

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**DOKTORA TEZİ**

**PSORİASİS (SEDEF) HASTALIĞINDA TEK NÜKLEOTİD  
POLİMORFİZMLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ,  
KARDİYOVASKÜLER VE METABOLİK TUTULUM  
ARASINDAKİ BAĞLANTININ BELİRLENMESİ**

**Meliha Merve HIZ**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**Tezin Sunulduğu Tarih: 19/07/2013**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Cüneyt AKI**

**ÇANAKKALE**

## DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

**MELİHA MERVE HIZ** tarafından **DOÇ. DR. CÜNEYT AKI** yönetiminde hazırlanan “**PSORİASİS (SEDEF) HASTALIĞINDA TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZİMLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ, KARDİYOVASKÜLER VE METABOLİK TUTULUM ARASINDAKİ BAĞLANTININ BELİRLENMESİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cüneyt AKI

Danışman

Prof. Dr. Fatma SILAN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Emine Şeküre Nazlı ARDA

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Kemal Melih TAŞKIN

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Berrin TUĞRUL

Jüri Üyesi

Sıra No :

Tez Savunma Tarihi: 19/07/2013

Doç. Dr. Zeki KARACA

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

Hazırlanan bu Doktora tezi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Komisyonu tarafından 2012/050 no'lu projeden desteklenmiştir.

## İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI

**Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.**

Meliha Merve HIZ

## TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimin ve tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübeleri ile bilimsel ve akademik hayatımda bana yol gösteren, hoş görüşü ile bana destek olan, daima yanımda olup karşılaştığım tüm zorlukların aşılmasında yardımlarını ve anlayışını esirgemeyen, bana güveni ve desteği için, danışmanım Sayın Doç. Dr. Cüneyt AKI'ya,

Lisans öğrenimimden bu zamana kadar fedakârlıktan kaçınmadan bilimsel ve akademik gelişimim kadar, bireysel olgunlaşmam, girişimcilik ruhumun ve kendime güvenimim oluşmasını sağlayan, hayat ve iş disiplini konusunda yol gösteren, Sayın Prof. Dr. Emine Şeküre Nazlı ARDA'ya,

Doktora tez çalışmasının her aşamasında bilimsel bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bilimsel gelişimim olduğu kadar hayatımın zor dönemlerindeki desteklerini esirgemeyen, çalışmanın her aşamasında beni yönlendiren, ayrıca deneysel aşamadaki zorlukların aşılmasında laboratuvar imkanlarını kullanmama izin vererek insan genetiği çalışmamı ve tüm akademik hayatım boyunca bu alanda ilerlememi sağlayan Prof. Dr. Fatma SILAN'a

Doktora tez çalışması sırasında bilimsel tecrübeleri ve destekleri ile motivasyonumu güçlendiren ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Sayın Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR'e

Doktora tez çalışması için gerekli hastaların sağlanmasında klinik desteği veren Doç. Dr. Zerrin ÖĞRETMEN'e,

Hastaların verilerinin toparlanmasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Asistan Dr. İsmail DAĞ'a,

Lisans eğitimimden bu zamana moleküler teknikleri öğrenmem ve proje kültürünü kazanmamda yardımcı olan değerli hocalarım ve mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Özlem EROL ve Arş. Gör. Dr. Mustafa AY'a

Doktora tez çalışmasının redaksiyonunda değerli zamanlarından fedakârlık ederek yardımcı olan ve yaşamın zorluklarının üstesinden gelmemde arkadaşlıkları ve dostlukları ile her zaman yanımda olan Öğr. Gör. Gamze KARGI'ya ve Arş. Gör. Özgül ÖZBEY'e

Doktora tez çalışması aşamasında laboratuvarında teknik yardımlarını ve bu süreçte arkadaşlıklarının esirgemeyen ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda bulunan Asist. Dr. Sinem YALÇINTEPE, Biyolog Özlem ALBAYRAKOĞLU, Biyolog Didem UYSAL, Kimyager Duygu GÜVEN, Biyolog Şeyma ÖZÇIRAK ve Tekniker Şengül TÜRÜNZ'e

Lisans eğitimim sırasında 2205-Yurtiçi Lisans Burs Programı, yüksek lisans eğitimimde 2210 - Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı ve doktora eğitimimde 2211 - Yurt İçi Doktora Burs Programı çerçevesinde beni maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu'na

Hayatımda attığım her adımda kararlarıma saygı duyan, bu kararların gerçekleştirilmesi için maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen; her zaman eğitimimi, kişisel ve ahlaki gelişimimi hayatlarımda en önemli amacı edinen; her türlü sıkıntıda ve bütün sevinçlerimde benden sonsuz destek ve sevgilerini esirgemeyen, çok sevgili babam Erol HIZ'a ve dünyam Nurşen HIZ'a

Teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Meliha Merve HIZ

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AlkB	: Alkilasyon Tamir Homoloh Proteini
AMD	: Yaşa Bağlı Maküler Dejenerasyon
AMDAng	: Angiopoetin
APAF	: Apoptotik proteaz aktive edici faktör
APC	: Antijen Sunan Hücre "Antigen-presenting cell"
ApoE	: Apolipoprotein E
Bç	: Baz çifti
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BP180	: Kollojen XVII
CLA	: Kütonoz Lenfosit Antijeni
Da	: Dalton
DC	: Dentritik Hücreler
dH <sub>2</sub> O	: Distile Su
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: 2' deoksiribonükleozit 5' trifosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dH <sub>2</sub> O	: Distile Su
dNTP	: Deoksiribonükleosid trifosfat
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EtBr	: Etilyum bromür
FABP	: Fatty-acid binding protein 5
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi "Familial Mediterranean Fever"
FTO	: Yağ Kütlesi ve obezite ilişkili protein
g	: Gram
GAS	: Gamma Aktif Bölge
GMFN	: İnsan Lökosit Antijeni "Human Leucocyte Antigen"
GM-GSF	: Granülositmakrofoj koloni düzenleyici faktör
HDL	: Yüksek Özgül Ağırlığa Sahip Lipoprotein "High Density Lipoprotein"
IFN- $\gamma$	: İnterferon-gama IFN- $\gamma$ : İnterferon-gama
IFNGR	: İnterferon gama reseptör "İnterferon gamma

	receptor”
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IFN- $\gamma$	: İnterferon-gama IFN- $\gamma$ : İnterferon-gama
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-17	: İnterlökin-17
IL-18	: İnterlökin-18
IL-20	: İnterlökin-20
JAK	: Janus Kinaz
Kb	: Kilobaz
KGF	: Keratinosit Büyüme Faktörü
KIP	: Kinaz inhibitör proteini
L	: Litre
LDL	: Düşük Özgül Ağırlığa Sahip Lipoprotein “Low Density Lipoprotein
MAPK	: Mitojen aracılı aktive protein kinaz "
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
mg	: Miligram
MHC	: Major Doku-Uyum Kompleksi “Major Histocompatibility Complex”
ml	: Mililitre
OD	: Optik dansite
OR	: Ham olasılık oranı “Odds Ratio”
PASI	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi "
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PsA	: Psoriatik artrit
PsO	: Eklem tutuumu olmayan psoriasis "Psoriasis only"
PSOR	: Psoriasis Duyarlılık
PsV	: Psoriasis vulgaris
RIP	: Reseptör Etkileşim Protein
sn	: Saniye

Taq	: <i>Thermus aquaticus</i>
TE	: Tris-EDTA
TEB	: Tris-EDTA-Borik Asit
TYK	: Janus Kinaz Ailes Tirozin Kinaz
UV	: Ultraviyole
IFN	: Interferon
IFNGR1	: Interferon gamma reseptör-1
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
$\mu$ l	: Mikrolitre
IL-1	: İnterlökin -1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IFN- $\gamma$	: İnterferon-gama
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör $\alpha$
VLDL	: Çok Düşük Özgül Ağırlığa Sahip Lipoprotein “Very Low Density Lipoprotein”



## ÖZET

# PSORİASİS (SEDEF) HASTALIĞINDA TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ, KARDİYOVASKÜLER VE METABOLİK TUTULUM ARASINDAKİ BAĞLANTININ BELİRLENMESİ

Meliha Merve HIZ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Cüneyt AKI

19/07/2013, 209

Araştırmamızda psoriasis komorbiditeleri olan obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalık ve komplikasyonlarının bağlantılı olabilecek tek nükleotid polimorfizmleri araştırılmıştır.

Doktora tezimiz kapsamında, sedef hastalığı tanısı konulan hastalarda, Apolipoprotein E(ApoE), Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü(STAT), Yağ Kütlesi ve obezite ilişkili protein(FTO), Fatty-acid binding protein 5(FAB5) genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin(SNP) saptanması ve bu polimorfizmlerin sedef hastalığının şiddeti, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla ilişkisi belirlenmiştir.

Tez kapsamında, psoriasis tanısı konmuş 145 hasta ve 130 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. DNA örnekleri, periferal kan dokusundan izole edilmiştir. Allellerin sıklıklarının belirlenmesi için Gerçek Zamanlı PCR yöntemi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler “odds oranı” kullanılarak hesaplanmıştır.

Tez kapsamında psoriasisli bireyler içerisinde yapılan karşılaştırmada ApoE2 alleleline sahip bireylerin ApoE3 allel taşıyıcılarına göre obezite için 3,5; hipertansiyon için 2,76 kat; artmış riske sahip olduğu gözlemlendi. ApoE2 taşıyıcıları aynı zamanda ApoE4 taşıyıcılarına göre de hipertansiyon için 5,36 kat artmış riske sahipti. Psoriasisli bireylerde FTO geninin ilk intronunda gerçekleşen polimorfizm ile T allellinin risk alleli olan A'ya dönüşümünün, obezite riskini 2,36 kat; diyabet riskini 2,34 kat; metabolik sendrom riskini

ise 2,02 kat arttırdığı saptanmıştır. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağılı olarak psoriasis, psoriasis alt grupları ile metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili bir risk artışı yada azalışı bulunamamıştır. STAT4 geninde G allelinin T risk alleline dönüşmesi ailesel psoriasisli olgularda hastalığın ortaya çıkma riskini 9,5 kat arttırmaktadır.

Kontrol grubunda bulunan bireylerde ApoE, FTO ve STAT genlerinde araştırılan polimorfizmler obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler tutulum ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilememiştir. Fakat kontrol grubunda, FABP2 genindeki T55A polimorfizmi için GG mutant genotipe sahip bireylerde hipertansiyon riskinin heterozigot bireylere göre 5,28 kat arttığı bulunmuştur.

Araştırma sonuçlarımız psoriasis tanısı konmuş hastalara genetik yatkınlık panelleri uygulayarak psoriazise eşlik eden diğere hastalıkları prelinik evrede yakalayarak hekimlere yardımcı olunması ve hastaların Psoriasis ile birlikte yatkınlık gösterdikleri diğere hastalıklar için tedaviye yönlendirilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Psoriasis, Sedef, ApoE, FTO, FABP2, STAT4

## **ABSTRACT**

### **DETERMINATION OF THE LINK BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND DISEASE SEVERITY, CARDIOVASCULAR AND METABOLIC INVOLVEMENT IN PSORIASIS**

Meliha Merve HIZ

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chair for Biology Thesis of Philosophy of Doctorate

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Cüneyt AKI

19/07/2013, 209

The purpose of this research was to evaluate the genetic association between cardiovascular disease and metabolic syndrome within the psoriatic patients. Thus, we were focused on the genetic variation within the ApoE, FTO, STAT, FABP genes. The original value of the project finding the genetic association between psoriasis and psoriasis related diseases.

In our research, 145 psoriatic patients and 130 healthy individuals with no prior history of psoriasis were enroll in the study. The DNA samples were obtained from the venous blood samples of patients. The molecular analyses performed using the DNA extracted from peripheral blood leukocytes, then Real-Time PCR methods was applied to determine the frequency of the alleles. At the end of the study, all data evaluated to determine the link between psoriasis and cardiovascular and metabolic diseases via odds ratio calculation.

Our results suggest that psoriatic patients with Apo-  $\epsilon$ 2 carriers increases their risk of developing obesity and hypertension 3,5 and 2,76 times more than ApoE- $\epsilon$ 3 carriers. Also Apo-  $\epsilon$ 2 carriers may have their risk of developing hypertension 5,36 times mores then ApoE- $\epsilon$ 4 carriers. Our results suggest that conversion of the T allele to A allele increased risk for development of obesity 2.36 times; diabetes 2.34 times and metabolic

syndrome 2.02 times respectively. Due to the data gained from that study, FABP2 Ala54Thr genotype is not associated with psoriasis, psoriasis related sub groups or cardiovascular and metabolic involvement. Interestingly, FABP2 Ala54Thr genotype is associated with hypertension among the control groups, and compared to the carrier of GG genotype, the likelihood of hypertension was 5.28 for the carrier of AG genotype. The risk allele “rs7574865 (T)” in the third intron of the STAT4 gene is associated with psoriasis inheritance and increased risk for psoriasis with familiar history 9,5 times more than non-risk carriers.

**Keywords :** Psoriasis, ApoE, FTO, FABP2, STAT4.

DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU .....	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	xi
<b>BÖLÜM 1 GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Genel Bilgi .....</b>	<b>1</b>
<b>BÖLÜM 2- ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Psoriasis Klinik Özellikleri.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.1. Psoriasis klinik alt tipleri.....</b>	<b>5</b>
2.1.1.1 Psoriasis vulgaris .....	5
2.1.1.2 Psoriasis pustulosa (Püstüler Psoriasis).....	5
2.1.1.3 Psoriasis eritroderma .....	6
<b>2.2. Psoriasis Histopatolojisi .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.1. Epidermis.....</b>	<b>6</b>
2.2.1.1 Bazal tabaka (Stratum bazale) .....	6
2.2.1.2 Spinozum tabakası (Stratum spinozum) .....	7
2.2.1.3 Granüler tabaka (Stratum granülozum).....	7
2.2.1.4 Lusidum tabakası (Stratum lucidum) .....	7
2.2.1.5 Korneum tabakası (Stratum korneum).....	8
<b>2.2.2. Dermis .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.3 Dermal- Epidermal bağlantılar .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Psoriasis Patojenezi .....</b>	<b>11</b>
2.3.1. Keratinosit hiperproliferasyonu .....	11
2.3.2. Anjiyogenez .....	12
2.3.3. T Lenfosit hücreleri .....	14
2.3.4. Sitokinler.....	16
2.3.4.1. Interlökin(IL) ailesi .....	17
2.3.4.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ ).....	18
2.3.4.3. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ).....	21

<b>2.4. Psoriasis İle İlişkili Semptomlar</b> .....	23
2.4.1. Psoriasis tırnağı.....	23
2.4.2. Psoriatik artrit.....	23
2.4.3. Obezite .....	24
2.4.4. Bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet .....	26
2.4.5. Kardiyovasküler hastalıklar .....	27
2.4.6. Metabolik sendrom .....	28
2.4.7. Psikolojik travmalar ve bağımlılık .....	30
<b>2.5 Genetik Çalışmalar</b> .....	31
2.5.1. ApoE (Apolipoprotein E) .....	32
2.5.2. FTO (Yağ kütlesi ve obezite ilişkili protein -fat mass and obesity associated protein) .....	37
2.5.3. FABP2(Yağ asitlerini bağlama proteini2-fatty acid binding protein2) .....	42
2.5.4. STAT (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü signal transducers and activators of transcription) .....	44
<b>BÖLÜM 3- MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>48</b>
<b>3.1. Malzeme ve Laboratuvar Ekipmanları</b> .....	48
3.1.1. Cihazlar ve teknik malzemeler .....	48
3.1.2 Kimyasallar, enzimler, marker ve tamponlar .....	48
3.1.3 Kullanılan kitler .....	48
<b>3.2. Yöntem</b> .....	49
3.2.1 Çalışma şekli ve çalışma grubu.....	49
3.2.2.Kan örneklerinin toplanması ve saklanması .....	49
3.2.3. Genomik DNA izolasyonu .....	50
3.2.4. DNA miktarı, saflık ve çalışma çözüm hesaplamaları.....	51
3.2.5. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction - PCR) ....	52
3.2.5.1 Oligonükleotid primerleri.....	52
3.2.5.2 ApoE Rs429358 ve Rs7412 SNP bölgesi için PCR koşulları..	53
3.2.5.2.1 ApoE SNP Bölgesi için termal profil.....	54
3.2.5.2.1.1 ApoE denatürasyon .....	54
3.2.5.2.1.2 ApoE amplifikasyon .....	54
3.2.5.2.1.3 ApoE erime eğrisi analizi.....	54
3.2.5.2.1.4 ApoE soğuma .....	55

3.2.5.3 FTO rs9939609 SNP bölgesi için PCR koşulları.....	55
3.2.5.3.1 FTO rs9939609 SNP bölgesi için termal profil.....	56
3.2.5.3.1.1 FTO rs9939609 denatürasyon .....	56
3.2.5.3.1.2 FTO rs9939609 amplifikasyon .....	56
3.2.5.3.1.3 FTO rs9939609 erime eğrisi analizi .....	56
3.2.5.3.1.4 FTO rs9939609 soğuma.....	57
3.2.5.4.FABP rs1799883 SNP bölgesi için PCR koşulları .....	57
3.2.5.4.1. FABP rs1799883 SNP bölgesi için termal profil .....	58
3.2.5.4.1.1 FABP rs1799883 denatürasyon .....	58
3.2.5.4.1.2 FABP rs1799883 amplifikasyon .....	58
3.2.5.4.1.3 FABP rs1799883 erime eğrisi analizi.....	58
3.2.5.4.1.4 FABP rs1799883 soğuma .....	59
3.2.5.5 STAT rs7574865 SNP bölgesi için PCR koşulları .....	59
3.2.5.5.1. STAT rs7574865 SNP bölgesi için termal profil .....	60
3.2.5.5.1.1. STAT rs7574865 denatürasyon .....	60
3.2.5.5.1.2. STAT rs7574865 amplifikasyon .....	60
3.2.5.5.1.3. STAT rs7574865 erime eğrisi analizi.....	60
3.2.5.5.1.4. STAT rs7574865 soğuma .....	61
3.2.6 Genotiplendirme .....	61
3.2.7 Psoriasis alan şiddetinin belirlenmesi .....	64
3.2.8 İstatistiksel analiz.....	64
<b>BÖLÜM 4- ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>68</b>
<b>4.1. Araştırma Bulguları.....</b>	<b>68</b>
4.1.1 DNA izolasyonu ile ilgili sonuçlar.....	68
4.1.2 Bireylerin demografik özellikleri.....	68
4.1.3 Genotip analiz sonuçları.....	69
4.1.3.1 ApoE genotip analiz sonuçları.....	69
4.1.3.2 FTO genotip analiz sonuçları .....	70
4.1.3.3 FABP2 genotip analiz sonuçları.....	71
4.1.3.4 STAT4 genotip analiz sonuçları .....	72
4.1.4 Hedef gen bölgelerinin psoriasis ile ilişkisinin belirlenmesi.....	73
4.1.4.1 ApoE ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi .....	73
4.1.4.2 FTO rs9939609 ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi .....	74
4.1.4.3 FABP rs1799883 ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi .....	76

4.1.4.4 STAT4 rs7574865 ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi .....	77
4.1.5 Hedef gen bölgelerinin psoriasis alt grupları ile ilişkisinin belirlenmesi .....	78
4.1.5.1. ApoE Polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi .....	79
4.1.5.1.1 ApoE polimorfizmi ile ailesel geçiş arasında ki ilişki..	79
4.1.5.1.2 ApoE polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı arasında ki ilişki .....	80
4.1.5.1.3 ApoE polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi .....	81
4.1.5.2. FTO polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi .....	83
4.1.5.2.1 FTO polimorfizmi ile ailesel geçiş arasındaki ilişki ...	83
4.1.5.2.2 FTO Polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı arasındaki ilişki .....	84
4.1.5.2.3 FTO polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi.....	85
4.1.5.3. FABP2 polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi .....	87
4.1.5.3.1 FABP2 polimorfizmi ile ailesel geçiş arasındaki ilişki .....	87
4.1.5.3.2 FABP2 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi.....	89
4.1.5.3.3 FABP2 polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi .....	90
4.1.5.4. STAT4 polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi .....	92
4.1.5.4.1 STAT4 polimorfizmi ile ailesel geçiş arasındaki ilişki .....	92
4.1.5.4.2 STAT4 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi.....	93
4.1.5.4.3 STAT4 polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi .....	95
4.1.6.Hedef gen bölgelerinin hipertansiyon ile ilişkisi .....	96
4.1.6.1 ApoE gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi .....	96
4.1.6.1.1 Kontrol grubunda ApoE Gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	97



4.1.6.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	98
4.1.6.2 FTO gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi.....	99
4.1.6.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	99
4.1.6.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	100
4.1.6.3 FABP2 gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi .....	102
4.1.6.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	102
4.1.6.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	103
4.1.6.4 STAT4 gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi .....	104
4.1.6.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	104
4.1.6.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi .....	105
4.1.7 Hedef gen bölgelerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi.....	106
4.1.7.1 ApoE Gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi.....	106
4.1.7.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	107
4.1.7.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	108
4.1.7.2 FTO gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklile ilişkisi .....	109
4.1.7.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	109
4.1.7.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	110
4.1.7.3 FABP2 gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi.....	111
4.1.7.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile kardiyovaskülerhastalık ilişkisi .....	112

4.1.7.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	113
4.1.7.4 STAT4 gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi .....	114
4.1.7.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	114
4.1.7.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi .....	115
4.1.8. Hedef gen bölgelerinin obezite ile ilişkisi .....	116
4.1.8.1 ApoE gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi.....	116
4.1.8.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	117
4.1.8.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	118
4.1.8.2 FTO gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi .....	119
4.1.8.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	119
4.1.8.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	120
4.1.8.3 FABP2 gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi .....	121
4.1.8.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	122
4.1.8.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	123
4.1.8.4 STAT4 gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi .....	124
4.1.8.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	124
4.1.8.3.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi.....	125
4.1.9.Hedef gen bölgelerinin diyabet ile ilişkisi .....	126
4.1.9.1 ApoE gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi.....	126
4.1.9.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi.....	126

4.1.9.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi.....	127
4.1.9.2 FTO gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi.....	128
4.1.9.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi.....	128
4.1.9.2.2 Psoriasisli Olgularda FTO gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi .....	129
4.1.9.3 FABP2 gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi .....	130
4.1.9.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi .....	131
4.1.9.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi .....	132
4.1.9.4 STAT4 gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi .....	133
4.1.9.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi .....	133
4.1.9.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi .....	134
4.1.10.Hedef gen bölgelerinin metabolik sendrom ile ilişkisi.....	135
4.1.10.1 ApoE gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi.	135
4.1.10.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	135
4.1.10.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	136
4.1.10.2 FTO gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi ..	137
4.1.10.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	137
4.1.10.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	138
4.1.10.3 FABP2 gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi .....	140
4.1.10.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	140
4.1.10.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	141

<b>4.1.10.4 STAT4 gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi</b>	
.....	142
<b>4.1.10.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....</b>	<b>142</b>
<b>4.1.10.4.2 Psoriasisli olgularda stat4 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi.....</b>	<b>143</b>
<b>4.2. Tartışma .....</b>	<b>145</b>
<b>BÖLÜM 5- SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.160</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>167</b>
<b>Ekler .....</b>	<b>I</b>
<b>Çizelgeler .....</b>	<b>X</b>
<b>Şekiller .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>Özgeçmiş .....</b>	<b>XXI</b>

**BÖLÜM 1****GİRİŞ****1.1. Genel Bilgi**

Tarihin eski dönemlerinden bu yana çeşitli hastalıklar insanoğluna önemli sorunlar yaratmıştır. Bu hastalıkların bazıları salgın biçiminde büyük kayıplara neden olurken, bir kısmı kısa sürede tedavi edilmiş ve tüm toplumu etkilemesi engellenmiştir. Günümüze kadar hastalıkların pek çoğuna karşı farklı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler hastalığın tipine, kişinin genetik yapısına ve buna bağlı olarak da bağışıklık sistemine göre değişkenlik göstermektedir. Araştırmacılar teknolojik gelişmelere ve insan genomunun anlaşılmasına bağlı olarak farklı tedavi yöntemleri geliştirmişlerdir. Günümüzde hastalıklardan korunma yöntemlerinden olan aşılamanın ve ilaçların yerine, yeni bir yöntem olarak hastanın hasarlı DNA bölgesinin onarılmasına yönelik gen terapileri yapılabilmektedir. Ayrıca hastalıklı dokunun veya organın bulunduğu bölgeyi hedefleyen ilaçlar yapılabilmektedir.

