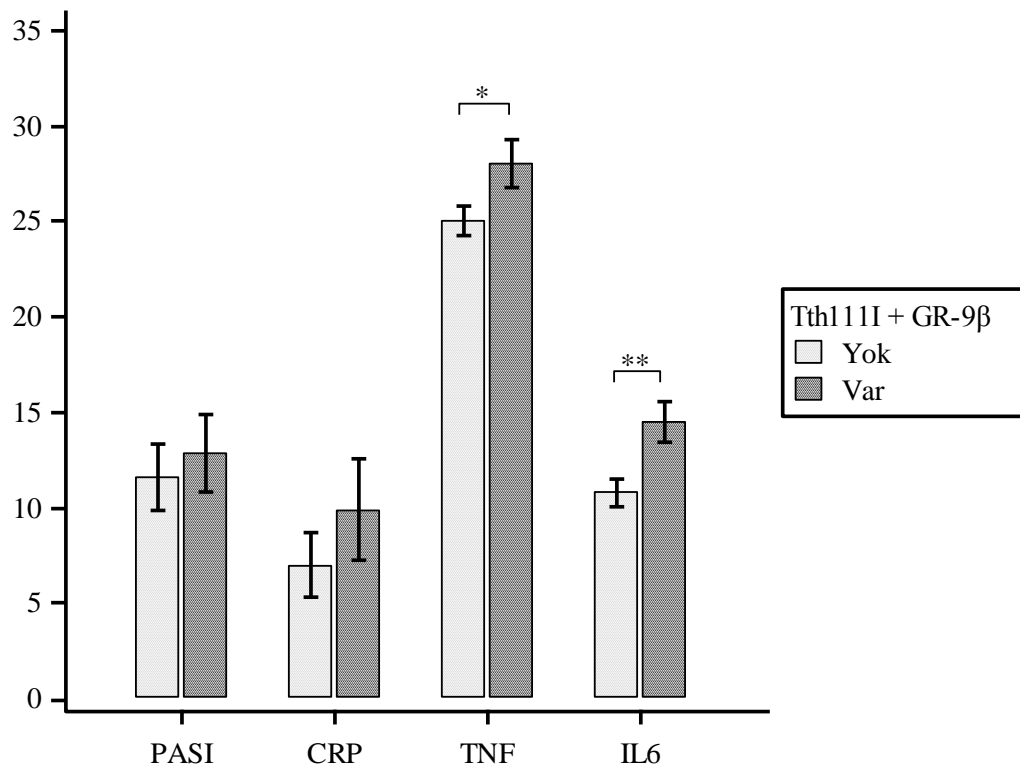
<b>GR-9<math>\beta</math></b>	<b>AA</b> <b>(n = 66)</b>	<b>AG</b> <b>(n = 28)</b>	<b>GG</b> <b>(n = 7)</b>	<b>AG + GG</b> <b>(n = 35)</b>	<b>P</b> <b>(AA vs. AG)</b>	<b>P</b> <b>(AA vs. GG)</b>	<b>P</b> <b>(AA vs. AG+GG)</b>
PASI	11.54 $\pm$ 9.65 (1.2-46.8, 8.7)	13 $\pm$ 10.98 (2.4-49.2, 9.2)	12.35 $\pm$ 8.66 (2.4-26.1, 10.6)	12.84 $\pm$ 10.3 (2.4-49.2, 9.2)	0.554	0.639	0.489
CRP (mg/L)	6.44 $\pm$ 10.76 (3.19-82.1, 3.45)	11.23 $\pm$ 17.09 (3.19-84.3, 3.45)	4.6 $\pm$ 3.04 (3.45-11.5, 3.45)	9.9 $\pm$ 15.51 (3.19-84.3, 3.45)	0.178	0.470	0.364
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	25.56 $\pm$ 5.62 (16.7-38.4, 24.55)	26.76 $\pm$ 7.17 (17.6-46.1, 26)	33.04 $\pm$ 6.55 (21.2-41.3, 33.4)	28.02 $\pm$ 7.41 (17.6-46.1, 28.2)	0.386	0.001	0.065
IL-6 (pg/mL)	11.10 $\pm$ 5.38 (3.1-25.2, 9.8)	14.31 $\pm$ 6.46 (5.2-27.3, 13)	15.24 $\pm$ 7.39 (7.1-27.3, 12.4)	14.5 $\pm$ 6.55 (5.2-27.3, 12.6)	0.019	0.093	0.008

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.



#### **4.8. Tth111I ve GR-9 $\beta$ genotiplerinin birlikte hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi**

Hasta grubu Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmini beraber taşımayanlar (Tth111I CC + GR-9 $\beta$  AA) ve bu polimorfizmleri heterozigot veya homozigot olarak beraber taşıyanlar (Tth111I CT ve TT + GR-9 $\beta$  AG ve GG) şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. Tth111I CC + GR-9 $\beta$  AA grubunda PASI skorlaması  $11.58 \pm 10.5$ , CRP seviyesi  $7 \pm 12.02$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi  $25.05 \pm 5.55$  pg/mL ve IL-6 seviyesi  $10.81 \pm 5.24$  pg/mL olarak bulunmuştur. Tth111I CT ve TT + GR-9 $\beta$  AG ve GG grubunda ise PASI skorlaması  $12.84 \pm 10.3$ , CRP seviyesi  $9.9 \pm 15.51$  mg/L, TNF- $\alpha$  seviyesi  $28.02 \pm 7.41$  pg/mL ve IL-6 seviyesi  $14.5 \pm 6.55$  pg/mL olarak bulunmuştur. Gruplar arasında PASI skoru ve CRP seviyesi arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla  $P=0.389$ ,  $P=0.503$ ). Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerini taşımayan gruba göre karşılaştırıldığında polimorfizmleri taşıyan grupta TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla  $P=0.036$ ,  $P=0.005$ ). Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerinin birlikte PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleriyle ilişkisi Şekil 4.8 ve Tablo 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Tth11I ve GR-9 $\beta$  genotiplerinin birlikte PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi (\*P=0.036; \*\*P=0.005).