Kişideki polimorfik DNA bölgesinin bulunmasına yönelik farklı tetkikler bulunmaktadır. Bu bölgelerin bulunması sonucunda ilgili hastalığa ait olan teşhis ve tedaviler kısa süre içerisinde yapılabilmektedir. Böylece hasta ve hasta adayı olan kişilerin erken dönemde tanılarını, buna bağlı olarak da tedavileri yapılarak yaşama süreleri arttırılabilmektedir.

Moleküler biyoloji ve genetik alanından elde edilen bilgilerin teknolojik ilerlemeler ile birlikte kullanılması ile canlılardan hızlı bir veri akışı elde edilmiştir. İnsan Genom Projesi ile başlayan ve günümüzde hastalıkların genetik yatkınlıklarının araştırılmasını sağlayan hızlı teknolojik gelişmeler neticesinde hastalıkların moleküler temelleri ile ilişkili kapsamlı bilgiler elde edilmiştir. Kanıta dayalı tanı ve tedavi, günümüzde klinik uygulamalar sırasında hekimlerin başvurdukları ve hastaların tedavi protokollerinin hazırlanmasında yararlanılan önemli bir uygulamadır.

Hekimlerin kanıta dayalı bilgiler ışığında karar vermelerini sağlayarak, tıbbi hataları en az düzeye indirmek, fazla ilaç kullanımı ve iş gücü kaybından doğan maliyetlerin gereksiz artışını engellemek gerekmektedir. Hastalıkların genetik yatkınlıklarının ortaya konulmasında yapılan genom düzeyindeki araştırmalar hastalıkların tanılarının konmasının yanı sıra hastalıkların klinik sınıflandırmasında da yardımcı olmaktadır. Örneğin Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı konmasında klinik bulgular ve aile öyküsünün yanı sıra hastanın FMF aday genlerinin araştırıldığı mutasyon analizleri de önem taşımaktadır.

Metabolik Sendrom tüm dünyayı ilgilendiren bir sorun olarak, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri topluluğudur. Metabolik sendrom tanısının konulmasında en büyük sorun kesin tanı kriterlerinin bulunamamış olmasıdır. Metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde her üç kişiden birinin metabolik sendrom tanı kriterlerinde bulunmasıyla, önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Ayrıca iş gücü kayıplarının ve ölüm nedenlerinin başında metabolik sendroma bağlı morbidite ve mortalite artışı dikkat çekmektedir.

Psoriasis (Sedef), deri yüzeyinde herhangi bir yerde ortaya çıkabilen; fakat genellikle dirsek, diz, kafa derisi ve tırnaklarda tutulum gösteren, eritreml, skuamlı, multifaktöryel etiyolojili, kronik bir deri hastalığıdır. Hastalık ilk olarak Ferdinand von Hebra tarafından 1981 yılında Psoriasis olgularının deri örneklerinde yaptığı anatomik patoloji çalışmaları sonrası tanımlanmıştır (Schön ve ark., 2005). Psoriasisin remisyon ve nüksler ile seyretmesine bağlı olarak hasta ömür boyu tedaviye gereksinim duymaktadır (Çalikoğlu ve Alpay, 2000).

Psoriasis tüm dünya nüfusunun % 2'sine etki etmekle birlikte, çeşitli ülkeler ve ırklar arasında hastalığın sıklığı % 0.5-6.5 oranlarında değişmektedir. Latin Amerika yerlileri ve Yeni Zelanda Samoa bölgesi halkında Psoriasis görülmezken, Artık Kasach'ye Psoriasis prevalansı % 12'ye kadar artmaktadır (Farber ve Nall, 1998). Tüm dünyada Psoriasis yaygınlığı incelendiğinde; Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da prevalans % 2-5 iken; eskimolar, zenciler, Kızılderililer ve sarı ırkta prevalans % 1'e düşer (Campalani ve Barker, 2005). Asya ülkelerinde, yani sarı ırkın yaygın olduğu, Çin'de % 0,4, Japonya'da % 0,3-1 ve Hindistanda % 0,8 iken, Batı Afrika ve Amerikan Siyah nüfusun da prevalans sırasıyla % 0,3-0,7 ve % 0,7 olarak bildirilmiştir.

Psoriasis üst enlemlerde yani daha soğuk bölgelerde ve Kafkas ırklarının yaşadığı yerlerde daha sık görülmektedir. Örneğin Avustralya'da yapılan ikiz çalışmalarında soğuk olan güney bölgesinde, daha sıcak olan kuzey bölgesine oranla psoriasis daha yüksek prevalansa sahiptir. (Duffy ve ark., 1993; Neimann ve ark., 2006). Psoriasisli olguların Norveç'teki bölgesel dağılımı incelendiğinde, ülkede sıcaklık artışına ters orantılı olarak hastalık sıklığının arttığı tespit edilmiştir (Braathen ve ark., 1989).

Psoriasis hastalığında başlangıç yaşı genellikle 15-30 yaş aralığıdır, ancak hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Bununla birlikte hastalık % 75 oranında 40 yaşından önce görülür. Psoriasisli olgularda cinsiyet hastalığın ortaya çıkma sıklığına etki etmezken (Brandrup ve ark., 1984; Hellgren, 1967); kadınlarda hormonal değişikliklere bağlı olarak psoriasisin şiddeti dönemsel olarak değişmektedir (Murase ve ark., 2005).

Psoriasis hastalığı üzerinde pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen; hastalığın patojenisi tam olarak anlaşılamamıştır. Psoriasis patojenezinde başlıca T hücreleri, dendritik hücreler ve inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriasis hastalığında semptomların tetiklenmesinde ilaçlar, streptokokal boğaz iltihabı, deri travmaları, fizyolojik stres gibi çevresel faktörler etkili olmakla birlikte, birçok çalışma hastalığın temelinde kuvvetli genetik yatkınlık olduğunu göstermiştir (Pietrzak ve ark., 2011 Holm ve ark, 2005;). Dolayısıyla hastalığın patojenitesinin genetik temellileri olan immunolojik bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Moleküler analizler sonucunda, psoriasisli olgularda keratinositlerin ve T hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına bağlı olarak hastalığın karakteristik lezyonlarının oluştuğu ortaya konulmuştur. Normal bireylerde, keratinositler 28-30 günlük bir döngü ile yeniden bölünür ve deri yenilenir. Psoriasisli olgularda bağışıklık sistemin verdiği hatalı sinyaller doğrultusunda bu döngü 3-4 güne düşer. Hızlı bölünen hücreler, deri yüzeyinde birikerek kaşıntı, çatlak ve kanama gibi rahatsızlıklara neden olan pullu ve iltihaplı lezyonlar oluşturur. Deride gözlenen bu tür lezyonlar, keratinositlerin anormal proliferasyonu ve farklılaşması, yeni damar oluşumu, T-hücreleri, nötrofil ve mast hücrelerinin aşırı çoğalması ile gerçekleşir ve bu durum psoriasis'le karakterizedir.

Psoriasis tedavisi fototerapi, topikal, sistemik ve biyolojik ajanlar kullanılarak yapılmaktadır. Seçilecek tedavinin şekli psoriasis şiddeti, başlangıçtaki tedaviye yanıt ve hastanın tercihi gibi birçok faktöre bağlıdır. Psoriasis remisyon ve alevlenmelerle seyreder, hastalığın tekrarını önleyecek tedavi henüz bulunamamıştır. Hastalığın tedavisinde seçici olmayan inflamasyonun baskılanması ve epidermal hiperproliferasyonun önlenmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte, bu tür tedaviye alınan yanıt değişkendir.

Psoriasis hastalığının kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, metabolik sendrom, irritabil barsak sendromu ve lenfoma gibi birçok hastalıkla birlikte gözlemlendiği bilinmektedir (Yang ve ark., 2011; Davidovici ve ark., 2010) Bununla birlikte bağışıklık sistemiyle ilişkili Crohn Hastalığı, Graves Hastalığı ve romatoid artrit gibi birçok hastalık da psoriasisli hastalarda sıkça rastlanmaktadır. Psoriasis eşlik eden tüm bu hastalıkların

temelinde ki sebep kronik iltihabi reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olan aracılı maddelerin (sitokinlerin) bulunduğu metabolik yollardır. İltihabi reaksiyon ile ilişkili aracı maddelerin (sitokin) damar sertliği (ateroskleroz) ve insülin direncine, bunun sonucunda da hipertansiyon ve tip 2 diyabet gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (Gülekon ve Adışen, 2008; Shapiro ve ark., 2007). Psoriasis günümüzde sistemik bir hastalık olarak kabul edilir ve bu durumun temel nedeni kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ile metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki sıkı ilişkidir. Psoriasis ve diyabet ilişkisi pek çok epidemiyolojik çalışmada ortaya konmuştur (Brauchli ve ark., 2008; Cohen ve ark., 2008) . Kardiyovasküler hastalıkların, psoriasisle ilişkisini araştıran birçok farklı çalışma yapılmış ve psoriasisli hastalarda kardiyovasküler morbiditenin ve mortalitelerinin arttığı görülmüştür (Gelfand ve ark., 2011; Prodanovich ve ark., 2009; Driessen ve ark., 2009; Friedewald ve ark., 2008). Yaygın psoriasisli plaklara sahip genç kadın ve erkeklerde kalp krizi olasılığı psoriasisli olmayan aynı yaştaki akranlarına göre üç kat daha yüksektir. (Ghazizadeh ve ark., 2010). Psoriasisli olguların diyabet, obezite, hipertansiyon ve yüksek kan lipitleri gibi aterosklerotik risk faktörlerinden bir ya birkaçına aynı anda sahip olması, psoriasis de ateroskleroz'un yüksek oranda ortaya çıkmasını açıklamaktadır (Shapiro ve ark., 2007)

Bu çalışmanın amacı, psoriasisle eşlik eden obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalık ve komplikasyonları ile bağlantılı gen polimorfizmleri ile arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bu hastalıklardan kaynaklanan fiziksel kısıtlılımlar ve psikolojik travma hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Tüm bu klinik çerçeve incelendiğinde, psoriasisli olgularda insülin direnci, obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, metabolik kökenli lipid ve non- lipid kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelir. Bu faktörler ise metabolik sendromun ortaya çıkmasına neden olur. Araştırmamızda hem kardiyovasküler risk, hem de metabolik bozukluğa neden olabilecek tek nükleotid polimorfizmlerinin incelenerek psoriasisle eşlik eden bu hastalıklar için yüksek riskli gen bölgelerinin belirlenmesi erken(prediktif) tanı konulması için önem taşımaktadır.

Araştırmamızda, Çanakkale İli'nde dermatoloji kliniğine başvuran 145 psoriasis hastasından elde edilen sonuçlarla, psoriasis ve komorbiditeleri için ortak olarak kullanılabilir korunmuş SNP bölgeleri saptanmıştır. Araştırma sonuçlarımız psoriasis ve komorbiditelerinin pre-klinik evrede tanısının konulması ve bu hastaların erken aşama takip programına alınması açısından önemlidir.



## **BÖLÜM 2**

### **ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR**

#### **2.1 Psoriasis Klinik Özellikleri**

##### **2.1.1. Psoriasis klinik alt tipleri**

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli skuamlı plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır ve klinik sınıflandırılmasında çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. Psoriasisli lezyonlar genellikle iyi karakterizedir ve simetrik bir şekilde ortaya çıkar. Psoriasis lezyonlarının klinik olarak alt sınıfları aşağıdadır.

##### **2.1.1.1 Psoriasis vulgaris**

Hastalığın en yaygın biçimidir. Psoriasisli olguların % 80-90'nını içerir. Hastalık keskin sınırlı, değişik büyüklük ve yaygınlıkta eritem ve skuamlı papül ve plaklardan oluşmakla beraber nüks ve remisyonlarla seyrederek (Yıldırım ve ark., 2000). Psoriasis vulgaris saçlı deri, diz, dirsek ve gövdede lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Psoriasis vulgaris erken başlangıçlı (tip I) ve geç başlangıçlı (tip II) olmak üzere iki farklı tipi bulunur. Tip I formu HLA allelleri ile ilişkili, ailesel geçişli, 40 yaşından önce ortaya çıkar (Naldi ve Gambini, 2007; Henseler ve Christophers, 1985). Tip II formu ise HLA antijenleri ile ilişkisi ve genetik yatkınlığı daha azdır ve 40 yaşından sonra ortaya çıkar (Naldi ve Gambini, 2007; Henseler ve Christophers, 1985).

##### **2.1.1.2 Psoriasis pustulosa (Püstüler Psoriasis)**

Hastalığın nadir görülen biçimidir. Eritematöz zeminde yaygın püstüllerle karakterizedir. Hem yetişkinler hem de çocuklarda görülebilir; fakat infantil ve juvenil püstüler psoriasis nadirdir (Farber ve Nall, 1993). Püstüler psoriasis başlangıcı ve hastalığın morfolojik modeline göre jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch), püstüler palmoplantar psoriasis (Köningsbeck-Barber), anüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis, akrodermatitis continua süpürativa (Hallopeau) gibi farklı alt grupları bulunur (Braun-Falco ve ark., 1987).

Jeneralize püstüler psoriasis, eritem ve steril püstüller ile ani başlangıçlı, genel durumda kötüleşme, halsizlik, poliartralji, yüksek ateş ve lökositöz eşlik eden formudur (Romiti ve ark., 2009; Christophers, 2001).

Erişkinlerde hastalık birkaç haftada gerilemesine rağmen, çocuklarda hayati tehlike ortaya çıkmasına neden olur (de Oliveira ve ark., 2010). Uygun destekleyici önlemler akut dönemde alınmadığı takdirde hastalığı bu biçimi erişkinlerde de ölümcül olabilir.

Lokalize püstüler psoriasis ise avuç içi ve ayak tabanında tutulum gösteren lokalize palmoplanter püstüler psoriasis ile el ve ayak parmaklarında tutulum gösteren Acrodermatitis continue olmak üzere iki farklı alt tipi bulunur (Naldi ve Gambini 2007).

### **2.1.1.3 Psoriasis eritroderma**

Tüm vücut yüzeyinde yaygın eritem ve pul pul döküntü (eksfoliasyon) ile karakterizedir. Şiddetli kaşıntı, şişme ve ağrı diğer semptomlarıdır (Pietrzak ve ark, 2011; Rosenbach ve ark., 2010).Psoriasis vulgaris ve psoriasis pustulosa tüm deri yüzeyine yayılarak eritroderme dönüşebilir (Boehncke ve ark, 2008).

## **2.2. Psoriasis Histopatolojisi**

### **2.2.1. Epidermis**

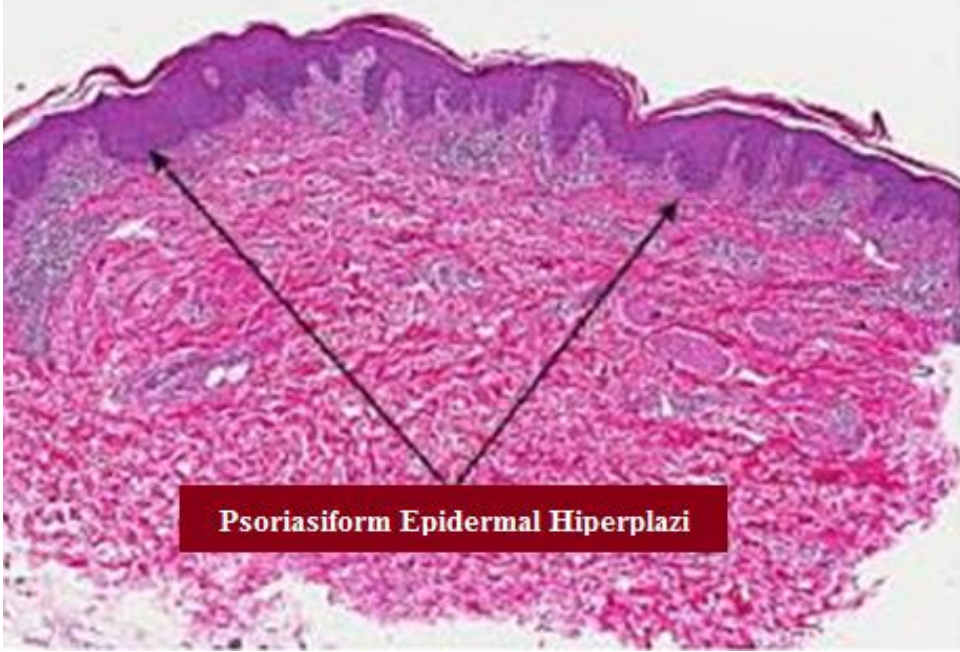
Hücre çoğalması ve farklılaşmasının kontrol altında tutulması, epidermis tabakası gibi kendini sürekli yenileyen dokular için önemlidir. Epidermis, kalınlığı ortalama 0.2 mm olan, hücrelerinin % 95'i keratinositlerden oluşan bir yapıdır. Epidermal hücreler, dokudan yanlara doğru büyür ve yukarı doğru epitelyal tabakaları oluşturur (Phillips, 1994). Bu oluşumu epidermin beş alt tabakası sağlamaktadır.

#### **2.2.1.1 Bazal tabaka (Stratum bazale)**

Stratum bazale tabakası keratinositler, melanositler ve Merkel hücrelerinden oluşmaktadır. Melanositler keratinositlerin arasına yerleşir ve melanin pigmenti sentezlemekle görevlidir. Merkel hücreleri, epidermal hücrelerin yaklaşık olarak % 1'ini oluşturan nöroendokrin ve duyuşal fonksiyonlu hücrelerdir. Keratinositler epidermal kök hücrelerin epidermin en alt tabakası olan stratum bazale tabakasından oluşan, fibröz keratin proteinlerinin sentezinden sorumlu hücrelerdir. Keratinositler hızla bölündükten sonra hemidesmozomlar ile bazal tabakaya yapışır (Watt, 2002) ve aktif mitoz bölünmeler ile çoğalırlar. Psoriasisli olgularda bu tabaka bazal ve suprabasal keratinositlerin hiperplazisi (hücrelerin anormal çoğalması) sonucu kalınlaşır.

**2.2.1.2 Spinozum tabakası (Stratum spinozum)**

Bazal tabakanın bir üst tabakasıdır ve sitoplazması tonofilamentler açısından zengindir. Psoriasisli olgularda parakeratoz yani St. Spinozum Tabakası'nda keratinli tabakadaki hücre çekirdeklerinin görülebildiği bir durum ortaya çıkar (Stan ve ark., 2004). Parakeratozun nedeni epidermal keratinositlerin olgunlaşmalarının eksik kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar (Ruchusatsawat ve ark, 2011).



Şekil 1 Hiperplasi ve Parakeratoz yapının gösterimi (Elder ve ark., 2012).

**2.2.1.3 Granüler tabaka (Stratum granülozum)**

Bu tabaka fosforlanmış histidin ve sistin'den zengin protein içeren kerato-hiyalin granülleri taşıyan; 3-5 sıra düzleşmiş yassı poligonal hücreden oluşan, lipid ve protein açısından zengin bir tabakadır. Psoriasisli olgularda keratinositlerin hızlı hücre döngüsü sonucu oluşan parakeratoza bağlı olarak granüler tabaka ortadan kaybolmuştur (Elder ve ark., 2012; Stan, ve ark., 2004). Psoriasisli epidermiste keratinositler çok hızlı bölünür ve olgunlaşır. Bu duruma bağlı olarak granüler keratinositlerde normal olarak meydana gelen terminal farklılaşma tamamlanamaz ve skuamöz korneositler oluşur (Krueger ve Bowcock, 2005).

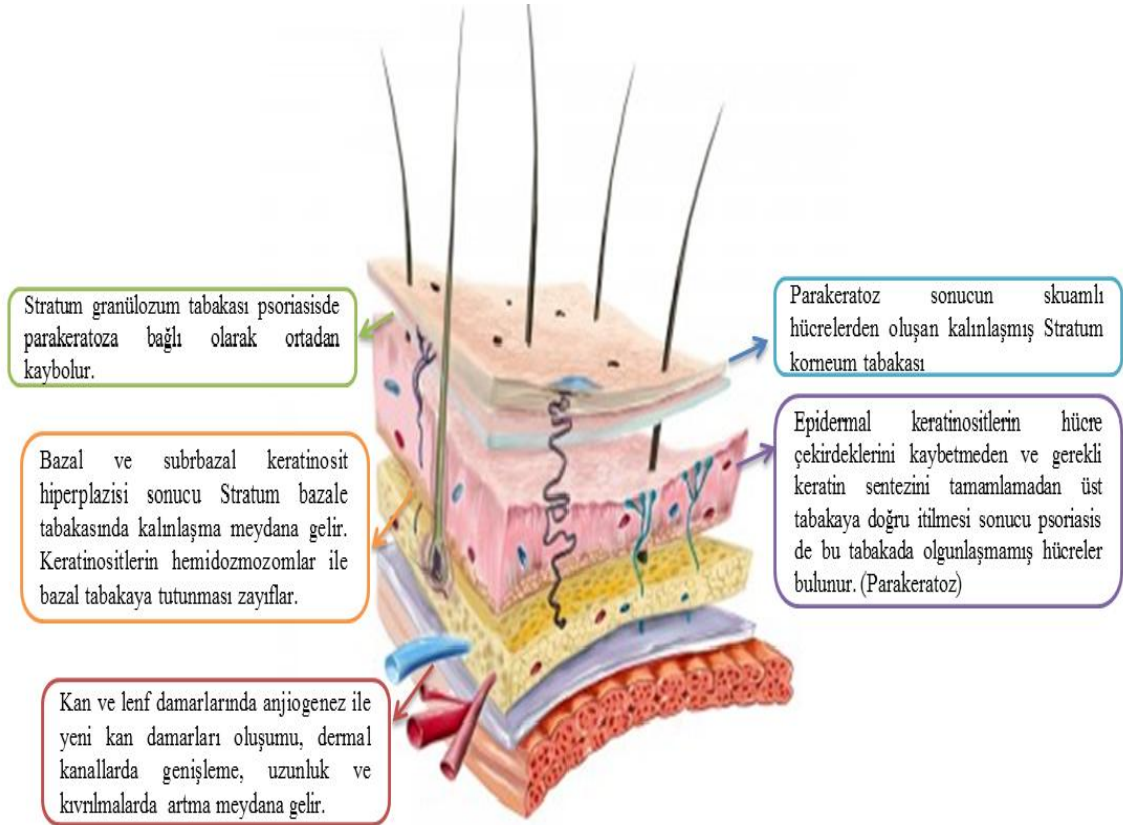
**2.2.1.4 Lusidum tabakası (Stratum lucidum)**

Sitoplazmalarında eleidin içeren ve yalnızca avuç içi ve ayak tabanında bulunan bir tabakadır.