Tablo 4.8. Tth111I ve GR-9 $\beta$  genotiplerinin birlikte PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi

<b>Tth111I + GR-9<math>\beta</math></b>	<b>Mutant Allel Yok (Tth111I CC + GR-9<math>\beta</math> AA) (n = 52)</b>	<b>Mutant Allel Var (Tth111I CT ve TT + GR-9<math>\beta</math> AG ve GG) (n = 35)</b>	<b>P</b>
PASI	11.58 $\pm$ 10.5 (1.2-46.8, 8.4)	12.84 $\pm$ 10.3 (2.4-49.2, 9.2)	0.389
CRP (mg/L)	7 $\pm$ 12.02 (3.19-82.1, 3.45)	9.9 $\pm$ 15.51 (3.19-84.3, 3.45)	0.503
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	25.05 $\pm$ 5.55 (16.7-38.3, 23.9)	28.02 $\pm$ 7.41 (17.6-46.1, 28.2)	0.036
IL-6 (pg/mL)	10.81 $\pm$ 5.24 (3.1-25.2, 9.25)	14.5 $\pm$ 6.55 (5.2-27.3, 12.6)	0.005

Veriler ortalama  $\pm$  SD (min-max, medyan) olarak verilmiştir.

#### 4.9. Klinik parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri

Hasta grubunda yaş ile CRP ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla  $r=0.191$ ,  $P=0.055$ ;  $r=0.23$ ,  $P=0.020$ ). Bununla beraber PASI skoru ile hastalık tanı yaşı arasında negatif korelasyon ( $r=-0.277$ ,  $P=0.017$ ), hastalık süresi ile pozitif korelasyon ( $r=0.506$ ,  $P<0.0001$ ) tespit edilmiştir. CRP ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 arasında ise pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla  $r=0.273$ ,  $P=0.005$ ;  $r=0.192$ ,  $P=0.055$ ). Klinik parametreler arasında korelasyon ilişkileri Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Klinik parametreler arasında korelasyon ilişkileri

	İstatistiksel Değer	PASI	CRP	TNF- $\alpha$	IL-6
<b>Yaş</b>	<b>r</b>	0	0.191	0.23	0.008
	<b>P</b>	0.9998	0.0554	0.0209	0.9361
<b>Hastalık Tanı Yaşı</b>	<b>r</b>	-0.277	0.153	0.17	-0.012
	<b>P</b>	0.0175	0.1262	0.0883	0.902
<b>Hastalık Süresi</b>	<b>r</b>	0.506	0.095	0.046	0.049
	<b>P</b>	<0.0001	0.3439	0.6467	0.6266
<b>PASI</b>	<b>r</b>	-	0.041	0.15	-0.017
	<b>P</b>	-	0.733	0.2065	0.884
<b>CRP</b>	<b>r</b>	-	-	0.273	0.192
	<b>P</b>	-	-	0.0058	0.055
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>r</b>	-	-	-	0.14
	<b>P</b>	-	-	-	0.1611

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre Tth111I CC genotipi ile karşılaştırıldığında serum TNF- $\alpha$  seviyesi TT genotipi ve T alleli taşıyanlarda (CT + TT) artmaktadır. Serum IL-6 seviyesi ise hem CT ve TT genotipinde hem de T alleli taşıyanlarda artmıştır (Şekil 4.3, Tablo 4.3). Bununla birlikte GR-9 $\beta$  AA genotipi ile karşılaştırıldığında serum TNF- $\alpha$  seviyesi GG genotipinde, serum IL-6 seviyesi ise AG genotipi ve G alleli taşıyanlarda (AG + GG) istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (Şekil 4.7, Tablo 4.7). Bu sonuçlara ilave olarak Tth111I ve GR-9 $\beta$  birlikte taşımayanlar ile karşılaştırıldığında bu polimorfizmleri beraber taşıyanlarda serum TNF- $\alpha$  ve serum IL-6 seviyeleri artmıştır (Şekil 4.8, Tablo 4.8). Diğer yandan Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizminlerinin PASI ve CRP seviyelerine etki etmediği tespit edilmiştir.

Tth111I polimorfizminin NR3C1 geninin promotor aktivitesini değiştirdiği belirtilmiş ve yüksek günlük kortizol seviyesi, 1 mg dexametazon'a (DEX) karşı azalmış kortizol cevabı, düşük insülin ve kolesterol seviyeleri ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Tth111I polimorfizminin etkisini GR-9 $\beta$ , ER22/23EK ve BclI polimorfizmlerinden biri ya da bir kaçıyla beraber bulunduğu gösterdiği öne sürülmüştür (De Iudicibus, Franca, Martelossi, Ventura, & Decorti, 2011; Koper vd., 2014; Nicolaidis, Galata, Kino, Chrousos, & Charmandari, 2010). Guillain-Barre sendromunda BclI ile beraber, multiple skleroz'da ise BclI ve ER22/23EK ile beraber hastalık şiddetinin arttığı bildirilmiştir (Dekker vd., 2009; van Winsen vd., 2009). Bununla birlikte GR-9 $\beta$  ile beraber bipolar bozuklukta koruyucu rolü olabileceği belirtilmiştir (Spijker & van Rossum, 2009). Son olarak Tth111I polimorfizminin astım

hastalarının periferik kan lenfositlerinde TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Panek vd., 2015).

GR-9 $\beta$  polimorfizminin neden olduğu A>G değişimi mRNA üzerindeki “ATTTA” dizisinin “GTTTA” olarak değişimiyle sonuçlanmaktadır. “ATTTA” dizisine sahip GR- $\beta$  reseptör izoformu dayanıksızdır. Dizinin “GTTTA” olarak değişmesi ise GR- $\beta$  mRNA’sının daha istikrarlı hala gelmesine neden olmaktadır. Sonuçta GR-9 $\beta$  polimorfizmi GC’lere karşı duyarsız reseptör izoformu olan GR $\beta$ ’ya ait mRNA’nın stabilitesini artırarak GC direncine neden olabilmektedir (Derijk vd., 2001; Schaaf & Cidlowski, 2002; van den Akker vd., 2006). Geniş bir populusyonda yurütölen bir çalışmada GR-9 $\beta$  polimorfizmini homozigot taşıyanlarda inflamatuvar bir hastalık olan kardiyovasköler hastalık (CHD) riskinin 2.8 kat, kalp krizi (MI) riskini ise 2.2 kat artırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada önemli inflamatuvar belirteçlerinden hs-CRP ve IL-6’nın homozigot taşıyıcılarda anlamlı olarak arttığı bunun yanında intima-media kalınlığının da artış gösterdiği kaydedilmiştir. Sonuç olarak yazarlar GC direncine neden olduğundan dolayı homozigot GR-9 $\beta$  taşıyıcılarında kortizolün pro-inflamatuvar sistem üzerinde baskılayıcı etkisini tam olarak gösteremediğini belirtmişlerdir (van den Akker vd., 2008). GR-9 $\beta$  polimorfizminin inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit ile ilişkisine dikkat çeken çalışmalarda bulunmaktadır (Derijk vd., 2001; van Oosten vd., 2010).

Psoriasis patogeneziyle ilişkili olan ve GC’ler tarafından GR aracılığıyla baskılanan çeşitli sinyal yolakları mevcuttur. NF- $\kappa$ B yolağı bunlardan bir tanesidir. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında, apoptoziste ve inflamatuvar yolaklarda anahtar düzenleyici bir öğe olarak NF- $\kappa$ B psoriasis patogenezinde temel bir transkripsiyon faktörüdür. Yapılan çalışmalarda psoriatik lezyonlarda aktif NF- $\kappa$ B

seviyesinin arttığı gösterilmiştir (Goldminz, Au, Kim, Gottlieb, & Lizzul, 2013; Lizzul vd., 2005; Moorchung vd., 2014). Aralarında psoriasis patogenezinde rol oynayan LL-37 ve TNF $\alpha$ 'nında olduğu bir çok faktör NF- $\kappa$ B'yi aktive edebilmektedir. Aynı zamanda psoriasis için genetik risk faktörleri arasında sayılan CARD-14 ve PSORS-2 NF- $\kappa$ B aktivasyonunda rol alırlar (Jordan vd., 2012). Psoriasisde NF- $\kappa$ B'nin keratinositlerin hayatta kalımını ve epidermal hiperproliferasyonunu artırdığı da öne sürülmektedir (Doger vd., 2007; Takada, Singh, & Aggarwal, 2004). NF- $\kappa$ B bir çok pro-inflamatuvar sitokin (IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF $\alpha$  gibi) üretimini artırmaktadır (Bantel, Schmitz, Raible, Gregor, & Schulze-Osthoff, 2002; Moorchung vd., 2014; Refojo, Liberman, Holsboer, & Arzt, 2001).

Psoriasis tedavisinde oldukça sık kullanılan GC'ler NF- $\kappa$ B yolağını GR'ler aracılığıyla çeşitli mekanizmalarla inhibe etmektedirler. GR'lerin fiziksel olarak NF- $\kappa$ B alt birimlerinden p65 ile etkileşime girerek NF- $\kappa$ B aktivitesini baskılaması, GRIP ile birleşerek NF- $\kappa$ B/IRF3 heterodimerinin oluşumunu engellemesi, pTEFb ile RNA polimeraz II enziminin birleşmesini engelleyerek RNA polimeraz II fosforilasyonunu ve aktivitesini önlemesi, HDAC ile etkileşerek NF- $\kappa$ B'yi baskılaması, CREB1 ve p300 protein kompleksi ile NF- $\kappa$ B etkileşimini önlemesi ve p53 ile etkileşime girerek NF- $\kappa$ B'nin pro-inflamatuvar transkripsiyon aktivitesini değiştirmesi bu mekanizmalar arasında sayılabilmektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015).