### 2.2.1.5 Korneum tabakası (Stratum korneum)

Derinin en üst tabakasıdır. Çekirdeklerini kaybetmiş, hücreler arası bağlantıları gevşemiş 15-20 sıra düzleşmiş (yassı) keratinize hücrelerden oluşur. Burada bulunan hücreler korneosit olarak adlandırılır. Hücreler arası bağlantının gevşemesinden dolayı hücre yüzeyinde sürekli deskuam(deri soyulması) görülür.

Keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal farklılaşması psoriasis vulgarisin temel özellikleridir (Tatican ve ark, 2009) Psoriasisli olgularda interfoliküler epidermis içerisinde keratinositlerin artmış proliferasyonuna bağlı olarak epidermal kalınlaşma meydana gelir (Lowes ve ark., 2007; Christophers ve Mrowietz, 1995; Ortonne, 1999). Psoriasisli plaklar da skuam oluşmasının nedeni mitotik aktivitenin artmasına bağlı olarak korneum tabakasına gelen hücrelerin parakeratoz sonucu keratinle dolmadan ve çekirdeklerini kaybetmeden en üst tabakaya ulaşmasıdır. Skuamlı yapı halk arasında sedef olarak bilinmesine neden olan derinin renginin de oluşumundan sorumludur. Psoriasisli lezyonlarda orta ve üst tabakada bulunan hücreler senesence durumunda olup apoptoz ve transformasyona dirençlidir (Nickoloff, 2001).

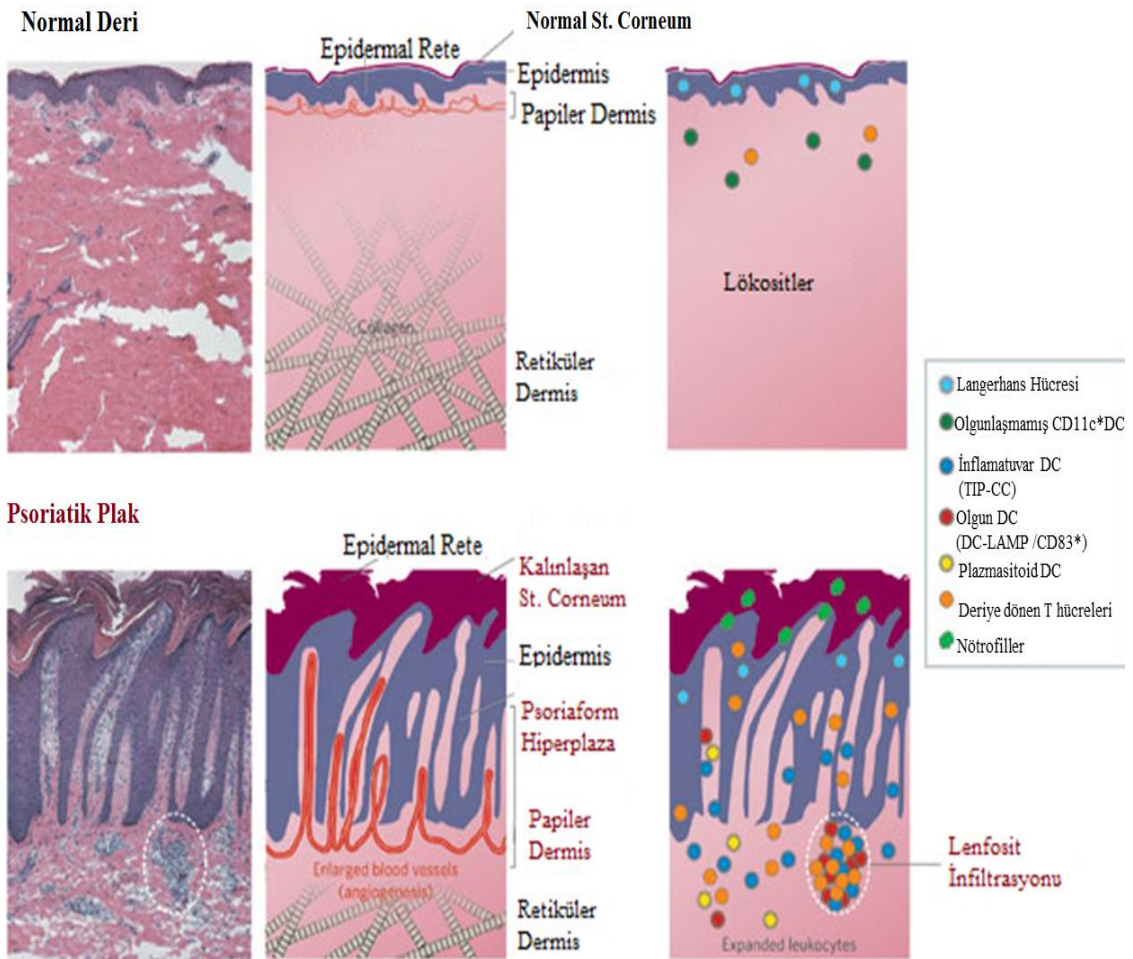


Şekil 2. Psoriasisli olguların deri yapısında meydana gelen değişiklikler.

### 2.2.2. Dermis

Epiderminin altında bulunan, yoğun fibroelastik dokudur. Tip I kollejenler ile molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlanmalarla deriye yapısal bir kararlılık sağlarken, elastin fibrillerle deriye esneklik kazandırır. Dermiste kan ve lenf damarları, yağ ve ter bezleri, kıl follikülleri, deri kasları ve duyu sinirleri bulunur.

Psoriasisli lezyonlarda epidermal rete çıkıntıları incelik uzaması, alt uçlarının genişleyip yer yer birleşmesi (Lowe ve ark., 2007; Anadolu Brasie, 2005) dermal damarlarda ise genişleme, uzunluk, kıvrımlı ve geçirgenlikte artma meydana gelir (Taş ve ark., 2012; Creamer ve ark, 2002). Psoriasisli lezyonlarda dermal damarlarda olduğu kadar lenfatik damarlarda da artış gözlenir. Bu durum, psoriasis patojenezinde anjiyogenezin yanı sıra lenf-anjiyogenezin de ilişkili olduğunu göstermektedir (Taş ve ark., 2012; Braverman, 1983).

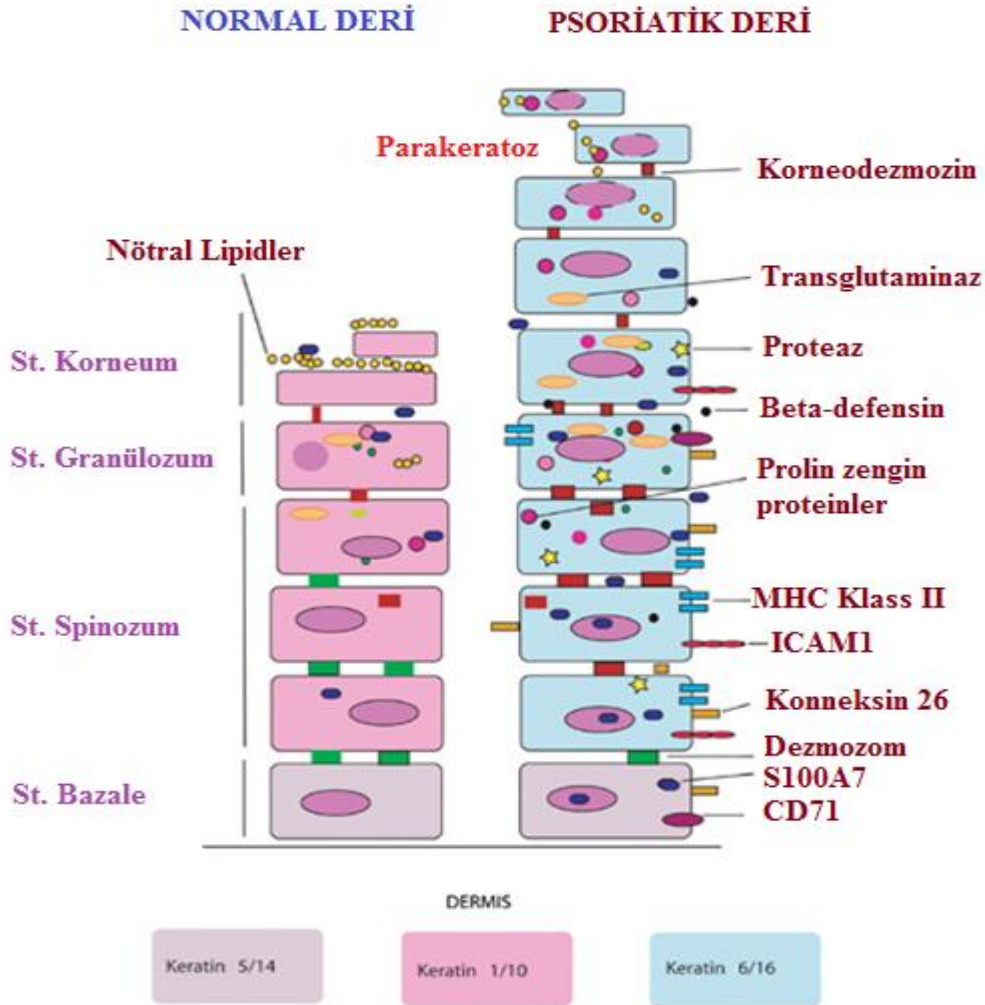


Şekil 3. Olgun psoriastik plak ile normal deri yapısının histolojik karşılaştırılması (Lowe ve ark., 2007).

### 2.2.3 Dermal- Epidermal bağlantılar

Normal olarak epidermiste anlatımı olan beta-1 integrinlerin psoriasisli olgularda, hiperproliferatif keratinositlerde subrabazal tabakada da anlatımı bulunmaktadır (Peñas ve ark., 1998). Psoriasisli lezyonlarda  $\alpha 6\beta 4$  integrin hücre çevresinde lokalize olur ve  $\alpha 5\beta 1$  integrin (fibronectin reseptörü) anlatımının sürekli gerçekleşir.

Normal ciltte epitel hücrelerinde  $\alpha 5\beta 1$  integrin anlatımı yoktur veya çok az olup bazal hücreler bazal membrana  $\alpha 6\beta 4$  integrin ve  $\alpha 3\beta 1$  integrinler ile tutunurken, psoriasisli lezyonlarda ankor protein  $\alpha 5\beta 1$  integrinin bazal hücrelerde kuvvetli bir şekilde anlatımı gerçekleşir. Hatta psoriasisli olguların normal deri bölgelerinde bazal membran içinde laminin tabakası bozulmasına bağlı olarak  $\alpha 5\beta 1$  integrin anlatımı da artmaktadır (McFadden, ve ark., 2012).



Şekil 4. Normal ve psoriasisli olguların epidermal tabakalarının ve hücreler arası bağlantılarının yapısal farklılıklarının karşılaştırılması (Liu ve ark., 2007).

Hemidesmosome (BP180, BP230, plectin/HD1,  $\alpha6\beta4$  integrin), ankor filamentleri (laminin 5), ve ankor fibrilleri (kollajen VII) hemidezmozomal bir adhezyon kompleksi oluşturarak keratinositlerin kararlı bir şekilde epidermal bazal membrana yapışmasını sağlar (Leivo, 2000). Psoriasisli olgularda hemidesmozom yapısının yanı sıra dermal-epidermal bağlantı yüzeyindeki adherant bağlantılar da bulunan aktin ilişkili proteinlerde (talin, vinsulin, alfa-actin) de değişiklikler meydana gelir. Bunun sonucunda matriks protein /hücre iskeleti bağlantı sisteminde sorunlar ortaya çıkar (Magaudda ve ark., 1997 ).

### **2.3. Psoriasis Patojenezi**

Psoriasis patojenezi bütünüyle anlaşılacakla beraber, yüz yılı aşkın bir süredir epidermal hiperproliferasyon ve inflamasyon temel mekanizma olarak kabul edilmektedir. Psoriasis, erken aşamada epidermal keratinosit temelli bir deri hastalığı olarak kabul edilmiştir. 1979 yılında eklem tutulumu olan psoriasisli olguların immun baskılayıcı ajan “siklosporin” ile tedavisi sırasında, psoriasis lezyonlarının da tedavi olması psoriasis patojenezinin immun aracılı mekanizmalardan kaynaklanabileceği görüşünü ortaya koymuştur. Bu görüş, hem immünohistokimyasal yöntemle (poliklonal ve monoklonal antikorlar kullanarak) epidermiste patolojik mekanizmaların aydınlatılması hem de, monoklonal antikorlarla tedavilerin başarısı ile desteklenmiştir. Bu nedenle psoriasis otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Moleküler biyoloji alanında ki hızlı gelişmeler ve temel araştırmalar psoriasis immunpatojenezinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. Hastalığa özgü metabolik yolların ve gen anlatım profillerinin aydınlatılması psoriasis immunpatojenezinin aydınlatılmasını sağladığı gibi, metabolik yollara özgü hedefe yönelik terapilerin de gelişmesini katkıda bulunmuştur.

#### **2.3.1. Keratinosit hiperproliferasyonu**

1943 yılında Van Scott ve Ekel psoriasisli lezyonların en belirgin özelliğini keratinosit hiper proliferasyonu olarak tanımlamıştır (Van Scott ve Ekel., 1963). Psoriasisli olgularda epidermal hücrelerin karakteristik özellikleri değişir. Normal epidermal germinatif hücrelerin yaklaşık % 60 kadarı hücre döngüsüne girerken, psoriasisli olgularda epidermal germinatif hücrelerin tamamı büyüme evresine girer ve keratinositlerin hücre döngüleri 26 günden 4 güne kadar kısalmıştır (Ortonne, 1999).

Psoriasisli epidermal hücrelerin çoğalma kinetiği üzerine yapılan çalışmalarda normal epidermis ile karşılaştırıldığında psoriasis patofizyolojisinde 3 kinetik değişiklik bulunmaktadır

1. Psoriasisli lezyonlardaki en büyük değişiklik psoriasisli hücre döngüsünün 311 saatten 36 saate kısılmasıdır.
2. Psoriasisli olgularda germinatif hücre miktarı 27.000 den 52.000 hücre/mm<sup>2</sup>'ye ve büyüme fraksiyonu % 60'dan % 100'e ulaşmasıdır.
3. Psoriasisli epidermiste 35.000 hücre/gün üretimi ile normal epidermis hücrelerine göre 28 kat artmaktadır (Weinstein ve ark, 1985; Gelfant, 1976).

Bununla birlikte epidermin kalınlığının sabit kalmasında keratinosit hiperproliferasyonunun apoptotik hücre ölümü ile sınırlandırılması önemlidir (Kastelan ve ark, 2009; Raj ve ark. 2006; Doger ve ark, 2007; Kawashima ve ark, 2004). Psoriasisli olguların deri biyopsisi örneklerinde keratinositlerin hiperproliferasyonuna ek olarak hücre kinetiğinde bozulma görülür. Bu durum keratinositlerde farklılaşmanın yanı sıra azalmış apoptozuna bağlı olarak gerçekleşir ve keratinositlerde homeostazın bozulmasına neden olur (Kastelan ve ark., 2009; Haake ve Polakowska, 1993).

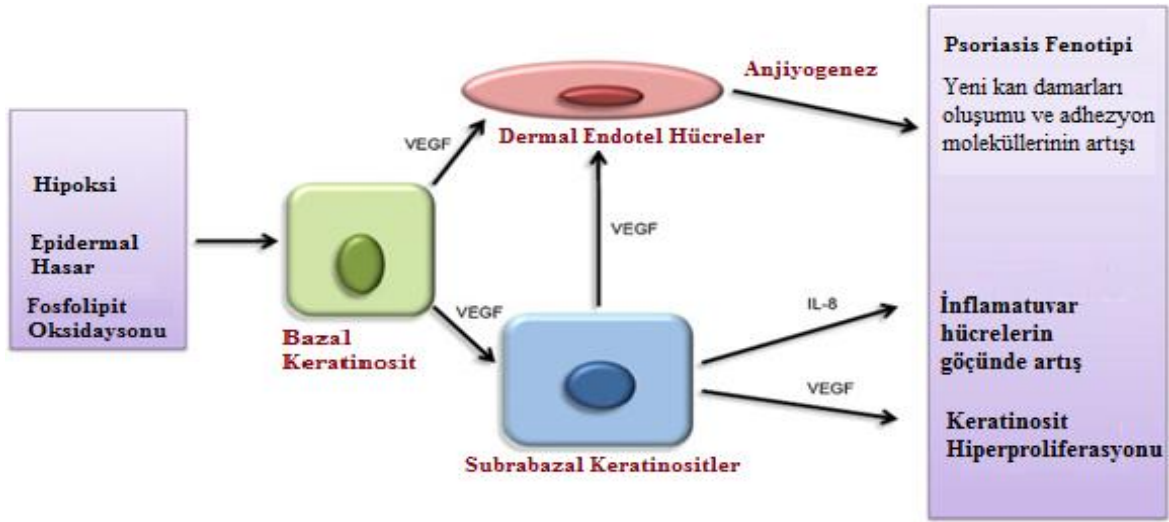
Keratinosit hiper proliferasyonu sonucu ortaya çıkan anormal keratinosit farklılaşmasının temel nedeninin T hücreleri, keratinositler ve antijen sunan hücreler tarafından salgılanan çeşitli sitokinler ve kemokinler olduğu düşünülmektedir (Kawashima ve ark., 2004; Kapp, 1993; Chamian ve Krueger, 2004). Keratinositler tarafından üretilen IL-6, IL-8, IL-18, IL-20, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve amfiregulin (keratinosit otokrin faktör) (Grossman ve ark., 1989; Arıcan ve ark., 2005; McKenzie ve Sauder, 1990) psoriasisli inflamasyon sürecine katkıda bulunmaktadır. Bos ve ark(1999) tarafından ortaya konan diğer hipoteze göre, T hücreleri dinlenme halinde bulunan keratinosit kök hücrelere etki ederek psoriasis patojenezinin başlayabileceğidir.

### **2.3.2. Anjiyogenez**

Mevcut kan damarlarından yeni kan damarı oluşumu (anjiyogenez) psoriasis patojenezinde ilk ortaya çıkan belirtilerdendir. Anjiyogenez; fetal evrede damar oluşması, uterus duvarında kanlanma, yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde ortaya çıkan bir durum olmakla beraber, kanserli dokuların artan besin ve oksijen ihtiyacının karşılanması gibi patolojik durumlarda da ortaya çıkabilir.



Anjiyogenezin ilk aşamasında plazma proteinlerinin ve plazminogen aktivatörlerinin geçişinin sağlanması için vasküler geçirgenliğin bozulmalıdır. Sonrasında ise endotel hücrelerinin matriks üzerinde göçünü sağlamak için ekstraselüler matriksin proteazlar (matriks mettaloproteaz vb.) tarafından yıkılması gereklidir. Ekstraselüler matriksin yıkılması burada depolanan pro-anjiyogenik faktörlerin (VEGF, bFGF, IGF-1) salınımını sağlar (Heidenreich ve ark., 2009). Anjiyogenezin bir sonraki aşaması vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tarafından indüklenen endotel hücre aktivasyonudur. Endotel hücrelerinde şişme gerçekleşir, belirgin Golgi cisimciği ve Weibel Parade cisimciği oluşur. Bazal membrandan yeni kan damarları ağını desteklemek için aktive olan endotel hücreleri göç eder (Christophers ve Mrowietz; 1995; Longo ve ark., 2002).



Şekil 5. Psoriasis fenotipinde tetikleyiciler ve sitokin aracılı fenotip farklılaşması.

Epidermal yaralanma, oksidasyona uğrayan fosfolipidler ve hipoksi gibi psoriasis tetikleyici faktörlerin varlığı bazal keratinositler tarafından vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimine neden olur. VEGF, endotel hücrelerine özgü etki göstererek endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna(göçüne) ve farklılaşmasına neden olan, (Yazır ve ark., 2004) psoriasisli deri lezyonlarında anlatımı artan bir sinyal proteinidir (Bhushan ve ark., 1999; Henno ve ark., 2009; Zhu ve ark., 2013). VEGF yüksek afinite ile tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak keratinositlerin hiper proliferasyonuna neden olmasının yanında daha da fazla VEGF salgılamasına neden olarak psoriasis patojenezini tetikler (Liew ve ark., 2012). Bununla birlikte VEGF ve kalsiyumun psoriasisli epidermiste VEGF reseptörleri olan VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3'ün de fazla miktarda anlatım yapmasına neden olmaktadır (Man ve ark., 2008).

VEGF dermal endotel hücrelerden ince duvarlı yeni kapillerin oluşmasını ve hücrel adhezyon moleküllerinin artmasına bağlı olarak geçirgenliği yüksek yeni damarların oluşumu sağlayarak, inflamatuvar (yangısal) hücrelerin deri içerisindeki infiltrasyonunu artırır (Armstrong ve ark., 2011).

Psoriasis gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) haricinde anjiyopoetin ve pro-anjiyojenik sitokinlerin (Tümör nekroz faktör(TNF), interlökin (IL)-8 ve IL-17) de anlatımı artmaktadır (Heidenreich ve ark., 2009). Psoriastik deri lezyonlarında pro-anjiyogenik sitokinlerinin salınımından sorumlu ana kaynak keratinositlerdir (Liew ve ark., 2012). Psoriasis fenotipine özgü keratinosit hiperproliferasyonu, subabazal keratinositler tarafından salgılanan IL-8 ile uyarılan ve keratinositlerden daha fazla VEGF sentezi indüklenir (Armstrong ve ark., 2011). IL-8 ayrıca endotel hücrelerinin sağkalımını, proliferasyonunu ve matriks metalloproteaz sentezi ile anjiyogenezi uyarmaktadır (Li ve ark., 2003).

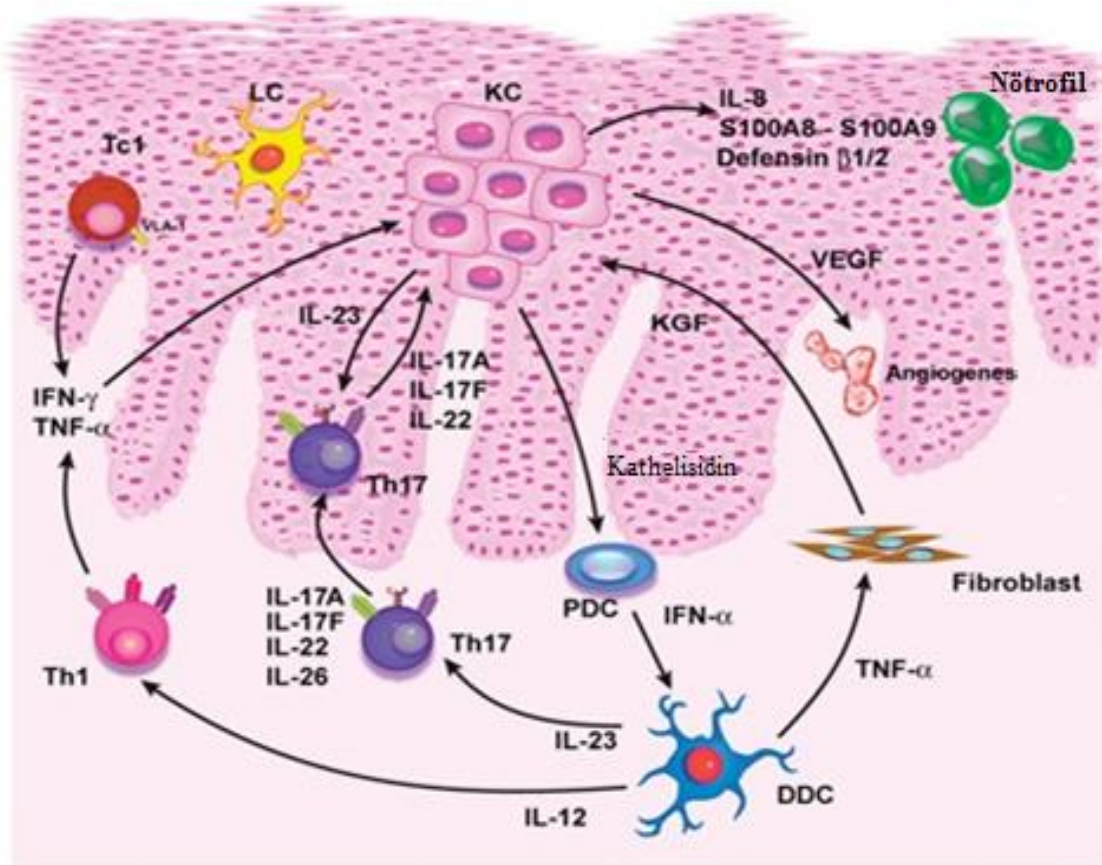
Angiopoetinler “Ang-1 ve Ang-2” ve anjiyopoetin reseptörü Tie-2 kan damarlarının oluşumu, olgunlaşması ve stabilizasyonundan sorumlu olup, psoriasisli lezyonlarda her üç molekülünde anlatımı artmaktadır (Heidenreich ve ark., 2009) (Kuroda ve ark., 2001).

### **2.3.3. T Lenfosit hücreleri**

T lenfositleri embriyonal pluripotent hücrelerden sitokin uyarımı ile gelişir, öncül T hücrelerine dönüşerek dolaşıma geçer, farklılaşıp olgunlaşmak üzere timusa gelir ve kendilerine özgün yüzey molekülleri (TCR, CD) kazanarak antijenik uyarılara yanıt verecek şekilde farklılaşırlar (Beyaz, 2004). Psoriasisli plaklarda Antijen sunan hücreler (APC) üzerinde bulunan ICAM-1 ve LFA-3 antijenleri ile T hücrelerinin yüzeylerinden bulunan LFA-1 ve CD2 yüzey molekülleri bir araya gelerek T-hücre aktivasyonunu sağlarlar. Aktive olan T hücreleri, MHC yüzeyinde sunulan antijeni reseptörleri aracılığı ile fark edilir ve antijene özgü iletişim kurar. Son olarak T hücreleri ile APC arasında antijene özgü olmayan hücre iletişimi ile hem TCR hem de CD28 yolağının aktifleşmesi sağlanarak IL-2, TNF- $\alpha$ , GM-CSF ve IFN- $\gamma$  transkripsiyonu gerçekleştirilir. Aktive T hücreleri endotel hücrelerine doğru göç eder T hücresi üzerinde bulunan CLA (Kütanoz lenfosit antijeni) aracılığı ile ve endotel hücresi üzerinde ki E-selektine bağlanarak T hücre proteinlerinin aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda diyapedez (kan hücrelerinin damar çepherinden dokulara sızması) gerçekleşir.

Aktive olan T hücrelerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin sitokin salınımı ile keratinositlerin çoğalmasını (hiperproliferasyon) sağlar. Aktive olan keratinositler proliferasyon olarak angiogenik sitokinlerin ve kemokinlerin sentezi ile lökosit trafiği ve endotel hücrelerine lökosit adhezyonunun artması tetikler.

Psoriasisli plaklarda aktive olan T hücreleri lenfosit aktivasyonunu sağlayacak olan immun mediatörlerin anlatımını yapar ve salgılar (de Boer ve ark., 1994). Yardımcı T hücreleri ürettikleri sitokin profiline bağlı olarak Th1 ve Th2 olmak üzere ikiye ayrılır. Th1 lenfositleri inflamatuvar sitokinlerin, Th2 lenfositleri ise anti inflamatuvar sitokinlerin üretilmesinden sorumludur (Mosmann ve ark., 1986). Th1 ve Th2 farklılaşmasının yan sıra IL-23 tarafından otoraktif olarak Th17 farklılaşmasının tetiklenir (McGeachy ve Cua, 2007; Boniface ve ark., 2008) Bu durumun psoriasis patojenezine kronik inflamasyon üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark., 2012; Quatresooz ve ark., 2012; Toussiro, 2012)(Şekil 6).



Şekil 6. Psoriasisli lezyonda T hücrelerine bağlı inflamasyon yolağında hücreler ve moleküler ilişkiler.

Psoriasisli olguların lezyonlarda ve dolaşım sisteminde Th1 lenfositlerinin fazla miktarda bulunmaktadır. Bu durum ise Th1/Th2 sitokin dengesinin bozulduğunu gösterir (Jadali ve ark., 2007; Craven ve ark., 2001). Psoriasisli hastalardan alınan biyopsi örnekleriyle yapılan mRNA anlatım çalışmalarında Th1 ve Th2 sitokinlerinin anlatımı değişmektedir. Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-10 ‘nun anlatımı gözlenmez (Schlaak ve ark., 1994) iken Th1 sitokinler olan IL-1 ,IL-2, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF)-, TNF-, transforme edici büyüme faktörü ve granülosit/makrofaj koloni düzenleyici faktörünün anlatımı artmaktadır (Grossman ve ark., 1986; Groves ve ark., 1995; Gomi ve ark., 1991; Uyemura ve ark., 1993; Konstantinova ve ark., 1996).

Psoriasisli olgularda 2007 yılında yapılan araştırma da Th17 hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak psoriasis için yeni bir metabolik model önerilmiştir. IL-23/Th17 ekseninde kurulmuş olan modele göre dermal dendritik hücreler (DDC) tarafından salgılanan, IL-23 aracılı Th17 lenfosit aktivasyonu IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IL-26 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve epidermal hiperplazi, akantoz ve hiperparakeratoza neden olmaktadır (Di Meglio, 2010). Psoriasisli deride artan IL-23 anlatımı ile IL-23 ve IL-12’nin ortak alt ünitesi olan p40’a özgü hedeflenmiş monoklonal antikorların tedavide başarılı olması psoriasisli olgularda T-hücre temelli patojenez çalışmalarının bu yolak üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur (Leonardi ve ark., 2008; Kurzeja ve ark., 2011; Quatresooz ve ark., 2012).

#### **2.3.4. Sitokinler**

Psoriasis patobiyolojisinde kompleks ve birbiriyle bağlantılı, sitokinlerin aracılı moleküller olarak bulunduğu pekçok yolak bulunmaktadır. Metabolik yollardaki tek bir aracılı maddenin anlatımı değişince söz konusu aracı molekülün etkilediği pekçok metabolik yolak bozulur. Psoriasis patojenezinde tek bir sitokinin anlatımında meydana gelen bu gibi değişiklikler söz konusu sitokinin etkileşim içerisinde bulunduğu diğer tüm ilişkili yolları etkiler.

Sitokinler psoriasis patobiyolojisinde keratinosit proliferasyonu, nötrofil ve T hücrelerinin kemotaksisi, T hücrelerinin tip 1 farklılaşmasından, endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin sentezinin artmasından ve anjiyogenezden sorumludur. Dolayısıyla, psoriasis patojenezini açıklamak için sitokin yolları temelli çeşitli hipotezler ortaya konulmuştur.

**2.3.4.1. Interlökin(IL) ailesi**

Interlökinler lökositler tarafından salgılanıp, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol alan düşük molekül ağırlığına sahip (<30kD), reseptörlerine yüksek ilgi gösteren ve pikomol miktarında aktif olabilen sitokinlerdir. Interlökinler otokrin, parakrin ve endokrin olmak üzere farklı şekilde etki gösterebilirler.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 keratinositlerde sürekli anlatım yapmaktadır. (Corkb ve ark., 2006) Psoriasisli olguların deri lezyonlarında, sinoviyal sıvılarında ve synoviumlarında IL anlatımı artmaktadır (Ravindran ve ark., 2004).IL-1 keratinositlerden salgılanarak keratinositlerin üzerinde mitojenik etki göstermektedir.

IL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörü olup, kendisinin, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  üretimini uyarır. Kimhi ve ark. (2007) IL-2 -330\*G ve IL-4 -590\*C gen polimorfizmlerinin psoriasisin geç başlangıçlı formu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kimhi ve ark., 2007).

Psoriasisli olgularda IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 anlatımlarının arttığı bilinmektedir (Takahashi ve ark., 2010; Arican ve ark., 2005; el Barnawi ve ark., 2001; Szepietowski ve ark., 2000). Psoriasisli olgularda IL-6 dermal inflamatuvar hücelere etki ederek epidermal hiperplazaya neden olmaktadır, ayrıca IL-6'nın hem psoriasisli deri lezyonlarında hem de psoriatik artritli bireylerin sinoviyal sıvılarında anlatımı artmaktadır (Atzeni ve ark., 2012). Psoriasisli olgularda IL8 nötrofil kemotaksisine, keratinosit hiperproliferasyonuna ve angiogeneze neden olmaktadır (Bonifati ve Ameglio, 1999).

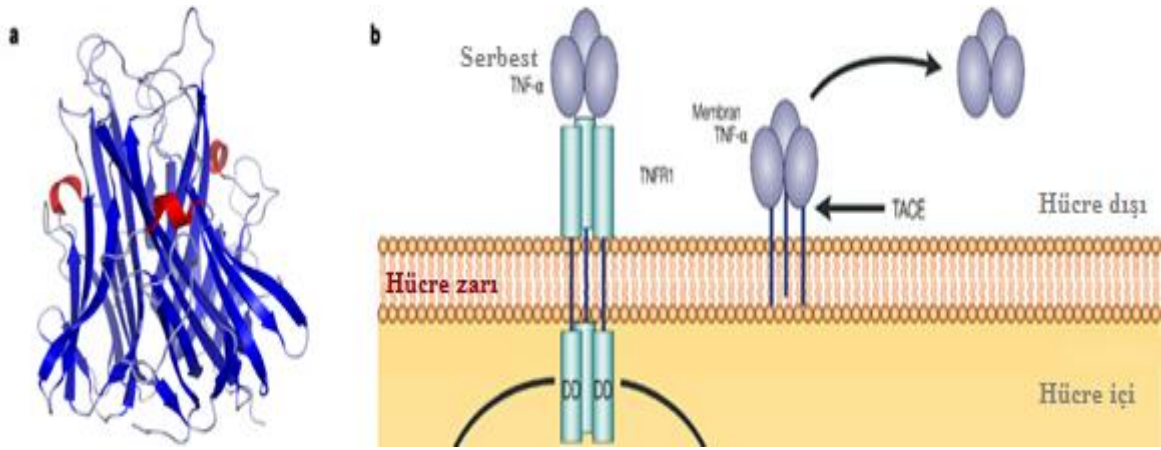
IL-12, T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasını sağlayarak Tip-1 T hücre olgunlaşması ve dentritik hücelere T lenfositlerinin bağlanmasına etki etmektedir. Ayrıca IL-12, Th-17 hücrelerinden IL-17 ve keratinositlerden IL-6, IL-8, GM-SCF ve ICAM-1 salgılanmasını da sağlar. IL12B polimorfizmleri (rs3212227, rs6887695) hem psoriasis hem de psoriatik artrit ile ilişkilendirilmiştir (Zhu ve ark., 2013). Psoriasis tedavisinde, IL12/23 yolağı rasyonel bir tedavi hedefi olarak görülmektedir (Luu ve Cordoro, 2013).

IL-22 keratinosit-proliferatif yeteneği güçlü sitokindir. (Shukla ve ark., 2013) IL-22 Th17 hücreleri tarafından üretilir olduğu için, keratinosit proliferasyonu için gereklidir. Psoriasis patojenezinde IL-17 yardımı ile IL-22 psoriasis öze özgü sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) aktivasyonu, sitokin / kemokin (IL-8 gibi) üretimi ve antimikrobiyal peptit hazırlanması da dâhil olmak üzere pek çok kritik olayı tetiklediği düşünülmektedir (Cho ve ark., 2012) (Nogales ve ark., 2008).

IL-23 heterodimerik bir sitokindir ve IL12/23p40 ve IL-23p19 alt birimlerinden oluşmaktadır. IL-23 hafıza T hücrelerinin aktivasyonu yaparak IFN-gamma üretimi için önemlidir ve keratinositlerden IL-23 anlatımının psoriasisli olgularda in-vivo ve in-vitro deneylerde arttığı gösterilmiştir (Piskin ve ark., 2006).

### 2.3.4.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ )

Tümör nekroz faktör 6p21.3 gen bölgesinde bulunan, 4 ekzondan oluşan, 3.6 kb'lık bir gen bölgesinden sentezlenen, 157 aminoasitten oluşan, 17kD büyüklüğünde polipeptid yapıda bir sitokindir.

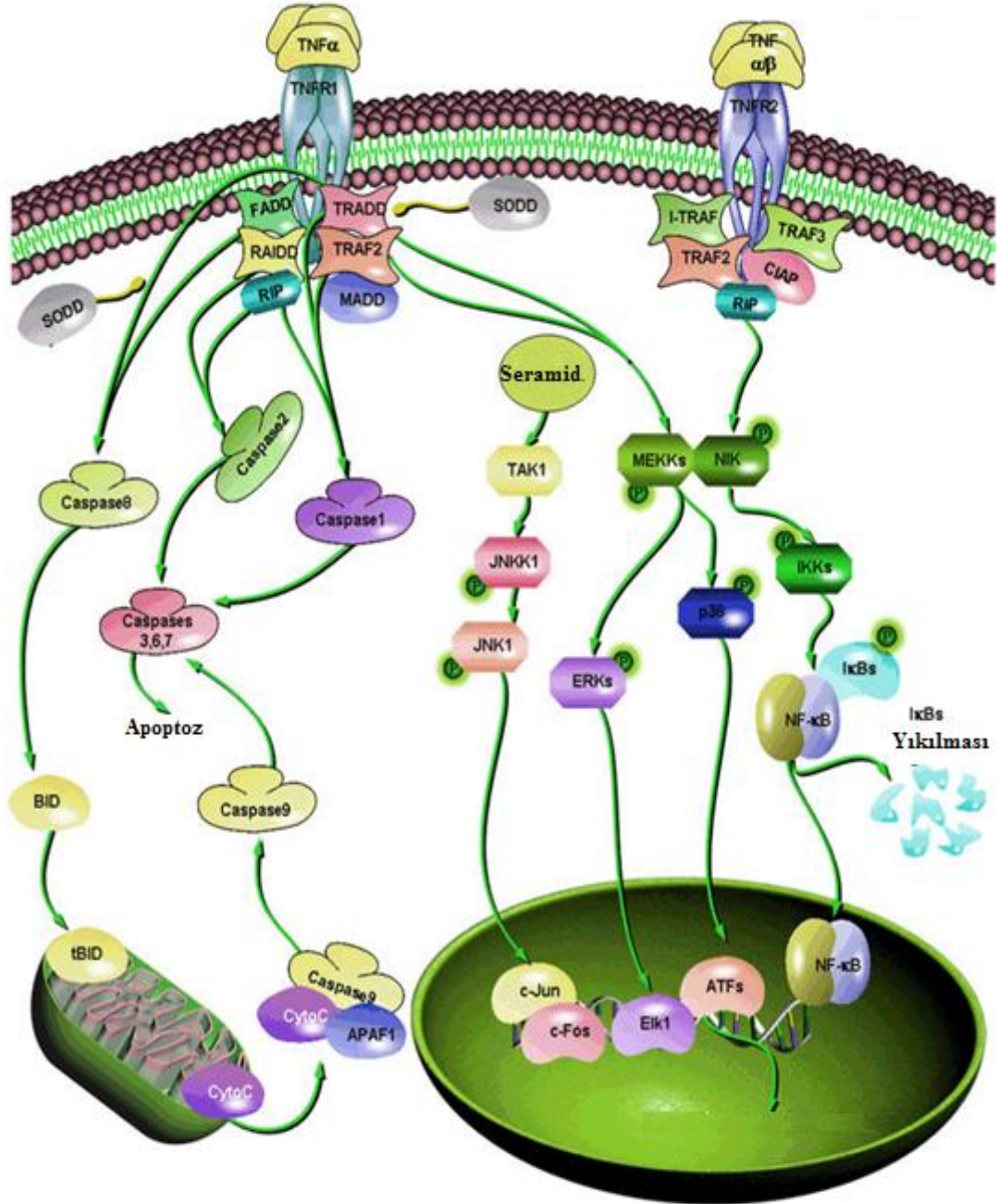


Şekil 7. TNF- $\alpha$  kristalize şekli(a) ve TNF- $\alpha$  homotrimer oluşurması ve reseptörüne bağlanması (b).

TNF- $\alpha$  membran içerisinde öncü hormon formunda inaktif halde bulunurken, TACE(Tümör nekroz faktör dönüştürücü enzim) tarafından aktive edilerek sitoplazmik formuna dönüştürülür. Öncü-TNF ve çözülebilir sitoplazmik formu homotrimer şeklindedir (Tang ve ark., 1996).

Aktif TNF- $\alpha$  hedef reseptörü olan TNF-RI (TNF Reseptör Tip-1; CD120a; p55/60) ve TNF-RII (TNF Reseptör Tip-2; CD120b; p75/80) reseptörüne bağlanarak biyolojik aktivitenin başlamasını sağlar (Şekil 8). TNF homotrimer yapılı olduğu için hedef reseptörü de trimer yapısı oluşturarak TNF homotrimerinin bağlanması için uygun oluşmasını sağlamalıdır (Şekil 7b). TNF- $\alpha$  reseptörüne ligand bağlanmasıyla reseptörün hücre içine bakan yüzeyinden SODD inhibitörünün ayrılmasına ve yerine TRADD(TNFR İlişkili Ölüm Domain) adaptör proteininin bağlanmasına neden olur. Bu bağlanma ise kaspaz aktivasyonu veya Aktivasyon Protein-1 ve NF-kappaB (Nükleer Faktör-kappaB) gibi transkripsiyon faktörlerine etki ederek hücrelerde 3 farklı etki ile sonuçlanabilir.

Psoriasisle ilişkili olan etkisi, TNF-MAPK yolağının aktive edilip hücre farklılaşması ve proliferasyonunun sağlanmasıyla gerçekleşir. Psoriasisli epidermisin histolojik özellikleri olan epidermal hiperproliferasyonun MAPK yolağına bağlı ortaya çıkması ve TNF- $\alpha$  üretiminin MAPK yolağını aktive etmesi göz önüne alındığında, psoriasisli olgularda epidermal hiperproliferasyonun moleküler nedeni olarak düşünülür.



Şekil 8. TNF- $\alpha$  ile ilişkili Metabolik yollar [http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=TNF\\_Signaling](http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=TNF_Signaling)).

Haase ve ark. (2001) subrabazal bölgede involukrin promotör ile integrin anlatımının arttırıldığı farede sporadik olarak psoriasisın ortaya çıkışını araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda hem transgenik fare hem de psoriasisli insan deri örneklerinde MAPK aktivasyonunun sürekli olması sebebiyle keratinositlerin büyüme hızını arttırdığı ve MAPK aktivasyonu keratinositlerin terminal farklılaşmasının başlamasını geciktirdiğini bulmuştur.

TNF hücreyi hem apoptoza götüren, hem de NF-kappaB ile antiapoptotik sinyal yolağını aktive eden bir sitokindir (Gaur ve Aggarwal, 2003). TNF tarafından indüklenen ölüm yolağı genellikle hücreyi apoptoza yönlendiren diğer sinyal yolaklarına göre daha az tercih edilir. Bu durumun moleküler temeli TNF- $\alpha$ 'nın pro-inflamatuvar moleküllerin (IL-1, IL-6, IL-8, NF-Kappa, ICAM, TGF- $\alpha$ ,  $\beta$ -defensin) ve adhezyon moleküllerinin (intrasellüler adhezyon molekülü-1, P-selectin, E-selectin) sentezini uyararak hücreleri apoptozdan kormasıdır (Bonifati ve Ameglio 1999; Victor ve Gottlieb 2002). Psoriasisli olgularda, keratinositlerde artan TNF- $\alpha$  anlatımı NF-kappa B aktivasyonu ile apoptozu engeller (Victor ve Gottlieb, 2002).