MAPK ve AP-1 yolakları GR'ler tarafından baskılandığı bilinen bir diğer yolaklardır. NF- $\kappa$ B gibi AP-1 ve MAPK yolakları da proliferasyon, farklılaşma, gen ekspresyonu, apoptozis ve inflamatuvar olaylarda anahtar bir transkripsiyon faktörüdür. TNF- $\alpha$  ve büyüme faktörleri gibi etkenler MAP3K gibi kinaz enzimlerini uyararak diğer MAPK enzimlerini (p38, JNK, ERK) aktive ederler. Aktif JNK ise AP-1'i

aktifleştirerek birçok pro-inflamatuvar sitokinin ekspresyonunu artırır (Busillo & Cidlowski, 2013). Psoriatik lezyonel deride p38 MAPK aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Wang vd., 2009; Yu vd., 2007). Keratinositlerde p38 MAPK aracılığıyla S100 ve defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin upregülasyonunun arttığı tespit edilmiştir (Hau vd., 2013; Mose, Kang, Raaby, Iversen, & Johansen, 2013). TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinler p38 MAPK tarafından transkripsiyonel ve mRNA transkriptlerinin stabilizasyonu gibi post-transkripsiyonel olarak düzenlenmektedir (Brook, Sully, Clark, & Saklatvala, 2000; Mavropoulos, Sully, Cope, & Clark, 2005). Psoriatik lezyonlarda aktivitesinin arttığı tespit edilen MK2 (MAPK-activated protein kinase), p38 MAPK'nın fosforilleyerek aktifleştirdiği kinazlardandır. MK2 psoriasis patogenezinde rol oynayan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde rol almaktadır (Hegen, Gaestel, Nickerson-Nutter, Lin, & Telliez, 2006; Kotlyarov vd., 1999). ERK1/2 ve p38 MAPK yoluyla aktive olan CREB, STAT-3 ve STAT-1 gibi lezyonel psoriatik deride aktivitesi artmış transkripsiyon faktörleri TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Mavropoulos, Rigopoulou, Liaskos, Bogdanos, & Sakkas, 2013).

GC'ler AP-1 ve MAPK yolaklarını inhibe etmektedir. GC'ler GR aracılığıyla AP-1 inhibisyonunu c-Jun alt birimine bağlanarak, promotor bölgede GRE'ye bağlanmış haldeyken aynı zamanda c-Jun alt birimine bağlanarak ve MAPK fosfataz 1 (MKP-1) enzimini indükleyerek bir MAPK üyesi olan JNK'yı (c-Jun N terminal kinaz) inaktive edip c-Jun transkripsiyonel aktivitesini düşürerek gerçekleştirmektedir (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015). GC'ler MKP-1 aktivitesini artırmakla kalmaz aynı zamanda yıkımını da azaltmaktadır (Wu vd., 2004). Bütün MAPK yolaklarını inhibe eden MKP-1, JNK'ya ilave olarak ERK ve p38 MAPK'yı da inhibe etmektedir. Bunlara



ek olarak GC'ler psoriasisle ilişkili COX-2'yi inhibe ederek araşidonik asitin inflamatuvar ürünleri olan eikozanoidlerin üretimini engellemektedir (Barnes, 2006; Mavropoulos vd., 2013).

Bulgularımıza göre Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerini taşıyan psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  ve IL-6 serum seviyelerinin artması, GC'lerin psoriasis patogenezinde de etkin şekilde rol alan NF- $\kappa$ B, AP-1 ve MAPK yolakları üzerindeki baskılayıcı etkisiyle açıklanabilir. Buna göre Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerinin neden olduğu GC direnci sonucunda bu yolakların TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini artırması engellenememiş olabilir.

Çalışmamızda NR3C1 genindeki N363S, BclI ve rs33388 polimorfizmleride araştırılmıştır. Ancak bu üç polimorfizmde psoriasis hastalarında PASI, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerine etkisi gözlenmemiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar N363S polimorfizminin artmış transaktivasyon kapasitesine sahip olduğunu ve artmış GC duyarlılığına neden olduğunu göstermektedir (Manenschijn, van den Akker, Lamberts, & van Rossum, 2009). Tam olarak etkisini nasıl gösterdiğinin moleküler mekanizması açık değildir. Ancak asparajin aminoasidinin serine dönüşümünün reseptörün AF1 bölgesinde fonksiyonel değişikliğe sebep olduğu düşünülmektedir (Koper vd., 2014; Panek vd., 2015). N363S polimorfizmi ile ilişkisi gösterilen bozukluklar arasında artmış vücut kütle indeksi (BMI), artmış LDL ve trigliserid konsantrasyonu, koroner arter hastalığı, kemik mineral yoğunluğunda azalma, bronşiyal astım ve BclI polimorfizmi ile birlikte romatoid artrit riskinde azalma gösterilebilir (Di Blasio vd., 2003; Huizenga vd., 1998; Kuningas, Mooijaart, Slagboom, Westendorp, & van Heemst, 2006; Lin, Wang, & Morris, 2003; Panek vd., 2012; van Oosten vd., 2010).

BclII polimorfizminin obezite, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. G alleli taşıyanların GC duyarlılığını artırdığı belirtilmektedir (Manenschijn vd., 2009). BclII polimorfizminin neden olduğu obezite ile artmış GC duyarlılığı arasında pozitif ilişki tanımlanmıştır. Gençlerde G alleli taşıyanlarda BMI, bel-kalça oranı ve abdominal yağ artışı bulunmuştur. Yaşlı bireylerde ise BclII polimorfizmi bulunduranların düşük BMI, bel-kalça oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Obezitenin yanında BclII polimorfizmi ile yüksek insülin seviyesi ve hipertansiyon arasında da ilişki tespit edilmiştir (Manenschijn vd., 2009). Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve HbA1c gibi kardiyovasküler hastalık riskleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak BclII ve N363S polimorfizmini birlikte bulunduranlarda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinin arttığı, kan basıncı yüksekliğine eğilim gösterilmiştir (Di Blasio vd., 2003; Kuningas vd., 2006). BclII polimorfizmi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda da çalışılmıştır. Graves göz hastalığıyla BclII polimorfizmi arasında ilişki bulunmuştur. Hastalığın hafif şiddetli seyrettiği hastalarda BclII frekansı daha fazla iken, hastalık şiddeti fazla olan hastalarda daha azdır. Bunun sebebi G allelinin GC duyarlılığını artırmasından dolayı endojen GC'lere cevap olarak immün ve inflamasyon reaksiyonların azalması olarak açıklanmıştır (Boyle vd., 2008). Bu duruma paralel olarak N363S polimorfizmi ile beraber romatoid artrit (RA) hastalığının gelişim riskini azalttığı bildirilmiştir (van Oosten vd., 2010). Yapılan araştırmalar inflamatuvar barsak hastalığında da BclII taşıyanların GC tedavisine daha iyi cevap verdiğini ve BclII taşıyanlarda hastalık riskinin azaldığını göstermiştir (De Iudicibus vd., 2007; van Oosten vd., 2008).

Sonuç olarak; bu çalışmada psoriasis hastalarında NR3C1 geninde bulunan Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerinin hem tek başlarına hem de beraber serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Psoriasis patogeneğinde rol alan bu pro-inflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerindeki artış Tth111I ve GR-9 $\beta$  polimorfizmlerinin neden olduğu GC direnci ile açıklanabilir. Ancak elde ettiğimiz bu sonuçlar daha ileri moleküler çalışmalar ve daha büyük psoriasis hasta gruplarında çalışılarak kesinleştirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Arıcan, O., Aral, M., Sasmaz, S., & Ciragil, P. (2005). Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of Inflammation*, 2005(5), 273–279. <http://doi.org/10.1155/MI.2005.273>
- Baliwag, J., Barnes, D., & Johnston, A. (2015). Cytokines in psoriasis. *Cytokine*, 73(2), 342–350.
- Bantel, H., Schmitz, M. L., Raible, A., Gregor, M., & Schulze-Osthoff, K. (2002). Critical role of NF-kappaB and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(13), 1832–1834. <http://doi.org/10.1096/fj.02-0223fje>
- Barnes, P. J. (2006). Corticosteroid effects on cell signalling. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 27(2), 413–426. <http://doi.org/10.1183/09031936.06.00125404>
- Bazsó, A., Szappanos, Á., Patócs, A., Poór, G., Shoenfeld, Y., & Kiss, E. (2015). The importance of glucocorticoid receptors in systemic lupus erythaematosus. A systematic review. *Autoimmunity Reviews*, 14(4), 349–351. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.007>
- Bhatia, R., Muraskas, J., Janusek, L. W., & Mathews, H. (2014). Measurement of the glucocorticoid receptor: Relevance to the diagnosis of critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. *Journal of Critical Care*, 29(4), 691.e1–691.e5. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.02.016>
- Boyle, B., Korányi, K., Patocs, a, Liko, I., Szappanos, a, Bertalan, R., ... Balazs, C. (2008). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in Graves ophthalmopathy. *The British journal of ophthalmology*, 92(1), 131–134. <http://doi.org/10.1136/bjo.2007.126789>
- Bray, P. J., & Cotton, R. G. H. (2003). Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): Pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Human Mutation*, 21(6), 557–568. <http://doi.org/10.1002/humu.10213>
- Brook, M., Sully, G., Clark, A. R., & Saklatvala, J. (2000). Regulation of tumour necrosis factor alpha mRNA stability by the mitogen-activated protein kinase p38 signalling cascade. *FEBS letters*, 483(1), 57–61.
- Busillo, J. M., & Cidlowski, J. A. (2013). The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: Ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24(3), 109–119. <http://doi.org/10.1016/j.tem.2012.11.005>

- Chandra, A., Ray, A., Senapati, S., & Chatterjee, R. (2015). Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol.*, *64*(2), 313–323.
- Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, *34*(3), J314–J321. <http://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.001>
- Chen, W., Dang, T., Blind, R. D., Wang, Z., Civasotto, C. N., Hittelman, A. B., ... Garabedian, M. J. (2008). Glucocorticoid receptor phosphorylation differentially affects target gene expression. *Molecular endocrinology*, *22*(8), 1754–1766. <http://doi.org/10.1210/me.2007-0219>
- Chiricozzi, A., Guttman-Yassky, E., Suárez-Fariñas, M., Nograles, K. E., Tian, S., Cardinale, I., ... Krueger, J. G. (2011). Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*, *131*(3), 677–687. <http://doi.org/10.1038/jid.2010.340>
- Clark, A. R., & Belvisi, M. G. (2012). Maps and legends: The quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacology and Therapeutics*, *134*(1), 54–67. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.12.004>
- Cruz-Topete, D., & Cidlowski, J. A. (2015). One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, *22*(1-2), 20–32. <http://doi.org/10.1159/000362724>
- De Iudicibus, S., Franca, R., Martelossi, S., Ventura, A., & Decorti, G. (2011). Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, *17*(9), 1095–1108. <http://doi.org/10.3748/wjg.v17.i9.1095>
- De Iudicibus, S., Stocco, G., Martelossi, S., Drigo, I., Norbedo, S., Lionetti, P., ... Ventura, A. (2007). Association of BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus with response to glucocorticoids in inflammatory bowel disease. *Gut*, *56*(9), 1319–1320. <http://doi.org/10.1136/gut.2006.116160>
- Dejager, L., Vandevyver, S., Petta, I., & Libert, C. (2014). Dominance of the strongest: Inflammatory cytokines versus glucocorticoids. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, *25*(1), 21–33. <http://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.12.006>
- Dekker, M. J., van den Akker, E., Koper, J. W., Manenschijn, L., Geleijns, K., Ruts, L., ... Jacobs, B. C. (2009). Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst*, *14*(2), 75–83. <http://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2009.00216.x>
- Derijk, R. H., Schaaf, M. J., Turner, G., Datson, N. A., Vreugdenhil, E., Cidlowski, J., ... Detera-Wadleigh, S. D. (2001). A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is