NF- $\kappa$ B aktivasyonu inflamasyon, otoimmün cevap, hücre proliferasyonu ve apoptozu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Farklı alt ünitelere sahip olan NF- $\kappa$ B, homodimer ya da heterodimer formu ile transkripsiyonu düzenlemektedir. Bir uyarın olmadığında NF- $\kappa$ B, inhibitör proteini olan I $\kappa$ B'ye bağlanır ve sitoplazmada inaktif formda bulunur; fakat psoriasis de inflamatuvar sitokinlerin anlatımına bağlı olarak I $\kappa$ B'nin proteolitik parçalanmasıyla aktif hale gelerek keratinositlerin apoptozdan kaçmasına neden olduğu düşünülmektedir (Goldminz ve ark. 2013; Abdou ve Hanout, 2007; Victor ve Gottlieb, 2002; Wrono-Smith ve ark., 1997)

TNF ayrıca lipid metabolizması, koagülasyon, insülin direnci ve endotel fonksiyonu üzerinde etkili çok fonksiyonlu proinflatuvar bir sitokindir. TNF- $\alpha$  üretiminin kütanöz inflamasyon sırasında artması nedeniyle psoriasisli olguların deri lezyonlarında ve sinovyumlarında fazla miktarda TNF- $\alpha$  bulunmaktadır (Tobin ve Kirby, 2005; Murdoch ve ark. 1998).

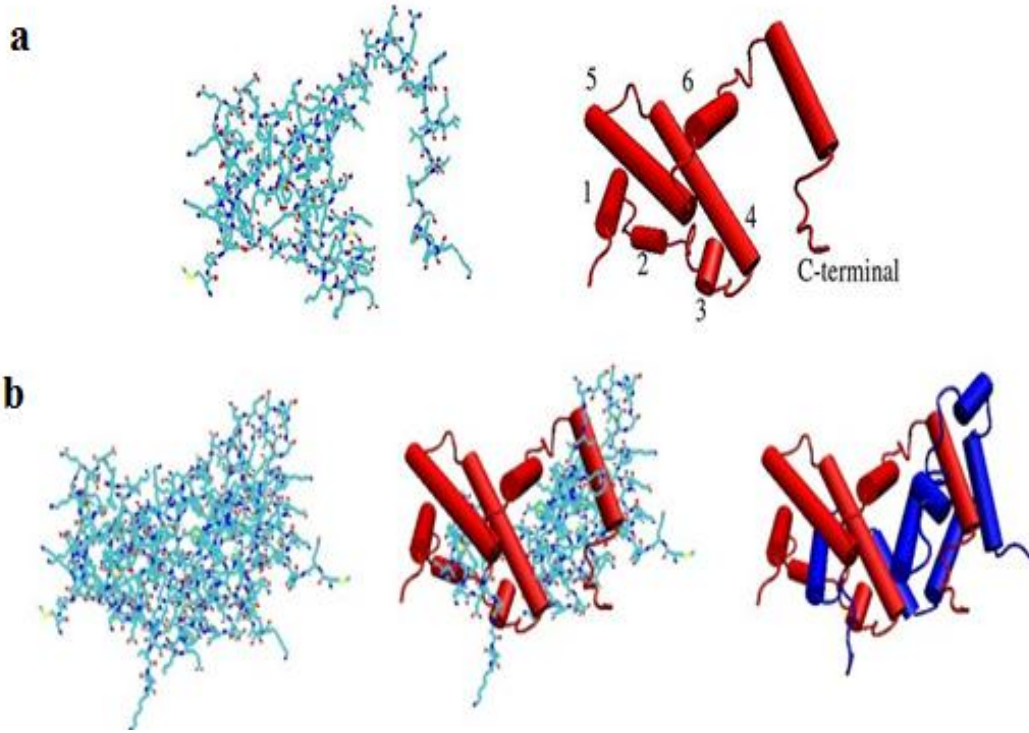
TNF- $\alpha$ , inflamasyonu, lipid metabolizmasını ve doğal bağışıklık sistemini düzenlemenin ötesinde bazal membran bileşenlerinin sentezini ve kollajenleri parçalayan proteazları aktive ederek doku tamirini de sağlar. Bu durum ise aktin ve integrinlerin indüklenerek keratinosit motilitesini (hareketliliği) arttırır (Banno ve ark., 2004).



### 2.3.4.3. Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ )

IFN- $\gamma$ , veya Tip II interferon, 12q4 lokasyonunda bulunan ve IFNG geni tarafından kodlanan, antiviral, immun düzenleyici ve anti tümöral aktivitesi olan çözülebilir bir sitokindir (Naylor ve ark. 1983) (IFNG interferon, gamma [ Homo sapiens ], 2013).

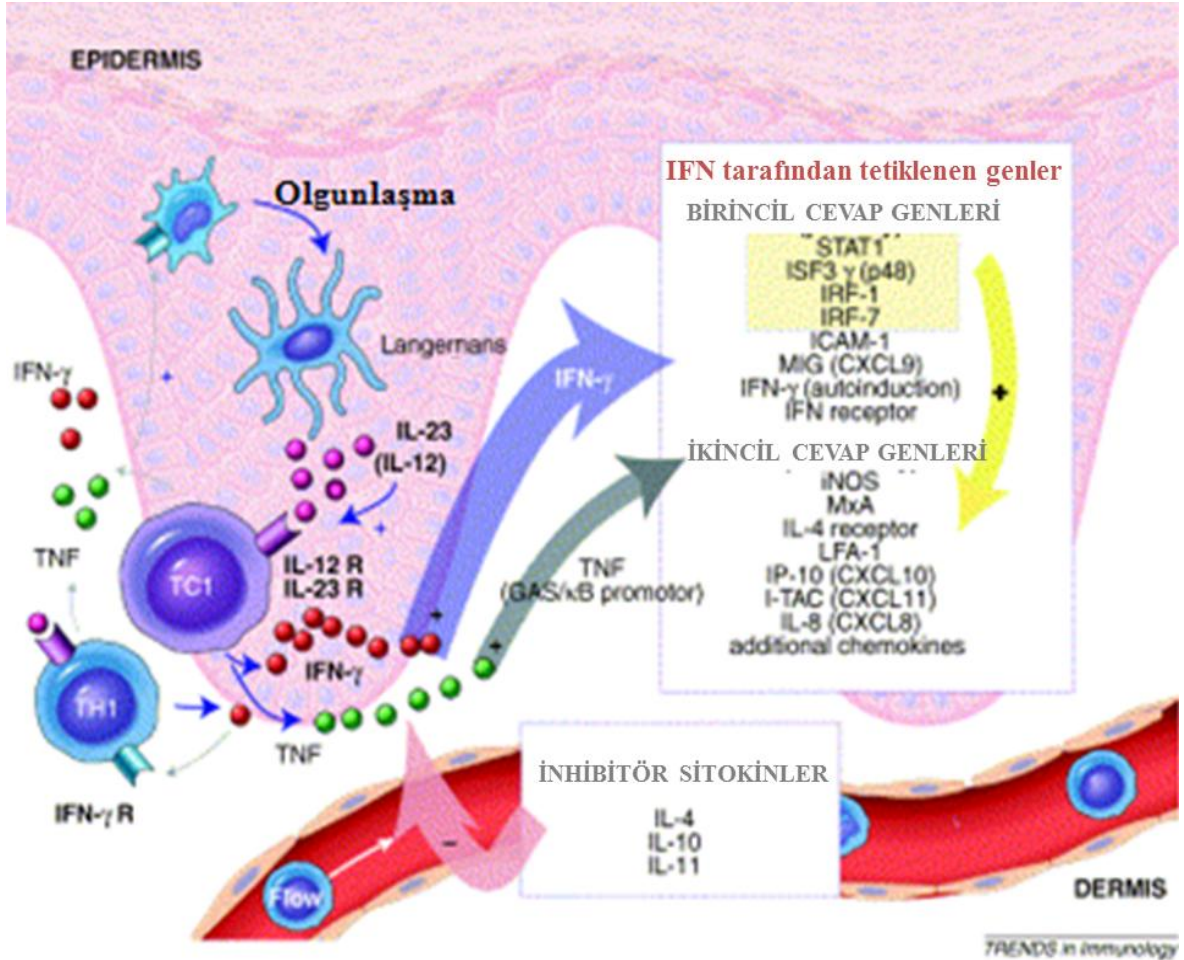
Interferon gamma öncül proteini 166 aminoasitten oluşan, 19 kDa büyüklüğünde bir moleküldür. Olgun formuna heterojen bir C-terminal ucuna sahip (Gly-150, Met-157 veya Gly-1611) olacak şekilde proteolitik kesim ile çevrilir (P01579 (IFNG\_HUMAN) Reviewed, UniProtKB/Swiss-Prot). IFN- $\gamma$  biyolojik olarak aktif olan dimer formuna ise monomerlerin anti-paralel durumda birbirine bağlanması ile dönüşür.



Şekil 9 IFN- $\gamma$  monomerinin monomerik(a) ve dimerik formu(b) (Thiel ve ark., 2000).

IFN- $\gamma$  üretimi, antijen sunan hücrelerden salgılanan sitokinler “interlökin (IL)-12 ve IL-18” tarafından kontrol edilir. IFN- $\gamma$  makrofaj üzerinde bulunan heterodimerik reseptörü interferon gama reseptör-1 (IFNGR1 )’e bağlanarak konformasyonel değişikliğe gitmesine neden olur. Bu konformasyonel değişiklik inaktif olan Jak2 kinazın otofosforile olarak Jak1’in transfosforilasyonu ile sonuçlanır. Bu fosforilasyon STAT-1 homodimerinin reseptör kompleksinden ayrılarak nükleusa geçmesini ve IFN- $\gamma$  aktivasyon bölgesine (GAS) bağlanarak, IFN- $\gamma$  tarafından anlatımı düzenlenen genlerin transkripsiyonlarının düzenlenmesini sağlar (Schroder ve ark., 2003).

IFN-gamma 200'den fazla genin anlatımını hedef gen bölgelerinde bulunan IFN aktif bölgelerine bağlanarak düzenlemektedir (Boehm ve ark., 1997). IFN immunolojik ve inflamatuvar cevap generinin potansiyel düzenleyici moleküldür.



Şekil 10 Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) yanıt yolağı ve psoriasisli plaklarda aktive olan birincil ve ikincil cevap genleri (Lew ve ark., 2004).

Psoriasisli hastaların serumlarında yapılan çalışmalar, IFN- $\gamma$  miktarının yüksek olduğunu ve serum IFN- $\gamma$  miktarı ile hastalığın şiddeti (PASI) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Gomi ve ark., 1991).

Lew ve ark. (2004) tarafından aynı psoriasisli hastaların psoriasisli plakları ve deri tutulumu olmayan bölgelerinden alınan örneklerdeki protein ve gen anlatım profilleri çalışılmıştır. Hem afimetrix array hem de real time PCR yöntemi uygulanarak anlatım profilleri karşılaştırıldığında, IFN- $\gamma$  aktivasyonuna bağlı olarak anlatım profillerinin alınan doku örneklerine göre farklılık gösterdiği görülmüştür (Lew ve ark., 2004).

#### **2.4. Psoriasis ile İlişkili Semptomlar**

Psoriasis: psoriatik artrit, obezite, depresyon, diyabet, hiperlipidemi, miyokard infarktüsü gibi komorbiditeleri olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır Psoriasis genellikle mortalite oranı düşük bir hastalık olmasına rağmen Amerika’da 1988-2001 yılları arasında psoriasisle ilgili mortalite oranı % 1.5 olarak hesaplanmıştır (Pearce ve ark., 2006).

Bağışıklık sistemiyle ilişkili Crohn hastalığı, Graves hastalığı, romatoid artrit gibi birçok hastalık da psoriasisli hastalarda sıkça rastlanmaktadır. Psoriasisle eşlik eden tüm bu hastalıklarda esas sebep kronik iltihabi reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olan aracılı maddelerin (sitokinlerin) bulunduğu metabolik yollardır (Gülekon ve Adışen, 2008; Shapiro ve ark., 2007)

##### **2.4.1. Psoriasis tırnağı**

Psoriasisli olgularda vücudun herhangi bir bölgesinde oluşan deri lezyonlarına ek olarak ya da sadece tırnak tutulumu ile ortaya çıkabilir (Kulluk ve Utaş 2009; Solak Tekin ve ark., 2006; Farber ve Nall, 1992). Psoriasisli olgularının yaklaşık yarısında tırnakların yapısında, şeklinde, kalınlığında, renginde bozukluklar görülür (Kulluk ve Utaş 2009); fakat psoriasisli olguların tüm yaşamları boyunca tırnak tutulumları incelendiğinde bu oranın % 80-% 90'lara ulaştığı bilinmektedir (Kulluk ve Utaş 2009; Braun-Falco O, 2000). Bu olgularda genellikle, yüksük tırnağı(pitting), onikolizis, subungual hiperkeratoz, tırnak plağı anomalileri ve splinter hemorajilerle eşlik eden tırnak tutulumları gözlenir (Solak Tekin ve ark., 2006). Tırnak tutulumlu psoriasisli olgularda, genellikle psoriatik artrit istatistiksel olarak daha fazla görülmektedir (Salomon ve ark, 2003; Lavaroni ve ark., 1974) ve tırnak tutulumunun şiddeti hem cilt hem de eklem tutulumunun şiddetinin göstergesidir (Williamson ve ark., 2004).

##### **2.4.2. Psoriatik artrit**

Psoriasisli olgularda eklem tutulumu ilk kez Alibert tarafından 1818 yılında ortaya konulmuştur (Erdem, 2000). Psoriatik artrit, psoriasis ile ilişkili olarak gelişen, romatoid faktör immün seroloji test sonuçlarının negatif olduğu inflamatuvar bir spondilartropatidir (Ho ve ark., 2004; Erdem, 2000; Moll ve Wright, 1973). Genellikle periferik eklemlerde ve çevresinde ağrı, sertlik, şişlik ile karakterizedir. Psoriatik artrit ve romatoid artrit benzer belirtilere sahip olmasına rağmen; klinik, radyolojik (Rahman ve Elder, 2005) ve patolojik özellikleri (Veale ve ark., 2005) bakımından farklıdır (Kasapoğlu-Günel ve ark., 2008).

Psoriatik artrit önemli radyolojik bulguları, periferik eklem tutulumu, destrüktif ve proliferatif değişiklikler, omurga tutulumu, interfalangal eklem çıkıntıları, fibroosteitis ve acroostelolizis'dir. (Canpolati, ve ark. 2010; McHugh ve ark., 2009). Psoriatik artrit için; pozitif aile öyküsü (Pedersen ve ark. 2008; Moll ve Wright, 1973) ve insan lökosit antijen (HLA) sınıf I allelleri arasında kuvvetli genetik ilişki dikkat çekmektedir (Olivieri I., 2009; Bonfiglioli, 2008; Gladman ve ark., 1998).

Eklem tutulumu olmayan psoriasis (PsO) ve Psoriatik artrit (PsA) için hâkim olan ortak teori her iki hastalığında genetik ve çevresel faktörler tarafından tetiklenen otoimmün yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıktığı yönündedir. Psoriatik artrit(PsA), Psoriatik olguların % 25–% 34'ünde görülür (Gladman, 2004).

Psoriasis (PsO) ve Psoriatik artrit (PsA) için T-lenfositleri aracılı immun sistem aktivasyonu, makrofaj disfonksiyonu, anjiogenez ve bozulmuş sitokin seviyesi hastalık patojenezinin açıklanması açısından önemli parametrelerdir (Brockbank ve Gladman, 2000).

Psoriatik artrit immunogenetik mekanizmasını açıklamak için prognostik marker olarak insan lökosit antijenleri (HLA) üzerine odaklanılmıştır. HLA gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolunda yer alır. Bu bölge mutasyon ve rekombinasyona bağlı olarak son derece polimorfiktir (de Bakker ve ark., 2006). Psoriatik artrit ile çeşitli HLA risk haplotipleri olan HLA-B7, B57 B13, B16, B17, DR7, B38, B39, CW6 ve B27 ilişkilidir (Gladman ve Farewell, 1995; Eastmond, 1994 Gladmann ve ark., 1986). HLA-Cw6 alleli hastalığın erken başlangıcıyla ilişkilendirilirken, (Ho ve ark., 2008) HLA-B38 ve HLA-B39 periferik poliartrit ile (McHugh ve ark., 2009), HLA-B27 ise sırt tutulumu ile ilişkilendirilir. Psoriatik artritli olgularda İnsan lökosit antijeni "HLA-B27" pozitifliği diğer HLA-allellere oranla daha yüksek artrit riski getirmektedir (Veale ve ark., 2005; Gladman ve ark., 2005). HLAB27 ve PsA arasında ki ilişki için, moleküler taklit, hatalı bağışıklık, ağır zincir hatalı-katlama ve HLA-B27 allellerinin bozulması gibi çeşitli moleküler tabanlı hipotezler bulunmaktadır.

### **2.4.3. Obezite**

Obezite; insan vücudunda bulunan yağ dokusunun doğal enerji ihtiyacından fazla enerji alınımına bağlı, ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserit şeklinde depolaması sonucu ortaya çıkan vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine orantılı olarak artmasıyla karakterize olan tıbbi bir sorundur (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Normal ağırlıkta bir insan vücudunda yaşa ve cinsiyete göre değişen yağ dokusu, erkeklerde vücut ağırlığının %15-%20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20-% 25'ini oluşturmaktadır.

Yağ dokusunda bulunan yağ hücreleri bulunulan yaşam evresine göre artan yağ depolama ihtiyacını iki farklı biçimde karşılar. Erken ergenlik (puberte) dönemine kadar yağ hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde (hiperplastik), daha sonrasında ise hücre çapı ve hacminde (hipertrofik) artış gerçekleşmektedir. Enerji ihtiyacı durumunda rezerv oluşturmak üzere fazla kalori alımı yapıldığında enerjiyi triaçilgliserol şeklinde depolanması adipositlerin birincil görevi olarak kabul edilir. Fakat adipositler fiziksel olarak iç organların korunması, ısı düzenlenmesi, yağda eriyen vitaminlerin depolanması, steroid metabolizması, bağışıklık ve inflamatuvar süreçlerde görev alma gibi ek fonksiyonlara da sahiptir (Fantuzzi, 2005; Bulucu Altunkaynak ve Özbek,, 2005).

Yağ dokusu enerji metabolizmasının düzenlenmesi sırasında, hormon ve sitokin üretimi ile sempatik sistem düzenleyicisi olarak bir endokrin dokusu gibi çalışır (Ergün, 2005; Kershaw ve Flier, 2004; Frühbeck ve ark., 2001). Dolayısıyla obez olgularda sinir, endokrin ve metabolik fonksiyonlarının bozulması sonucunda, hayati risk oluşturan klinik bir tablo oluşur. Yapılan hayvan deneylerinde ve epidemi çalışmalarında obezitenin; genetik, metabolik, davranışsal ve çevresel temelli klinik bir tablo olduğu görülmektedir (Goran ve Alderete, 2012;. Bulucu Altunkaynak ve Özbek,, 2005).

Obez olgular sağlık sorunlarının yanı sıra sosyal, psikolojik ve ekonomik sorunlara da sahiptir (Wyatt ve ark. 2006). Obezitenin başlıca çevresel faktörleri; sedenter yaşam tarzı, yüksek kalorili diyet, yeme alışkanlıkları, kalorili içecekler (kola, alkol), çalışma saatleri ve uykusuzluk olarak sıralanabilir (Mhurchu, 2009; Wyatt ve ark., 2006; Bray ve ark., 1998).

Adipoz dokular adipokin, leptin, adiponectin, resistin gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörlerle; TNF-alpha, IL-8, monosit kemoatraktant protein 1 gibi sitokin ve kemokinlerin üretilmesi, salgılanması ve enerjinin yağ asitleri şeklinde depolanmasının yanı sıra, homeostasiste de önemli rol oynamaktadır (Russolillo ve ark., 2012; Fantuzzi, 2005). Obez olgular içerisinde % 10-% 25 oranında insülin hassasiyetine bağlı korunmuş bir grup bulunur. Fakat yüksek oranda insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, gut, hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum gibi hastalıkların riski yüksektir (Pessinaba ve ark., 2012; Blüher M., 2010; Spiotta ve Luma, 2008;Nguyen ve ark., 2008; Poirier P. , 2008; Wyatt ve ark., 2006; Steinberger ve Daniels 2003). Ayrıca, obez

olgulara adipokin dokulardan salgılanan ve dolayısıyla dolaşımında miktarı artan sitokinlerin damar sertliği (ateroskleroz) ve insülin direncine neden olduğu ve bunun sonucunda da hipertansiyon ve tip 2 diyabet gelişimini tetiklediği bilinmektedir (Hanson ve Hermanson, 2011).

Obezitenin belirlenmesinde yaygın olarak Beden-Kitle İndeksi (BKI) kullanılmaktadır. BKI, yetişkin bir insanın vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır. BKI oranına göre obezitenin değerlendirilmesi,  $BKI < 18.5 \text{ kg/m}^2$  ise zayıf,  $BKI = 18.5-25 \text{ kg/m}^2$  aralığında normal kilolu,  $BKI = 25-30 \text{ kg/m}^2$  aralığında fazla kilolu,  $BKI = 30-40 \text{ kg/m}^2$  obez ve  $BKI > 40 \text{ kg/m}^2$  olduğu durumda morbit obez olarak yapılmaktadır.

Psoriasisli bireylerde obezite riskinin araştırıldığı bir çalışmada aynı cinsiyette kardeşi olan, ayakta tedavi gören 88 psoriasis hastası ve kardeşlerin BKI değerleri hesaplanıp, karşılaştırıldığında psoriasis şiddeti ile BKI arasında anlamlı bir ilişki elde edilmiştir (Murray ve ark., 2009). Duarte ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada ise BKI ve bel/basen oranı gibi farklı parametreleri kullanarak psoriasisli bireylerde psoriasis şiddeti ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili olduğunu bulmuştur. Amerika'da 12 yıl boyunca 809 psoriasisli hastanın takibi ile yapılan bir başka çalışmada, yüksek BKI ve kilo alımının psoriasis riski ile pozitif orantılı olduğu gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2012).

Psoriatik artritli (PsA) olgularda, obezitenin artrit gelişimi olmayan (PsO) hastalara göre daha fazla olduğu (Russolillo ve ark., 2012; Love ve ark., 2012; Husted ve ark. 2011) ve obezitenin 18 yaş altı bireylerde psoriatik artrite yakalanma riskini arttırdığı belirlenmiştir (Soltani-Arabshahi ve ark., 2010).

#### **2.4.4. Bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet**

İnsülin moleküler ağırlığı 5.8 kilodalton (kDa) olan, polipeptit yapılı, pankreastan salgılanan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları ile ilişkili bir hormondur. İnsulin direnci kandaki yüksek insülin değerlerine rağmen (hiperinsülinemi), periferik dokularda besin metabolizmasını düzenleyen insülinin etkisinin düşmesidir (Xu ve ark., 2003).

Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) bireyin açlık kan şekerinin 100 mg/dl ve tokluk kan şekerinin 125 mg/dl değerinin üstünde; fakat diyabetli bireylerden farklı olarak açlık kan şekerinin 125 mg/dl ve tokluk kan şekerinin 199 mg/dl değerinin altında olması sonucu ortaya çıkar.