- associated with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 28(11), 2383–2388.
- Di Blasio, A. M., van Rossum, E., Maestrini, S., Berselli, M. E., Tagliaferri, M., Podestà, F., ... Lamberts, S. W. J. (2003). The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clinical Endocrinology*, 59(1), 68–74. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01798.x>
- Doger, F. K., Dikicioglu, E., Ergin, F., Unal, E., Sendur, N., & Uslu, M. (2007). Nature of cell kinetics in psoriatic epidermis. *Journal of Cutaneous Pathology*, 34(3), 257–263. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00719.x>
- Dowlatshahi, E. A., van der Voort, E. A. M., Arends, L. R., & Nijsten, T. (2013). Markers of systemic inflammation in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 169(2), 266–282. <http://doi.org/10.1111/bjd.12355>
- Elder, J. T., Nair, R. P., Guo, S. W., Henseler, T., Christophers, E., & Voorhees, J. J. (1994). The genetics of psoriasis. *Archives of dermatology*, 130(2), 216–224. <http://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12386091>
- Goldminz, A. M., Au, S. C., Kim, N., Gottlieb, A. B., & Lizzul, P. F. (2013). NF-κB: An essential transcription factor in psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, 69(2), 89–94. <http://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.002>
- Gross, K. L., Lu, N. Z., & Cidlowski, J. A. (2009). Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 300(1-2), 7–16. <http://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.001>
- Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2007). Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology*, 25(6), 535–546. <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.08.007>
- Hardy, R. S., Raza, K., & Cooper, M. S. (2012). Endogenous glucocorticoids in inflammation: Contributions of systemic and local responses. *Swiss Medical Weekly*, 142(w13650), 1–10. <http://doi.org/10.4414/smw.2012.13650>
- Hau, C. S., Kanda, N., Noda, S., Tatsuta, A., Kamata, M., Shibata, S., ... Tada, Y. (2013). Visfatin enhances the production of cathelicidin antimicrobial peptide, human β-Defensin-2, Human β-Defensin-3, and S100A7 in human keratinocytes and their orthologs in murine imiquimod-induced psoriatic skin. *American Journal of Pathology*, 182(5), 1705–1717. <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.044>
- Hegen, M., Gaestel, M., Nickerson-Nutter, C. L., Lin, L. L., & Telliez, J. B. (2006). MAPKAP kinase 2-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis. *Journal of immunology*, 177(3), 1913–1917. <http://doi.org/177/3/1913> [pii]

- Higgins, E. (2000). Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 25(2), 107–109. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00588.x>
- Huizenga, N. A., Koper, J. W., De Lange, P., Pols, H. A., Stolk, R. P., Burger, H., ... Lamberts, S. W. (1998). A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(1), 144–151. <http://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4490>
- Ito, K., Yamamura, S., Essilfie-Quaye, S., Cosio, B., Ito, M., Barnes, P. J., & Adcock, I. M. (2006). Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *The Journal of experimental medicine*, 203(1), 7–13. <http://doi.org/10.1084/jem.20050466>
- Jabbari, A., Johnson-Huang, L. M., & Krueger, J. G. (2011). Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*, 146(1), 17–30. <http://doi.org/R23114194> [pii]
- Jablonska, S., & Majewski, S. (2001). On the immunopathogenesis of psoriasis. *Archives of dermatology*, 137(2), 229–231. <http://doi.org/dlt0201-3> [pii]
- Jordan, C. T., Cao, L., Roberson, E. D. O., Pierson, K. C., Yang, C. F., Joyce, C. E., ... Bowcock, A. M. (2012). PSORS2 is due to mutations in CARD14. *American Journal of Human Genetics*, 90(5), 784–795. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.012>
- Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(9), 518–530. <http://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>
- Kalkan, G., Seçkin, H. Y., Baş, Y., Benli, I., Özyurt, H., Ateş, Ö., ... Pancar, G. Ş. (2014). Analysis of manganese superoxide dismutase (MnSOD Ala-9Val) and glutathione peroxidase (GPx1 Pro 198 Leu) gene polymorphisms in psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, 306(3), 253–258. <http://doi.org/10.1007/s00403-013-1427-5>
- Koper, J. W., van Rossum, E., & van den Akker, E. (2014). Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids*, 92, 62–73. <http://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.07.015>
- Kormeili, T., Lowe, N. J., & Yamauchi, P. S. (2004). Psoriasis: Immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *British Journal of Dermatology*, 151(1), 3–15. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06009.x>
- Kotlyarov, A., Neininger, A., Schubert, C., Eckert, R., Birchmeier, C., Volk, H. D., & Gaestel, M. (1999). MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF-alpha biosynthesis. *Nature cell biology*, 1(2), 94–97. <http://doi.org/10.1038/10061>