Bireyin açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl arasında bulunması “Bozulmuş Açlık Glukozu” olarak tanımlanır. Bozulmuş Glikoz Toleransı ise glikoz yüklemesi sonucunda kan şekerinin 140-199 mg/dl değerinde bulunmasıdır. Bozulmuş glikoz toleranslı bireyler diyabetik değildir, fakat şeker alımı sonrası kanda yüksek glukoz bulunmasına bağlı olarak normal glukoz homeostası ile diyabet arasında yer alan metabolik evreler, ortaya çıkan hiperglisemiye bağlı olarak diyabetin karakteristik komplikasyonlarını gösterir (Yudkin ve ark., 1990). Bozulmuş glikoz toleransı tanımlı bireyler aslında diyabetin gelişiminde normal topluma göre daha yüksek risk taşımaktadır, hatta BGT tanımlı her 3 hastadan birinde 5-10 yıl içerisinde diyabet gelişmektedir.

Diyabetes mellitus (Diyabet) insülin işlevi ve /veya salınımında ortaya çıkan hatalara bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize, etiolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı bir hastalıktır (Kuzu, 2009). Diyabet köken olarak endokrin hastalığı olmakla beraber, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, serebrovasküler atak (inme, iskemik felç) iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü sistemi komplikasyonları ile kompleks bir metabolizma hastalığı olarak kabul edilir (Özcan, 2013; Işık ve ark., 2009).

Glikoz intoleransı, diyabet ve obezite psoriasisli olgularda daha fazla görülür (Yang ve ark., 2011; Davidovici ve ark., 2010; Qureshi ve ark., 2009; Gibson ve Perry, 1956). Psoriasis ve diyabet ilişkisi pek çok epidemiyolojik çalışmada da ortaya konulmuştur (Brauchli ve ark., 2008; Cohen ve ark., 2008).

Onsun ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada psoriasisli olgularda diyabet görülme sıklığı ile diyabetli hastalarda psoriasis görülme sıklığını karşılaştırılmış ve anlamlı derecede psoriasisli olgularda diyabetin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Azfar ve ark. (2012) şiddetli psoriasisli tutulumu sahip bireylerin daha fazla diyabet riskine sahip olduklarını ve psoriasisin tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü” olduğunu bulmuştur. Armesto ve ark. (2012) geç başlangıçlı, ailesel geçiş göstermeyen fakat eklem tutulumu olan bireylerde tip 2 diyabet ortaya çıkma riskinin daha fazla olduğu saptamıştır.

#### **2.4.5. Kardiyovasküler hastalıklar**

Psoriasis patojenezinde yer alan inflamasyon, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Yapılan epidemiyoloji çalışmalarında da psoriasisli olgularda kardiyovasküler morbiditenin ve mortalitelerinin arttığı görülmüştür

(Gelfand ark., 2011; Prodanovich, 2009; Driessen, 2009, Friedewald ve ark., 2008, Gelfand ve ark., 2006).

Psoriasisli olgularda diyabet, obezite, yüksek kan basıncı(hipertansiyon) ve yüksek LDL gibi aterosklerotik risk faktörlerinden bir ya da birkaçının aynı anda bulunması, aterosklerozun yüksek oranda ortaya çıkmasını açıklamaktadır. (Shapiro ve ark., 2007). Ayrıca

Psoriasis ve kardiyovasküler risk arasındaki moleküler temelli ilişki, T hücre aktivasyonu ve Th1 sitokinlerinin (TNF-a, IL-1b, IL-10 and IFN) sentezinin artması sonucunda TNF- $\alpha$  ve IL-1'in anahtar rol aldığı oksidatif stressin tetiklenmesi ve lökositlerin aterosklerotik plakların içine göçü ile açıklanabilir (Russolillo ve ark. 2012).

#### **2.4.6. Metabolik sendrom**

Metabolik sendrom da kardiyovasküler hastalıkların ve tip-2 diyabetin gelişimine neden olan ortak etyopatogeneze ait çeşitli risk faktörleri bir arada bulunur (George ve ark., 2005). Abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği (Tziomalos ve ark., 2010) aterojenik dislipidemi, disglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar sitokinler söz konusu risk faktörleridir (Oğuz ve ark., 2011; Potenza ve Mechanick, 2009; Arslan ve ark., 2009; Grundy 2006; Tkac, 2005)

Metabolik sendrom günlük yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri ile ortaya çıkan fiziksel inaktivite ve yanlış beslenme gibi durumlarla ilişkili olup, mortalite ve morbiditesi yüksek bir uygarlık hastalığı olarak nitelendirilmektedir (Rowlett J., 2008; Bricker ve Greydanus 2008; Korkmaz ve Topal, 2006; Romphruk ve ark., 2003)

Dünya genelinde metabolik sendrom prevalansı yaklaşık % 30 olmakla birlikte, toplumlara ve etnik kökene bağlı olarak değişmektedir. Metabolik sendrom prevalansına genetik farklılıkların yanı sıra beslenme, fiziksel aktivite düzeyleri, nüfusun yaş ve cinsiyet yapısı, aşırı ve yetersiz beslenme düzeyleri ve vücut yapısı gibi çevresel faktörler de etki etmektedir (Cameron ve ark., 2004).

Kesin bir karara varılamamış olmasına rağmen, metabolik sendromu tanımlamak için aşağıdaki 3 yaygın kriter kullanılmaktadır.

1. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yayımlamış olduğu rapor.
2. 1999 yılında İnsülin Direnci Çalışmaları Avrupa Grubu (EGIR) rapor.
3. 2001 yılında Metabolik sendrom tanısı için Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından belirlenen ATP III (Erişkin Tedavi Paneli) kriterleri.

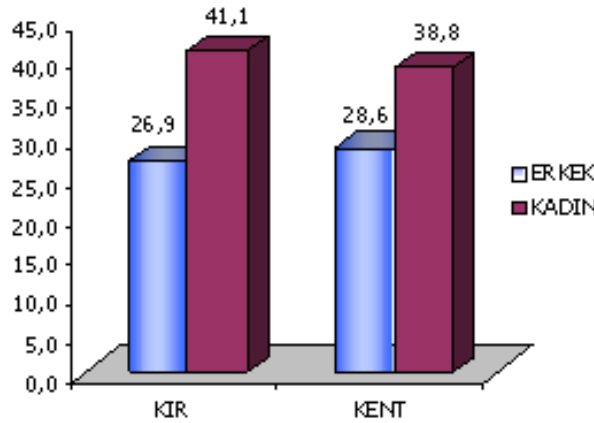


Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir yöntem söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi kilo kaybının temini, düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ile sigaranın kesilmesidir.

Metabolik sendrom tedavisine ancak hastalarda biyokimyasal parametreler ile ölçülebilen metabolik sendrom belirtileri saptandıktan sonra başlanmaktadır . Metabolik sendrom patojenezinde inflamatuvar süreçler ve buna bağlı olarak inflamasyon ile ilişkili plazma biyomarkırları hastalıkla pozitif korelasyon göstermektedir (Grundy 2006). Ridker ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada plazmada bulunan CRP miktarının metabolik sendrom ile pozitif orantılı olarak değiştiği bulunmuştur (Ridker ve ark., 2003)

Metabolik sendrom tanısı klinik bulgulara (biyokimyasal parametrelere) ve aile öyküsüne bakarak dikkatli bir hekim tarafından erken aşamada konulabilir. Fakat metabolik sendromlu bireylerin sağlıklarının ve yaşam kalitesinin hastalık öncesi seviyesine dönmesi sağlanamamaktadır.

Türkiye metabolik sendrom araştırma grubunun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre ülkemizdeki kentsel yerleşimlerde metabolik sendrom sıklığı ortalama % 33,82 olarak belirlenmiştir. Avrupa ve Amerika'ya benzer bir şekilde ülkemizde de 20 yaş üstü nüfusun 1/3'üne yakını metabolik sendromludur. Türkiye için metabolik sendrom prevalansı erkeklerde % 28,8 iken, kadınlarda % 41,1'e kadar artmaktadır. Metabolik sendrom prevalansı kentsel ve kırsal kesimde sırasıyla % 33,9 ve % 33,8 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 11).



Şekil 11. Türkiye’de metabolik sendromlu bireylerin dağılım grafiği.

Metabolik sendrom gelişmiş ülkelerin yanı sıra ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunudur. Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendromun hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri, çevresel etkenler (Eckel ve ark., 2005) ve genetik yatkınlık önemli rol oynar. Genetik yatkınlığı olan kişiler metabolik sendrom için daha fazla risk taşır. Ailesinde kilo fazlalığı, tansiyon yüksekliği, kan yağlarında dengesizlik gibi sorunlar bulunan bireylerde çevresel faktörler de eklenirse metabolik sendromun gelişmesini kaçınılmaz kılar.

Psoriasisli olgularda uzun süreli sistemik ilaçların kullanımı mı, yoksa bozulan metabolizmanın domino taşı etkisi ile mi Metabolik sendroma neden olduğu konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır, fakat metabolik sendrom ve bileşenlerinin psoriasisli olgularda sıklıkla görüldüğü bir gerçektir.

Ghiasi ve ark. (2011) psoriasisli olgularda hem hipertansiyon hem de diyabet sıklığının artmasına dikkat çekmiştir. Psoriasisli olgularda trigliseridemi, abdominal obezite ve kan şekerinde artış gibi metabolik bozukların metabolik sendrom görülme sıklığını arttırdığı saptanmıştır (Madanagobalane ve Anandan, 2012). Nisa ve Qazi (2010) sağlıklı topluma göre psoriasisli bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde metabolik sendrom sıklığının arttığını gözlemlemişlerdir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada, psoriasisli olgularda diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom riskinin arttığı görülmüştür (Zindancı ve ark., 2012).

#### **2.4.7. Psikolojik travmalar ve bağımlılık**

Psoriasis lezyonlar şeklinde ortaya çıkan, yaşam kalitesini birçok açıdan olumsuz etkileyen kronik bir deri hastalığıdır. Psoriasis'li hastalarda artrit gibi komorbiditeler ile yaşam kalitesi düşer. Hastalığın lezyonları nedeniyle gelişen utanma ve sosyal inhibisyon, psoriasisli olgularda depresyon riski, anksiyete, sigara ve alkol bağımlılığı ile intihar düşüncesine eğilimi arttırmaktadır.

Alkol ve sigara kullanımı terapötik uyumu güçleştirir ve sistemik anti-psoriasisli ilaçların etkinliği azalttığı gibi ilaç toksisitesini de artırır. Aşırı alkol alımı çeşitli hücre tiplerinde proinflamatuvar sitokin üretimini uyarabilir ve lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu artırabilir (Farkas ve Kemény, 2010 ).

Higgins ve ark.(2000), sigara ve alkol bağımlılığı ile psoriasis arasındaki ilişkiyi farklı populasyonlar ve/veya yaş grupları arasında incelemiş ve bu gruplar arasında farklılık saptamışlardır. Tuncer ve ark. (1987) yaptıkları çalışmada alkol bağımlısı olan psoriasisli olgulardaki ortak düşünce ve duygusal durumu sıkılganlık, toplum tarafından bulaşıcı olduğu kanısıyla dışlanma ve içe çekilme olarak tanımlamaktadırlar. Deveci ve ark., (2007) 82 psoriasisli hasta ile ardışık 88 diğer dermatolojik hastalığı olan iki hasta grubunda yaptığı çalışmaya göre psoriasisli olgularda depresyon ve intihar girişimlerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Psoriasis olgularında hem duygusal bozukluklar hem de sosyal stres bozuklukları toplumun diğer bireyelerine göre fazladır.

### **2.5 Genetik Çalışmalar**

Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmalarında ve meta-analizlerde psoriasis gibi kompleks hastalıkların ve bu hastalıklar sonucu ortaya çıkan komorbiditelerin genomda ki lokusları ve potansiyel risk genlerinin bulunmasını amaçlamaktadır. Psoriasis, Mendel kalıtım kurallarıyla açıklanamayacak kadar kompleks bir hastalıktır. Lomholt tarafından Faroe Adaları'nda yapılan çalışmada, psoriasisli ada halkının % 91'inin ailesel öyküsü olduğu belirlenmiştir (Lomholt, 1954).

Psoriasis kalıtım şeklinin araştırıldığı çalışmalarda ilk olarak dominant kalıtım ön plana çıksa da, daha geniş kapsamlı çalışmalarda heterogenik ya da poligenik olarak hastalık geçişi üzerinde durulmuştur. Bu düşüncenin temeli monozigotik ikizlerden birinde hastalık olması durumunda, diğer ikizde % 65-% 72 psoriasis gelişimi ortaya çıkmakta iken dizigotik ikizlerde bu olasılık % 15-30 arasında değişmektedir (Wuepper ve ark., 1990; Brandrup ve ark., 1978; Farber ve Nall, 1998).

Monozigotik ikizlerde psoriasis riski dizigotik ikizlere göre 3 kat daha fazladır. Monozigotik ikizler içerisinde konkordans % 35'e kadar düşer (Duffy ve ark., 1993) fakat % 100'e ulaşmaz. Dolayısıyla bu durum, psoriasisin kuvvetli genetik yatkınlık göstermesiyle birlikte psoriasisde çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığını ortaya koyar (Rahman ve Elder, 2005; Campalani ve Barker, 2005). Psoriasisli olgularının birinci derece akrabalarında psoriasis % 6 oranında görülür (Li ve ark., 2009; Bowcock ve Cookson, 2004). Psoriasisin birden fazla jenerasyonda ortaya çıktığı ailelerde yapılan segresyon analizleri, coğrafi bölgelerde yerleşime ve popülasyona bağlı etnik grup çalışmaları psoriasisin kompleks genetik temelli, multifaktörel (Farber ve ark., 1974) bir hastalık olduğunu göstermiştir (Campalani ve Barker, 2005).

Psoriasis ilk kez 1972 yılında 6. kromozomun kısa kolunda bulunan majör histokompabilite kompleks (MHC) bölgesi ile ilişkilendirilmiştir (Trembath ve ark, 1997; White ve ark, 1972; Russell ve ark, 1972). MHC genomda yoğun bir bölge olup HLA I ve HLAII sınıf insan lökosit antijenlerini içermektedir. Hatta HLA-C gen bölgesinde bulunan 80-200 kb uzunluğundaki bölge Psoriasis Duyarılık Gen Bölgesi (psoriasis susceptibility gene region-PSOR1) olarak kabul edilmiştir (Zhu ve ark., 2011). Bu bölgede bulunan HLA-Cw6 pek çok etnik grup ve coğrafi bölgede psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (Fan ve ark., 2008; Romphruk ve ark., 2003; Mallon ve ark. 1997; Ikäheimo ve ark., 1996). Bununla birlikte psoriasisli olgularda hastalığın alt klinik formlarıyla ilişkili risk bölgeleri değişmektedir. Örneğin HLA-Cw6 pozitifliği, psoriasisin erken başlangıcı ve ailesel geçişi ile ilişkilidir (Christophers ve Henseler, 1990). Ayrıca HLA-Cw6 gen bölgesi psoriasis tedavisinde kullanılan ustekinumab cevabına da etki etmektedir (Talamonti ve ark., 2013).

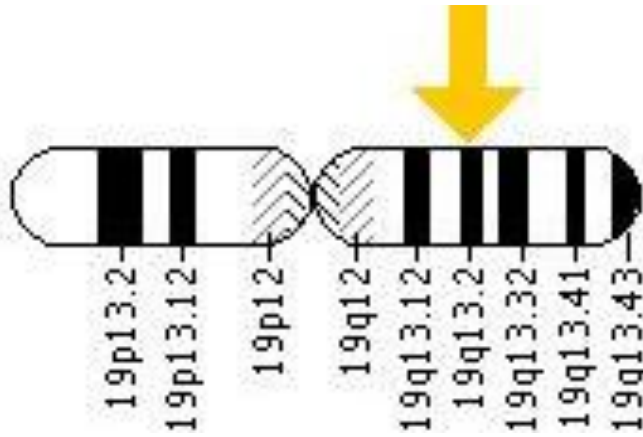
Psoriasis ile ilişkili diğer gen bölgeleri PSORS2 (17q25), PSORS3(4q34), PSORS4 (1q), PSORS5 (3q21, PSORS6(19p13), PSORS7 (1p) PSORS8 (16q12-13), PSORS9(4q), PSORS10(18p11), PSORS11(5q31.1-q33.1), PSORS12(20q13), PSORS13(6q21) farklı kromozomlara dağılmıştır (Huffmeier ve ark., 2010; Capon ve ark., 2008; Asumalahti ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2002; Veal ve ark., 2001; Lee ve ark., 2000; Capon ve ark., 1999; Enlund ve ark., 1999; Matthews ve ark., 1996; Tomfohrde ve ark., 1994).

Yapılan çalışmalarda psoriasis için risk faktörü olan gen bölgelerinin aydınlatılması hedeflenmiştir. Bu tez çalışmasında ise psoriasis ve ilişkili komorbiditelerin özellikle de metabolik sendromunun ortaya çıkmasına neden olan genlerin bulunması amaçlanmıştır.

### **2.5.1. Apolipoprotein E (ApoE)**

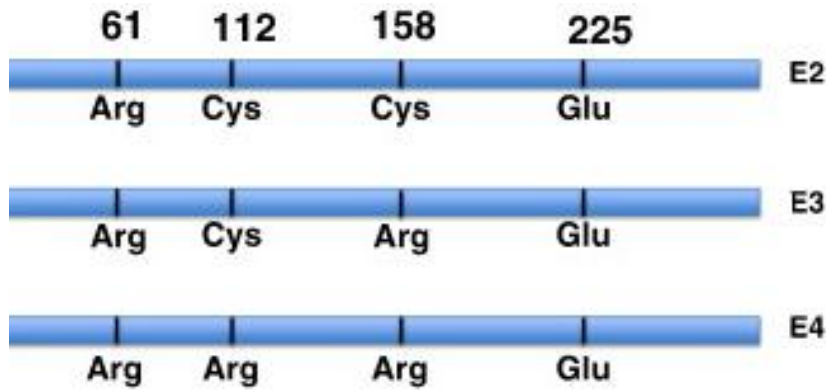
Plazma lipoproteinleri apolipoproteinler olarak adlandırılan özgün çözümlü lipid ve protein kompleksleri olup, suda çözünmeyen kolesterol ve lipidlerin kandaki taşınma şeklidir (Mahley 1984, 1988). Lipoproteinlerin fiziksel özellikleri yapılarındaki lipid ve protein oranına göre değişmekle beraber, protein oranı arttıkça lipoproteinlerin yoğunluğu artmaktadır. Lipoproteinlerin yapısını oluşturan apolipoproteinler fosfolipidler ile reaksiyona girerek kolesterol esterlerinin ve lipidlerin taşınmasını sağlar. ApoE polimorfik bir glikoprotein olup HDL, VLDL kalıntıları ve şilomikronların taşınmasından sorumlu reseptörün esas bölgesidir (Iron ve ark., 1994). ApoE, karaciğer ve periferik hücreler üzerinde bulunan özgün reseptörlerine bağlanarak lipidlerin kan ve hücreler arasında taşınmasında görevlidir (Couderc ve Bailleul, 1998)

ApoE geninin sitogenetik lokasyonu 19. Kromozomun uzun(q) kolunun 13.2'inci bölgesinde (19q13.2) bulunur (Şekil 12). ApoE 4 ekson, 3 introna sahip, 3597 baz çiftinden (bç) oluşan bir gendir. ApoE3 299 aminoasit içerir ve 35kDa ağırlığındadır. ApoE 3 farklı polimorfik allele sahip olup E2, E3 ve E4 olarak ifade edilen üç yaygın izoforma sahiptir (Eisenberg ve ark., 2010; Singh ve ark., 2006; Ghebranious ve ark., 2005). Bununla beraber yaygın olmayan ApoE1 ve ApoE5 allelleri de bulunmaktadır; fakat popülasyonda az rastlanır (Hoffmann ve ark., 2001; Ordovas ve ark., 1987)



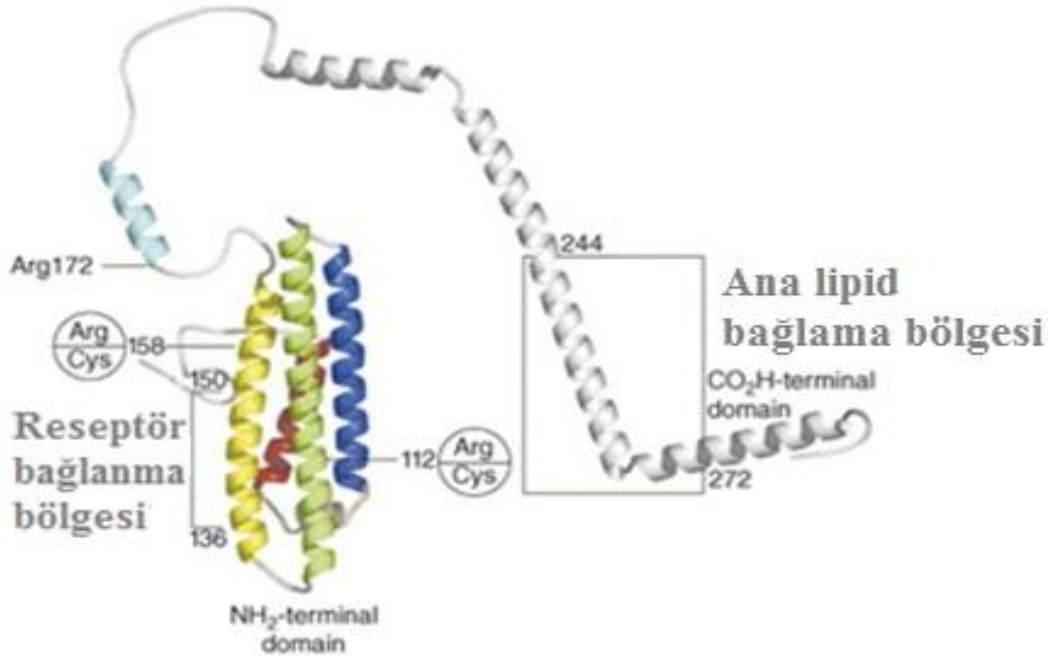
Şekil 12. ApoE Geninin sitogenetik lokasyonu.

ApoE gen varyasyonları 4.eksonda 112. ve 158. pozisyonlarda ortaya çıkan aminoasit değişikliklerine bağlıdır (Şekil 13). ApoE gen varyasyonları lipoproteinlerin reseptörlerine bağlanma afinitesini değiştirir (Rall ve ark., 1982; Weisgraber ve ark., 1982) Reseptör afiniteleri karşılaştırıldığında reseptöre en az afiniteyi Apo E2 gösterirken; Apo E4 en yüksek affiniteyi gösterir (Poirier ve ark., 1993)



Şekil 13. ApoE izoformları ve gerçekleşen aminoasit değişimleri.

Şekil 14 de gösterildiği gibi ApoE proteininin yapısına bakıldığında LDL-reseptör bağlayıcı bölge içeren 4 heliks boyunca uzanan N terminal domain ve helikal yapıda tek C terminal domain bulunmaktadır (Hatters ve ark., 2006; Wilson ve ark., 1991) . N terminal bölgede bulunan lizin ve arjinin bakiyeleri LDL reseptörlerine bağlanabilir ancak esas lipoprotein bağlanmasından C terminal domain sorumludur (Hatters ve ark., 2006).

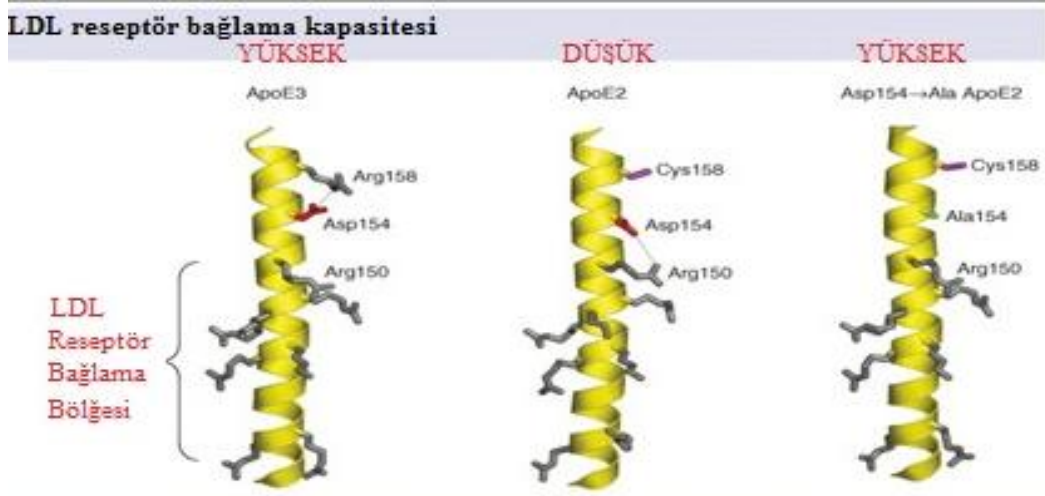


Şekil 14. ApoE moleküler yapısının gösterilişi.

Apo  $\epsilon 1$  alleli hipertriglisemi ve hiperlipoproteinemi ile ilişkilendirilmiştir (Feussner ve ark., 1992; Ordovas ve ark., 1987). Apo  $\epsilon 1$  allelinin 127'inci bakiyesinde glisin yerine aspargin ve 158 inci bakiyesinde arjinin yerine sistein bulunur. Apo  $\epsilon 1$  allelinde gerçekleşen Arg158-->Cys değişimi HaeII endonükleaz kesimiyle belirlenir (Hoffmann ve ark., 2001). Apo  $\epsilon 1$  alleli toplumda en az rastlanan aleldir. (Richard ve ark., 1997; Weisgraber ve ark., 1984) Apo  $\epsilon 1$  ve Apo  $\epsilon 2$  allellerinde ortak olan Arg158→Cys değişimi LDL bağlanma kapasitesininin azalmasına neden olur. Ayrıca Apo  $\epsilon 1$  ve Apo  $\epsilon 2$  allel taşıyıcıları Apo  $\epsilon 3$  alleleline sahip bireylerin LDL bağlama kapasitesinin sadece % 4'üne ulaşabilmektedir. (Weisgraber ve ark., 1984).

Apo  $\epsilon 2$  allel frekansları, Hispanik ırkda % 3, Afrika kökenlilerde ve Asyalılarda % 5, Kafkas ırkında % 8 bulunmuştur (Alzheimer Research Forum). Apo  $\epsilon 2$  allelinin 136 ve 158 pozisyonlarında arjinin aminoasiti sisteine dönüşür. Apo  $\epsilon 2$  allelinin 158. pozisyonunda meydana gelen değişim Tip III hiperlipoproteineminin esas nedenidir (März ve ark., 1998).

Ayrıca Apo  $\epsilon$ 2 allelinin diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kuhel ve ark., 2013; Véghe ve ark., 2012; Huang ve ark., 2011; Kalix ve ark., 2001; Kobori ve ark., 1988).



Şekil 15. ApoE2 158. Pozisyonun LDL-reseptör bağlama kapasitesi üzerindeki etkisi.

ApoE yapısında gerçekleşen aminoasit değişimleri yeni iyonik etkileşimlere neden olur. ApoE3 molekülü 158. pozisyonunda arginin, 154. pozisyonunda aspargin bakiyesi taşır ve bu iki aminoasit arasında da tuz köprüsü oluşur. ApoE2 izoformunda ise 158. pozisyonda bulunan arginin aminoasitinin sisteine dönüşmesi nedeniyle tuz köprüsü 154. pozisyondaki aspargin ile 150. pozisyondaki arginin arasında oluşur. ApoE2'de gerçekleşen bu değişim konformasyoneldir ve temel LDL reseptör bağlanma bölgesinin değişmesine neden olur (Hatters ve ark., 2006) (Şekil 15).

Apo  $\epsilon$ 2/  $\epsilon$ 2 genotipindeki bireyler diyet ile alınan yağları metabolize etmekte zorlanır. Bu durumun temel nedeni 158. Pozisyondaki amino asit değişimi sonucu reseptör bağlama kapasitesinde ortaya çıkan düşüştür. (Breslow ve ark., 1982)

Apo  $\epsilon$ 2 allel taşıyıcıları lipid metabolizmasında meydana gelen değişiklik sonucu vasküler hastalıklar ve tip III hiperlipoproteinemi için yüksek risk altındadır. Tip III hiperlipoproteinemi hastalarının % 94.4'ü Apo  $\epsilon$ 2/  $\epsilon$ 2 (Breslow ve ark., 1982) iken, Apo  $\epsilon$ 2/  $\epsilon$ 2 genotipinde olan bireylerin sadece % 2'sinde Tip III hiperlipoproteinemi ortaya çıkmaktadır (Feussner ve ark., 1998).

Toplumda Apo  $\epsilon$ 3 alleline sıklıkla rastlandığı için Apo  $\epsilon$ 3 nötral allel olarak kabul edilir. Apo  $\epsilon$ 3 allel frekansı Afrika kökenlilerde % 76, Kafkas ırkında % 78, Hispanik ırkında % 85, Asyalılarda % 86 olarak dağılım gösterir (Alzheimer Research Forum). Apo  $\epsilon$ 3 alleli hastalıklar için genellikle koruyucu özelliğindedir. Alzheimer hastalarında Apo  $\epsilon$ 3 allel varlığı sinaptik ağ kaybını protein kinaz C epsilon anlatımını arttırarak engellemektedir (Sen ve ark., 2012)

Apo  $\epsilon$ 3 allel varlığı maküler bölgede sinir liflerinin kaybına karşı yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) için koruyucu bir rol üstlenir (Utheim ve ark., 2008).

Apo  $\epsilon$ 4 alleli 112. ve 158. pozisyonunda arjinin bakiyesi taşır. Apo  $\epsilon$ 4 allelinin 61. pozisyonundaki Arjinin ile 225. pozisyonundaki glutamik asit bakiyesi arasında domain etkileşimi gerçekleşir. Bunun sonucunda Apo  $\epsilon$ 4 molekülü lipoprotein reseptörlerine ApoE3 ile aynı ama ApoE2'den daha yüksek affiniteye sahip olarak bağlanır. Apo  $\epsilon$ 4 allelinin tek bir kopyasına sahip olmak Alzheimer ve Parkinson hastalığı için riski arttırmaktadır (Liu ve ark., 2013; López ve ark., 2007; Feldman ve ark., 2006). Apo  $\epsilon$ 4 alleli taşıyan bireylerde amiloid  $\beta$  peptidlerinin oligomerizasyonu ve kararlılığı artar ve buna bağlı olarak Apo  $\epsilon$ 4/  $\epsilon$ 4 homozigot genotipte olan bireyler için daha yüksek Alzheimer riski bulunur (Hashimoto ve ark., 2012; Cerf ve ark., 2011; Baum ve ark., 2000)

ApoE allel frekansı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'dan Güney Avrupa'ya doğru ApoE3 frekansının arttığı ve ApoE4 allel frekansının azaldığı görülmektedir. Buna bağlı olarak da Alzheimer hastalık profili de değişmektedir. (Panza ve ark., 1999). Yunanistan'da ApoE4 frekansının kuzeybatıya doğru arttığı bilinmektedir (Liberopoulos ve ark., 2004).Türk toplumunda Apo  $\epsilon$ 2 allel frekansı % 1, Apo  $\epsilon$ 3 allel frekansı % 81 ve Apo  $\epsilon$ 4 allel frekansı % 18 bulunmuştur (Duman ve ark., 2004).

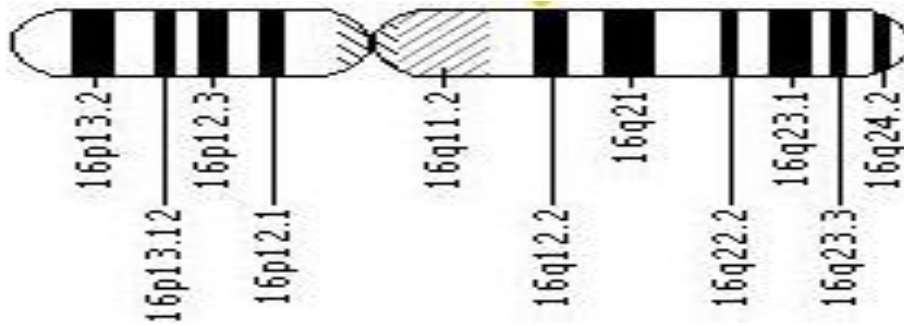
ApoE gen polimorfizmleri birçok nörolojik, oftalmolojik ve kardiyolojik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. ApoE allelerinde ortaya çıkan varyasyonlar genellikle lipid metabolizması bozuklukları nedeniyle kardiyovasküler risk ile bağlantılıdır. Psoriasisli olgularda T hücre aktivasyonu söz konusudur. ApoE mitojen aktivasyonuna bağlı T lenfosit proliferasyonu psoriasis tetikleyebilir. Imamura ve ark.(1990) Japon toplumunda Apo $\epsilon$ 2 allelinin psoriasis şiddeti ve başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir; sonrasında Furumoto ve ark. (1997) da psoriasisli olgularda Apo  $\epsilon$ 2 frekansının arttığını daha büyük bir çalışma grubu üzerinde ispatlamıştır (Furumoto ve ark., 1997).



Han ve ark. (2013) yaptıkları meta-analiz sonucu Apo  $\epsilon$ 2 allelinin psoriasis için bir risk olduğunu göstermiştir. Apo  $\epsilon$ 2 alleli özellikle geç başlangıçlı psoriasisli olgularda daha sık görülmektedir (Karpouzis ve ark., 2009). Apo  $\epsilon$ 4 alleli psoriasisli olgularda ortalama lipid değerlerine etki etmemektedir; fakat psoriasis şiddeti ile ilişkili olabilir (Coto-Segura ve ark., 2010; Campalani ve ark., 2006). Psoriasis başlangıç yaşı, şiddeti ve ailevi tutulum ile Apo  $\epsilon$  allellerinin ilişkisinin önemi kadar, Apo  $\epsilon$ 'nin lipid metabolizması üzerinden metabolik ve kardiyolojik tutulumla ilişkisi araştırmamızın konusudur.

### 2.5.2. FTO (Yağ Kütlesi Ve Obezite İlişkili Protein -Fat Mass And Obesity-Associated Protein)

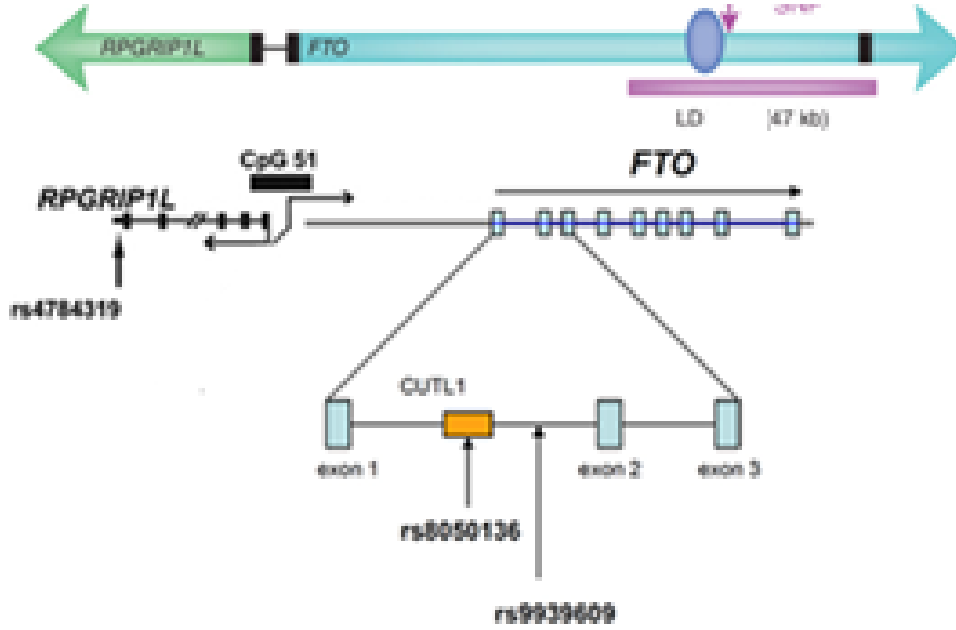
16. kromozomun uzun(q) kolu üzerinde 12.2'inci bölgesinde (16q12.2) olan FTO geni sitogenetik lokasyonu, 9 eksondan oluşmaktadır. Fto nüklear bir protein olup, transkripsiyon ko-faktörü olarak beslenme ile peptidleri kodlayan genler arasında fonksiyonel bir ilişki kurarak enerji dengesini düzenlemektedir (Olszewski ve ark., 2011)



Şekil 16. FTO Geninin sitogenetik lokasyonu.

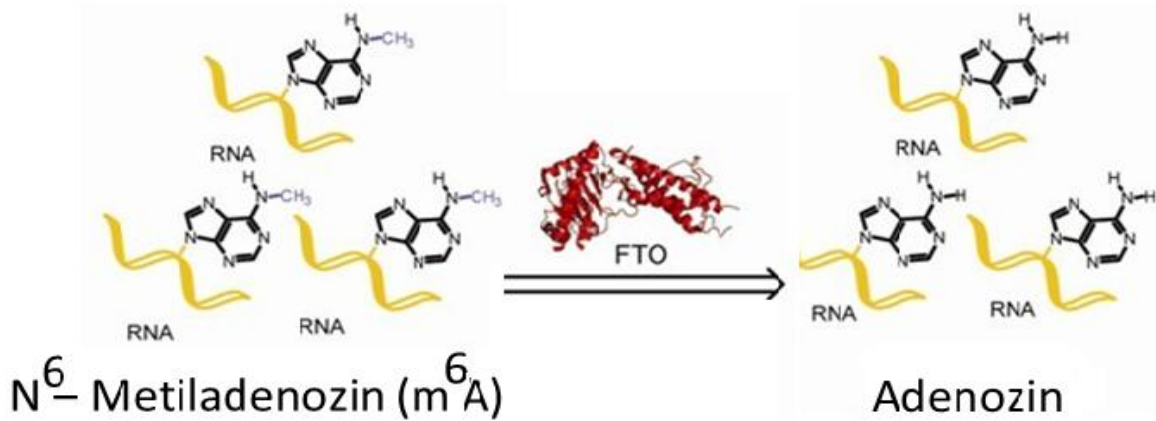
FTO genine insersiyonal mutasyon ile farenin genomik dizisindeki 1.6 megabazlık dizinin silinmesi ile ortaya çıkan Birleşik ayak (fused toes (FT) fenotipi özelliği nedeniyle bu ad verilmiştir. (Peters ve ark., 1999) İnsanda 16q12.2 bölgesindeki duplikasyonun benzer fenotipine yol açması FTO gen bölgesinin insan genomundaki yaklaşık yerleşiminin bulunmasını sağlamıştır (Stratakis ve ark., 2000).

FTO ve RPGRIP1L genleri 51 dinükleotitten oluşan ortak CpG adasına sahiptir; fakat bu iki gen ters yönlerde transkripsiyona uğrar ve benzer transkripsiyonel seviyede düzenlenir. FTO geninin 1. İntron bölgesindeki varyasyon (rs8050136) A allel taşıyıcılarında hem FTO hem de RPGRIP1L genine etki ederek, bu genlerin mRNA seviyesinin düşmesine ve böylece leptin için azalmış bir hücrel yanıt ortaya çıkmasına neden olur (Stratigopoulos ve ark., 2008; Stratigopoulos ve ark., 2011).

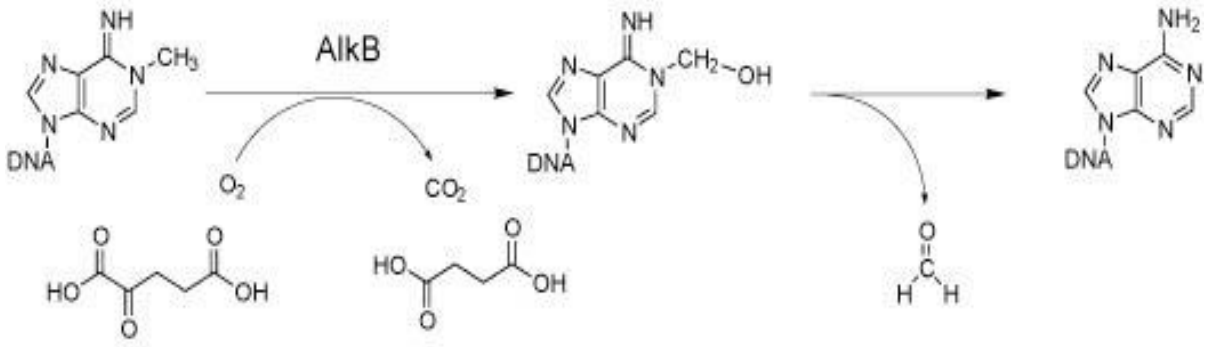


Şekil 17. FTO ve RPGRIP1L genlerinin yerleşimi.

FTO tek zincirli DNA ya da RNA molekülünü metil lezyonların kaldırılmasını sağlayarak modifiye eder. FTO gen ürünü N ucundan metilenmiş DNA veya RNA bazlarında ki metil gruplarının kaldırılmasından sorumludur (Şekil 18). FTO tek zincirli DNA molekülünde 3-metiltimidin (3-meT) veya tek zincirli RNA molekülünde 3-metilurasil (3-meU) grubuna yüksek ilgi gösterir (Han ve ark., 2010; Jia ve ark., 2008 ) AlkB onarımı ile 1-methyladenine ve 3-metil sitosin moleküllerin yapısından oksidatif demetilasyon ile formaldehit uzaklaştırılarak orijinal baz formlarına dönüştürülür (Şekil 19).

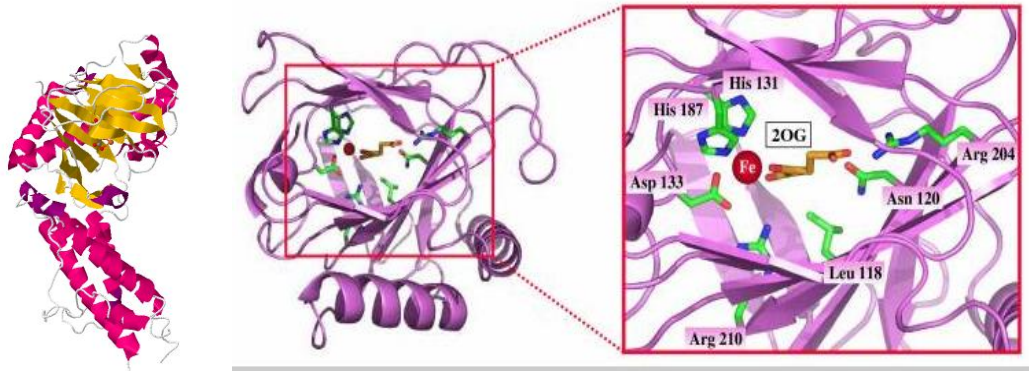


Şekil 18. RNA molekülünde bulunan metil grubunun FTO enzimiyle uzaklaştırılması (Jia ve ark., 2008 ).



Şekil 19. DNA hasarının FTO'nun demetilaz aktivitesine bağlı olarak giderilmesi (Schofield, <http://research.chem.ox.ac.uk/christopher-schofield.aspx>).

FTO geni DNA ve RNA molekülünün tamirinden sorumlu AlkB (alkilasyon tamir homolog proteini-alkylation repair homolog 5) ilişkili, Fe (II) ve 2-oksoglutarata bağımlı (Şekil 20), 2-oksoglutarat oksijenaz süper ailesine üye olan bir nükleer proteindir (Gerken ve ark., 2007; Sanchez-Pulido ve ark., 2007).



Şekil 20. Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (FTO) proteininin kristal ve aktif bölgenin 3 boyutlu yapısı (Sanchez-Pulido ve Andrade-Navarro, 2007).

Filistinde yaşayan Arap orjinli, birbiri ile kan bağı olan geniş bir ailenin dokuz üyesinde polimalformasyon sendromu belirlenmiş ve tüm aile üyelerinde FTO geninde homozigot arjinin glutamin değişikliği (R316Q) saplanmıştır (Boissel ve ark., 2009). Ailede sendroma özgü postnatal büyüme retardasyonu, mikrosefhali, yüz dismorfizimi ve kardiyak anomaliler gibi karakteristik özelliklerin çıkmasının nedeni R136Q değişiminin 2-OG bağlanma bölgesini tamamen kaybolması ve katalitik olarak aktif bölgenin demetilaz aktivitesinin ortadan kalmasıdır. Ailenin heterozigot bireylerinde sendroma ya da obeziteye ilişkin fenotip görülmemektedir (Boissel ve ark., 2009).

Fto *null* mutasyonlu fareler ve FTO'su eksik olan (deficient) insanlardaki gecikmiş postnatal gelişme, merkezi sinir sistemi gelişim anomalileri, yüz ve baş anomalisi (Anselme ve ark., 2007; Götz ve ark., 2005), sağ-sol asimetrisi (Heymer ve ark., 1997) ve polidaktili, Fto'nun vücut gelişimi üzerinde etkili olduğunu kanıtlamaktadır (Fischer ve ark., 2009).

FTO ilk çalışmalarda gelişim ile ilişkilendirilirken sonrasında obezite veya metabolik yollarla da bağlantısı bulunmuştur. Stratakis ve ark. (2000) gelişimsel anomalilerin yanı sıra obezite ile Fto arasındaki ilişkiyi ilk defa de nova duplikasyon ile yaptıkları çalışmalarda ortaya koymuştur (Stratakis ve ark., 2000).