- Kundakci, N., Türsen, U., Babiker, M. O., & Gürgey, E. (2002). The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International Journal of Dermatology*, *41*(4), 220–224.
- Kuningas, M., Mooijaart, S. P., Slagboom, P. E., Westendorp, R. G. J., & van Heemst, D. (2006). Genetic variants in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and cardiovascular disease risk. The Leiden 85-plus Study. *Biogerontology*, *7*(4), 231–238. <http://doi.org/10.1007/s10522-006-9021-2>
- Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D., & Song, G. G. (2012). Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to psoriasis: A meta-analysis. *Inflammation Research*, *61*(7), 657–663. <http://doi.org/10.1007/s00011-012-0458-2>
- Lima, E. D. A., & Lima, M. D. A. (2011). Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Anais brasileiros de dermatologia*, *86*(6), 1151–1158.
- Lin, R. C. Y., Wang, X. L., & Morris, B. J. (2003). Association of coronary artery disease with glucocorticoid receptor N363S variant. *Hypertension*, *41*(3), 404–407. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000055342.40301.DC>
- Liu, Y., Krueger, J. G., & Bowcock, A. M. (2007). Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes and immunity*, *8*(1), 1–12. <http://doi.org/10.1038/sj.gene.6364351>
- Lizzul, P. F., Aphale, A., Malaviya, R., Sun, Y., Masud, S., Dombrovskiy, V., & Gottlieb, A. B. (2005). Differential expression of phosphorylated NF-kappaB/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF-kappaB in response to treatment with etanercept. *The Journal of investigative dermatology*, *124*(6), 1275–1283. <http://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23735.x>
- Louden, B. A., Pearce, D. J., Lang, W., & Feldman, S. R. (2004). A Simplified Psoriasis Area Severity Index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients. *Dermatology online journal*, *10*(2), 7.
- Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, *445*(7130), 866–873. <http://doi.org/10.1038/nature05663>
- Lowes, M. A., Suárez-Fariñas, M., & Krueger, J. G. (2014). Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology*, *32*, 227–55. <http://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>
- Manenschijn, L., van den Akker, E., Lamberts, S. W. J., & van Rossum, E. (2009). Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms: An overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*, 179–198. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05013.x>



- Mattozzi, C., Salvi, M., D'Epiro, S., Giancristoforo, S., Macaluso, L., Luci, C., ... Richetta, A. G. (2013). Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*, 227(2), 134–45. <http://doi.org/10.1159/000353398>
- Mavropoulos, A., Rigopoulou, E. I., Liaskos, C., Bogdanos, D. P., & Sakkas, L. I. (2013). The role of p38 MAPK in the aetiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical & developmental immunology*, 2013(569751), 1–10. <http://doi.org/10.1155/2013/569751>
- Mavropoulos, A., Sully, G., Cope, A. P., & Clark, A. R. (2005). Stabilization of IFN-gamma mRNA by MAPK p38 in IL-12- and IL-18-stimulated human NK cells. *Blood*, 105(1), 282–288. <http://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2782>
- Miller, A. L., Webb, M. S., Copik, A. J., Wang, Y., Johnson, B. H., Kumar, R., & Thompson, E. B. (2005). p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a key mediator in glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells: correlation between p38 MAPK activation and site-specific phosphorylation of the human glucocorticoid receptor at serine 211. *Molecular endocrinology*, 19(6), 1569–1583. <http://doi.org/10.1210/me.2004-0528>
- Moorchung, N., Kulaar, J. S., Chatterjee, M., Vasudevan, B., Tripathi, T., & Dutta, V. (2014). Role of NF- $\kappa$ B in the pathogenesis of psoriasis elucidated by its staining in skin biopsy specimens. *International Journal of Dermatology*, 53(5), 570–574. <http://doi.org/10.1111/ijd.12050>
- Mose, M., Kang, Z., Raaby, L., Iversen, L., & Johansen, C. (2013). TNF $\alpha$ - and IL-17A-mediated S100A8 expression is regulated by p38 MAPK. *Experimental Dermatology*, 22(7), 476–481. <http://doi.org/10.1111/exd.12187>
- Nicolaides, N. C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G. P., & Charmandari, E. (2010). The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function. *Steroids*, 75(1), 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.09.002>
- Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5), 1033–1044. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>
- Panek, M., Pietras, T., Antczak, A., Górski, P., Kuna, P., & Szemraj, J. (2012). The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Molecular Biology Reports*, 39(4), 4749–4757. <http://doi.org/10.1007/s11033-011-1267-3>
- Panek, M., Pietras, T., Fabijan, A., Ziolo, J., Wieteska, Ł., Małachowska, B., ... Kuna, P. (2015). The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients. *Inflammation*, 38(4), 1479–1492. <http://doi.org/10.1007/s10753-015-0123-3>

- Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2013). Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, *133*(2), 377–385. <http://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
- Rachakonda, T. D., Schupp, C. W., & Armstrong, A. W. (2014). Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *70*(3), 512–516. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.013>
- Refojo, D., Liberman, A. C., Holsboer, F., & Arzt, E. (2001). Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids. *Immunology and Cell Biology*, *79*(4), 385–394. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2001.01023.x>
- Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *The New England journal of medicine*, *353*(16), 1711–1723. <http://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
- Schaaf, M. J. M., & Cidlowski, J. A. (2002). AUUUA motifs in the 3'UTR of human glucocorticoid receptor alpha and beta mRNA destabilize mRNA and decrease receptor protein expression. *Steroids*, *67*(7), 627–636. [http://doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00015-6](http://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00015-6)
- Spijker, A. T., & van Rossum, E. (2009). Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*, 199–215. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04985.x>
- Stevens, A., Ray, D. W., Zeggini, E., John, S., Richards, H. L., Griffiths, C. E. M., & Donn, R. (2004). Glucocorticoid Sensitivity Is Determined by a Specific Glucocorticoid Receptor Haplotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(2), 892–897. <http://doi.org/10.1210/jc.2003-031235>
- Takada, Y., Singh, S., & Aggarwal, B. B. (2004). Identification of a p65 Peptide That Selectively Inhibits NF- $\kappa$ B Activation Induced by Various Inflammatory Stimuli and Its Role in Down-regulation of NF- $\kappa$ B-mediated Gene Expression and Up-regulation of Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(15), 15096–15104. <http://doi.org/10.1074/jbc.M311192200>
- Uhlenhaut, N. H., Barish, G. D., Yu, R. T., Downes, M., Karunasiri, M., Liddle, C., ... Evans, R. M. (2013). Insights into Negative Regulation by the Glucocorticoid Receptor from Genome-wide Profiling of Inflammatory Cistromes. *Molecular Cell*, *49*(1), 158–171. <http://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.013>
- Van den Akker, E., Koper, J. W., van Rossum, E., Dekker, M. J. H., Russcher, H., de Jong, F. H., ... Lamberts, S. W. J. (2008). Glucocorticoid receptor gene and risk of cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*, *168*(1), 33–39. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.41>

- Van den Akker, E., Russcher, H., van Rossum, E., Brinkmann, A. O., De Jong, F. H., Hokken, A., ... Lamberts, S. W. J. (2006). Brief report: Glucocorticoid receptor polymorphism affects transrepression but not transactivation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(7), 2800–2803. <http://doi.org/10.1210/jc.2005-2119>
- Van Oosten, M., Dolhain, R., Koper, J., van Rossum, E., Emonts, M., Han, K., ... Feelders, R. (2010). Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, *12*(4), R159. <http://doi.org/10.1186/ar3118>
- Van Oosten, M., van der Woude, C. J., Weersma, R. K., van Rossum, E., Koper, J. W., Kuipers, E. J., ... Feelders, R. A. (2008). 695 The Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphism BclI Which Modulates Glucocorticoid Sensitivity Is Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, *134*(4), A-97–A-98. [http://doi.org/10.1016/S0016-5085\(08\)60457-6](http://doi.org/10.1016/S0016-5085(08)60457-6)
- Van Rossum, E., Koper, J. W., van den Beld, A. W., Uitterlinden, A. G., Arp, P., Ester, W., ... Lamberts, S. W. J. (2003). Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clinical endocrinology*, *59*(5), 585–592. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x>
- Van Rossum, E., & Lamberts, S. W. J. (2004). Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent progress in hormone research*, *59*, 333–357. <http://doi.org/10.1210/rp.59.1.333>
- Van Rossum, E., & van den Akker, E. (2010). Glucocorticoid resistance. *Endocrine Development*, *20*, 127–136. <http://doi.org/10.1159/000321234>
- Van Winsen, L. M. L., Manenschijn, L., van Rossum, E., Crusius, B. a., Koper, J. W., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. J. (2009). A glucocorticoid receptor gene haplotype (TthIII1/ER22/23EK/9beta) is associated with a more aggressive disease course in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *94*(6), 2110–2114. <http://doi.org/10.1210/jc.2008-2194>
- Wallace, A. D., & Cidlowski, J. A. (2001). Proteasome-mediated Glucocorticoid Receptor Degradation Restricts Transcriptional Signaling by Glucocorticoids. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(46), 42714–42721. <http://doi.org/10.1074/jbc.M106033200>
- Wang, S., Uchi, H., Hayashida, S., Urabe, K., Moroi, Y., & Furue, M. (2009). Differential expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2, phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB p105/p50 in chronic inflammatory skin diseases. *The Journal of dermatology*, *36*(10), 534–540. <http://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00696.x>

- Wu, W., Chaudhuri, S., Brickley, D. R., Pang, D., Karrison, T., & Conzen, S. D. (2004). Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res*, *64*(5), 1757–1764.
- Yang, N., Ray, D. W., & Matthews, L. C. (2012). Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids*, *77*(11), 1041–1049.  
<http://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.05.007>
- Yu, X. J., Li, C. Y., Dai, H. Y., Cai, D. X., Wang, K. Y., Xu, Y. H., ... Zhou, C. L. (2007). Expression and localization of the activated mitogen-activated protein kinase in lesional psoriatic skin. *Experimental and Molecular Pathology*, *83*(3), 413–418. <http://doi.org/10.1016/j.yexmp.2007.05.002>
- Zalewski, G., Wasilewska, A., Zoch-Zwierz, W., & Chyczewski, L. (2008). Response to prednisone in relation to NR3C1 intron B polymorphisms in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, *23*(7), 1073–1078.  
<http://doi.org/10.1007/s00467-008-0772-7>

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : İsmail BENLİ  
 Doğum tarihi ve Yer : 1981 / Tokat  
 Yabancı Dili : İngilizce  
 Telefon : 05054080254  
 e-mail : [ismailbenli60@hotmail.com](mailto:ismailbenli60@hotmail.com)

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	GOÜ / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Tıbbi Biyokimya	2015
Doktora	GOÜ / Fen Bilimleri Enstitüsü / Moleküler Biyoloji	2013
Yüksek Lisans	GOÜ / Fen Bilimleri Enstitüsü / Moleküler Biyoloji	2009
Lisans	OMÜ / Biyoloji	2003
Lise	Erzincan Fen Lisesi	1999

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013-....	GOÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	Öğr. Gör. Dr.
2011-2013	GOÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	Öğr. Gör.
2005-2011	GOÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Moleküler Biyokimya Laboratuvarı	Biyolog