Somatik hücrelerde yaşlanmaya bağlı olarak telomeraz aktivitesinde bir düşüş ortaya çıkar ve telomer bölgeleri kısaltmaya başlar. Biyolojik yaşlanmanın monitorize edilmesinde kromozomların telomer bölge uzunlukları biyolojik bir işaret olarak kabul edilir. Telomeraz enzimi TTAGGG dizisinden oluşan 6 bazlık bir tekrar ile çift zincirli DNA'nın uç bölgelerinde bir şapka yapısı oluşturarak genomun replikasyonu sırasında bütünlüğünün korur.

FTO ve yaşlanma üzerinde yapılan bir çalışmada, FTO geninin 1. intronunda ki polimorfizm (G>T rs17817449) ile telomer uzunluğu ilişkilendirilmiş ve TT genotipli bireylerin menopoz evresinde daha uzun telomer uzunluğuna sahip olduğu saptanmıştır (Dlouha ve ark., 2012).

FTO geninde ortaya çıkan varyasyonlar obezite ile ilişkilendirildiği için FTO şişmanlık geni (Fat gene) olarak da bilinmektedir. FTO geninin ilk intronunda bulunan 10 farklı SNP hem BKI hem de tip-2 diyabet ile bağlantılıdır. Beyin ve hipotalamusta Fto ve FTO mRNA anlatımı artmaktadır (Fredriksson ve ark., 2008; Frayling ve ark., 2007; Dina ve ark., 2007).

Hipotalamus vücut sıcaklığı, susama ve acıkma hislerinin merkezi olup; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması ile enerji dengesinin düzenlenmesinden sorumludur. Hipotalamusta sentezlenen proteinlerde ortaya çıkan hasarların yiyecek alımı, enerji dengesi ve vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Rolls, 2007) Araştırmalar, FTO seviyesinde meydana gelen değişikliklerin iştah ve gıda alımına etki ettiğini göstermiştir (Tung ve ark., 2010; Olszewski ve ark., 2009; McTaggart ve ark., 2001) FTO genininin mRNA anlatımı genellikle açlık/tokluk kontrol bölgelerinde olmakla beraber, hipotalamik FTO anlatımındaki değişiklikler enerji alımı ve metabolizması ile ilişkilidir (Olszewski ve ark., 2009; Fredriksson R, 2008).

FTO'nun yetişkin bir hayvanda tüm vücutta anlatımının durdurulması kas kitlesinde azalma ve yağ kitlesinde artmaya neden olur. Erişkin hayvanın sadece hipotalamus bölgesinde FTO geninin susturulmasıyla gıda alımı ve kilo kaybında hafif bir azalma görülür. Bu iki farklı durumdan yola çıkarak McMurray ve ark. (2013) hipotalamik *Fto'nun* beslemeye etki edebileceğini; fakat aslında hipotalamus dışındaki diğer beyin bölgelerinde de önemli bir rolü olduğu sonucuna varmışlardır.

FTO geninde tek nükleotid değişimi şeklinde ortaya çıkan varyasyonların hipotalamusta bulunan leptin-melanocortin yolağını etkileyerek obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. Frayling ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada FTO geninde en sık ortaya çıkan varyasyonun (rs9939609) BKİ ile kuvvetli ilişkide olduğunu ( $p: 3 \times 10^{-35}$ ) obezite riskini arttırdığını ortaya koymuştur [OR:1,67 % 95 CI: 1.47- 1.89,  $P:1 \times 10^{-14}$ ].

FTO geninin ilk intronunda saptanan (rs9939609) varyasyon üzerine yapılan başka bir çalışmada AA homozigot genotipinde bulunan bireylerin TT genotipindeki bireylere göre 1.7 kat artmış obezite riski ile karşı karşıya oldukları ve homozigot risk alleli taşıyan bireylerin (A allel taşıyıcılarının) yaklaşık 3 kg daha fazla kiloya sahip oldukları gösterilmiştir. (Loos ve Bouchard, 2008)



Şekil 21. FTO rs9939609 varyasyonunun gösterilmesi.

Avrupa toplumunda FTO rs9939609 varyasyonu obezite ve diyabet ile ilişkili iken Asya toplumunda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır (Hunt ark., 2008; Dina ve ark., 2007; Hinney ark., 2007; Scuteri ark., 2007). Li ve ark. (2008) FTO rs9939609 varyasyonunu obezite ile ilişkilendirememiş iken, Chang ve ark. (2008) A allel taşıyıcılarının obezite ( $P = 7.0 \times 10^{-4}$ ) ve artmış BKİ ( $P = 0.0024$ ) açısından yüksek risk altında olduklarını bildirmiştir. Çin'de yapılan benzer çalışmalarda yetişkinlerde ve çocuklarda obezite ile FTO rs9939609 varyasyonunun bağlantısı belirlenmiştir (Fang ve ark., 2010; Xi ve ark., 2010; Chang ve ark., 2008).

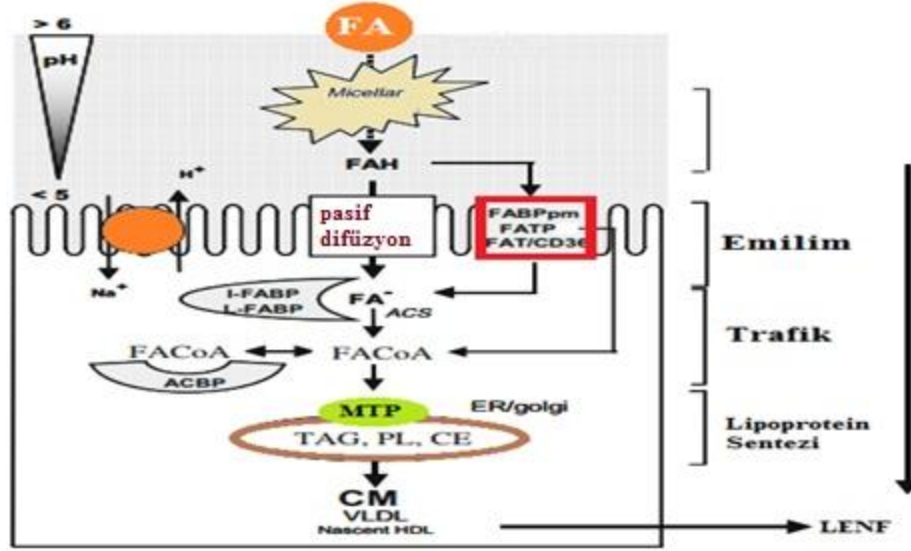
Japon toplumunda yapılan bir çalışma Fto(rs9939609) varyasyonunun 12 yaşından daha küçük çocuklarda kilo kazanımı ile kuvvetli ilişkili, orta yaşta ise abdominal obezite ve hiperglisemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (Tanaka ve ark., 2012). Singapur’da yapılan(n=2919) başka bir çalışmada ise FTO rs9939609 polimorfizminin obezite için yüksek risk faktörü olduğu belirlenmiştir (Tan ve ark., 2008). FTO geninin intron 1 varyantlarının Hispanik kökenli beyazlar ve Amerikalılarda BKİ ile ilişkisi bulunurken Afro-Amerikalılarda bu ilişki daha zayıf bulunmuştur (Wing ve ark., 2011).

Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar FTO varyasyonlarının obezitenin yanı sıra Tip-2 diyabetle de belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Avrupa toplumunda FTO rs9939609 polimorfizmi Tip-2 diyabetle kuvvetli bir biçimde bağlantılıdır. (Frayling ve ark., 2007) (Andreasen CH, 2008; Renström ve ark., 2009).

Amerikalı beyazlarda FTO rs9939609 varyasyonunun A allel taşıyıcılarda diyabet ve obezite riskini sırasıyla 1.19 (  $p < 0.001$ ) ve 1.22 (  $p < 0.001$ ) kat arttırdığı tespit edilmiştir. Afrika kökenli –Amerikalılarda ise FTO rs 1421085 C allelinin diyabet için koruyucu (OR = 0.79,  $p = 0.03$ ) olduğu belirlenmiştir. (Bressler ve ark., 2010). Doğu ve Güney Asyalı’larda FTO-rs9939609 varyasyonunun her iki grupta da tip-2 diyabet için risk faktörü olduğu bulunmuştur (Li ve ark., 2012; Rees ve ark., 2011; Yajnik ve ark., 2009). Vietnam toplumunda FTO rs9939609 polimorfizminin obeziteden bağımsız bir şekilde Tip-2 diyabet ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (Rees ve ark., 2011). FTO varyantlarının etnik obezite, tip2 diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklar üzerinde risk oluşturma olasılığı değiştiğinden Türk popülasyonunda FTO rs9939609 varyasyonunun çeşitli alt gruplarda araştırılması önemlidir.

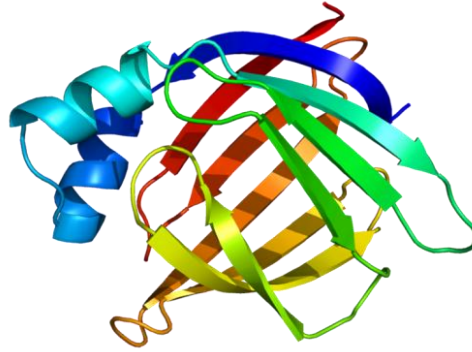
### **2.5.3. FABP2 (Yağ Asitlerini Bağlama Proteini 2-Fatty Acid Binding Protein 2)**

FABP2, sitogenetik lokasyonu 4. Kromozomun uzun kolu üzerinde (4q28-q31) bulunan, 4,91 kb uzunluğunda, 4 ekzondan oluşan, 132 aminoasitlik bir proteindir. FABP hepatik, intestinal ve kardiyak olmak üzere üç farklı dokuya özgü anlatımı olan 14-15 kDa büyüklüğünde yirmi farklı protein içeren geniş bir ailedir. (FABP2 fatty acid binding protein 2, intestinal [ Homo sapiens (human) ]). FABP protein ailesi uzun zincirli yağ asitlerinin alınımı, hücre içi metabolizması ve taşınmasından sorumludur (Lucke ve ark., 2000).



Şekil 22. Yağ asitlerinin FABP aracılı ince bağırsak epitel hücrelerinden taşınması.

FABP2 ince bağırsak epitel hücrelerinde bol miktarda bulunan yağ asitlerinin taşınmasından sorumlu sitosolik proteini kodlar ve *Fabp2* sadece intestinal enterositlerde ifade edilir. FABP2 geninin 2. Ekzonunun 54. Kodonunda meydana gelen Alanin (Ala) aminoasitinin Threonine (Thr) aminoasitine değişimi plazma lipid konsantrasyonları ve intrasellüler lipid transportunda değişime neden olur. Bu durum artmış yağ oksidasyonu, obezite, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendromun oluşumunun nedenidir (Hertzell ve Bernlohr, 2000; Baier, ve ark.,1996).



Şekil 23. FABP2 proteinin kristal yapısı.

FABP2 yapısında meydana gelen Ala54Thr polimorfizmi antiparalel  $\beta$ -istiridye motifi de dahil olmak üzere molekülün 3 boyutlu yapısında herhangi bir değişiklik meydana getirmez, fakat daha büyük yapısı olan Thr bakiyesi etkileşime girdiği ligandların(yağ asitlerinin) geçişini kolaylaştırır (Zhang ve ark., 2003).

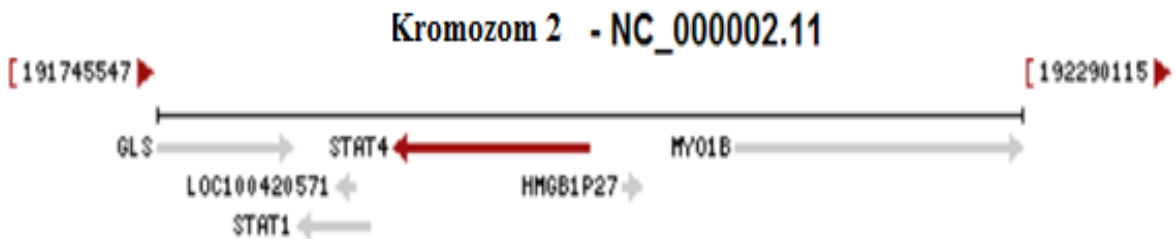
FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom arasında genetik bir yakınlık tespit edilmiştir. Albala ve ark.(2007) tarafından FABP2 Ala54Thr polimorfizmi Şili toplumunda Thr54 taşıyıcılığına bağlı olarak diyabet riskini 2.18 kat (% 95 CI 1.12–4.24) ve metabolik sendrom riskini 1.06 kat(0.59–1.88) arttırdığı belirlenmiştir. Pérez-Bravo ve ark.(2006) Şili'deki etnik gruplar arasında FABP2 Ala54Thr polimorfizmini obezite ve insülin direnci için risk faktörü olarak değerlendirmemiştir.

Avrupada yapılan çeşitli çalışmalarda FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom ile arasındaki ilişki etnik grup farklılıklarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Romanya toplumunda 144 metabolik sendromlu bireyin ve 73 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada FABP2 T54 allelinin Metabolik sendroma minör katkısı olduğu bulunmuştur (Csép ve ark., 2007).

Obez hastalarda yapılan diğer bir çalışmada (n=750) FABP2 Ala54Thr genotipinin metabolik sendrom için bir risk faktörü olmadığını göstermiştir (de Luis ve ark., 2011 ) Hırvat toplumunda ise FABP2 gen polimorfizmi metabolik sendromlu yaşlı bireylerde düşük trigliserid ve daha yüksek HDL-kolesterol konsantrasyonları ile ilişkilidir (Turkovic ve ark., 2012).

#### **2.5.4. STAT (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü -signal transducers and activators of transcription)**

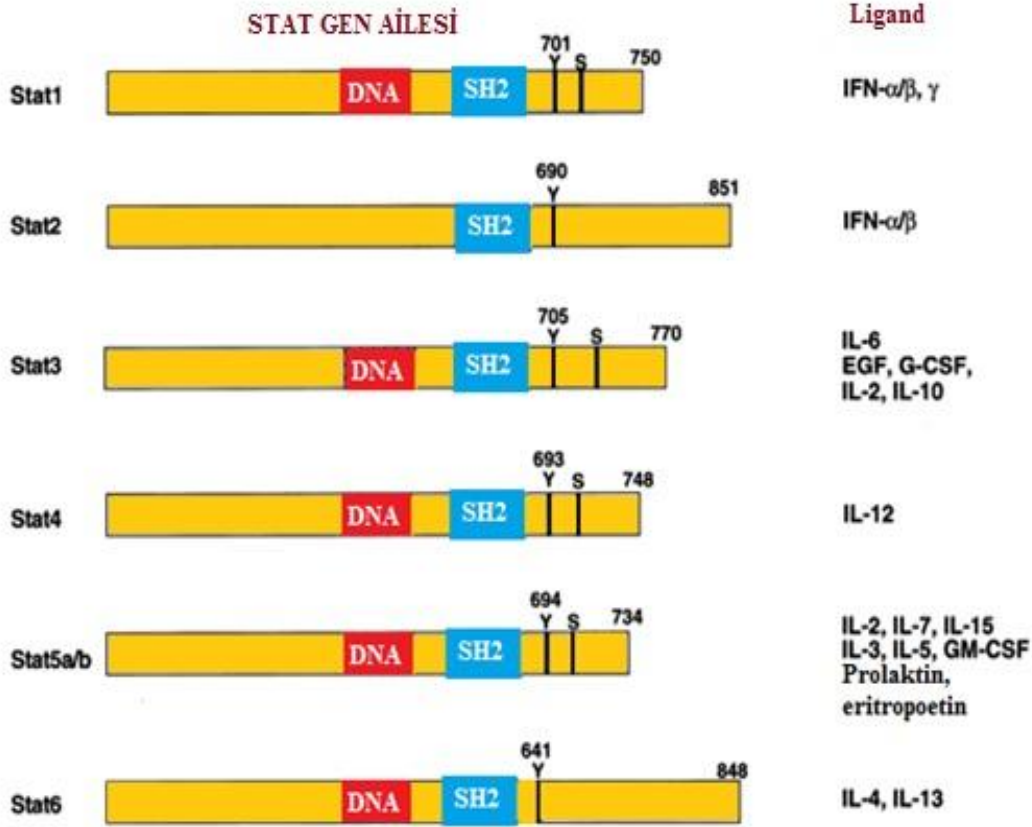
STAT sitokin sinyal iletiminde görev yapan, yedi farklı alt grubu bulunan transkripsiyon aktivatör proteinidir. STAT gen ailesi sitokin ve büyüme faktörlerine cevap olarak sitokin reseptör ilişkili protein kinazlarla fosforile olup, homo ya da heterodimer formu oluşturarak hücre nükleusunda hedef genlerin transkripsiyon aktivasyonunu sağlar(Heim, 2003).



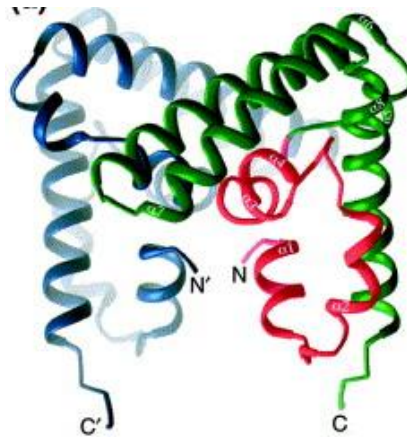
Şekil 24. STAT4 geninin kromozomal lokasyonu.



Şekil 25’de STATgen ailesinde bulunan yedi farklı proteinin yapıya formu gösterilmiştir. STAT ailesindeki proteinlerin molekül yapısına bakıldığında orta kısmında DNA bağlanmasından sorumlu bölge, C terminalinde transaktivasyon bölgesi ve bu iki bölge arasında yer alan STAT dimerizasyonu ve STAT-reseptör bağlanmasından sorumlu Src homoloji 2 (SH2) fosfotirozin bağlanma bölgesi bulunmaktadır (Heim, 2003; Takeda ve Akira, 2000; Darnell, 1997).

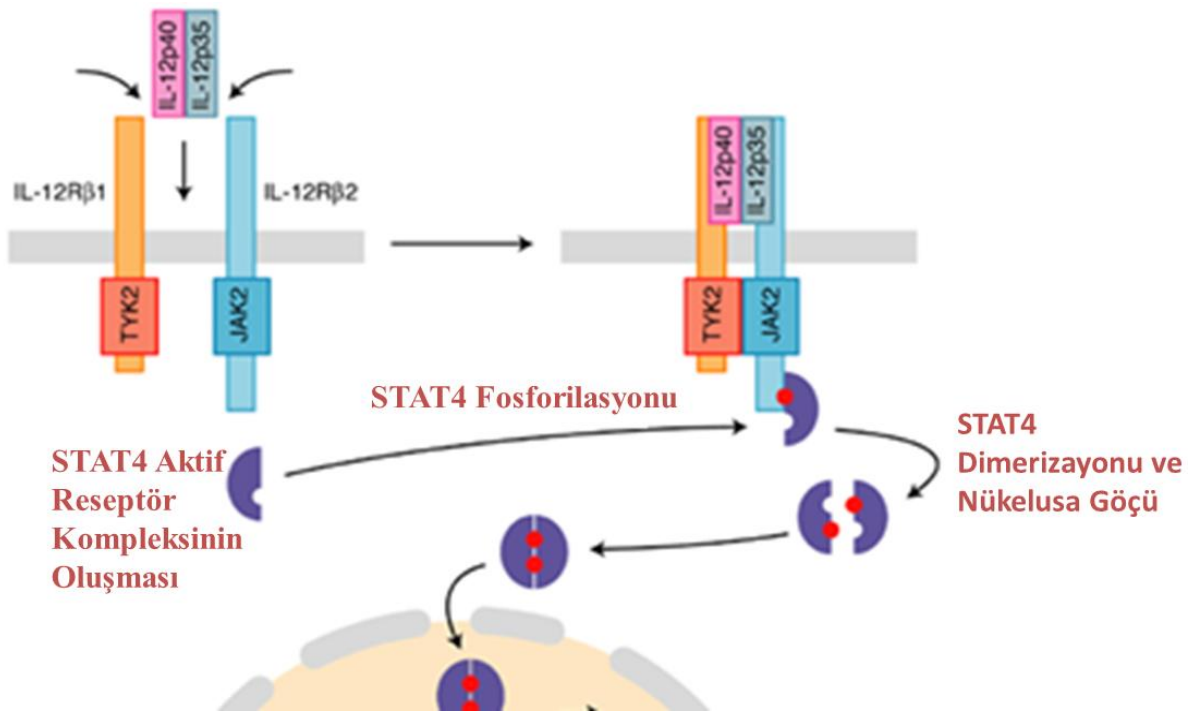


Şekil 25. STAT protein ailesinin yapısal formunun gösterilişi. (Takeda ve Akira., 2000).



Şekil 26. STAT4 proteinin 3 boyutlu yapısı (Horvath, 2000).

STAT4 yapısındaki kanca gibi katlanan sekiz helikal yapıdan oluşan korunmuş NH<sub>2</sub> bölgesi, birçok protein-protein etkileşimine girerek, STAT molekülünün dimerizasyonu ile DNA'ya bağlanır ve transkripsiyona etki eder (Vinkemeier ve ark., 1998). Stat4 tek başına IFN-gamma aktif bölgeye (GASs) bağlanabileceği gibi dimer veya tetramer formu ile birleşik GAS bölgesine de bağlanabilir (Murphy ve ark., 2000). STAT yapısında bulunan tirozin bakiyesinin fosforile olması molekülün homo ya da hetero dimerizasyonunu sağlar (Leonard ve O'Shea, 1998) ve nükleusa lokalize olarak DNA molekülüne bağlanarak IL-12 cevap genlerinin transkripsiyonunu başlatır (Bacon ve ark., 1995).



Şekil 27. IL12 Reseptörü ve JAK/STAT sinyal yolağı (Melani, 2003).

Stat4 interlökin-12 ve alfa interferon(IFN- $\alpha$ ) tarafından aktive edilir ve naif CD4(+) T hücrelerinin Th1 farklılaşmasında önemli rol oynar (Jacobson ve ark., 1995; Kaplan ve ark., 1996; Watford ve ark., 2004). IFN- $\gamma$  Jak1 ve Tyk2 aktivasyonu ile Stat4 aktivasyonunu sağlayabilir; fakat Stat4 ana aktivatörü IL-12 'dir (Cho ve ark., 1996). IL-12 heterodimerik bir sitokin olup, p40 ve p35 alt birimlerinden oluşur. IL-12 membranda yerleşmiş olan IL-12R bağlanınca reseptör alt birimleri IL-12Rβ1 ve IL-12Rβ2 bir araya gelir. IL-12R yapısında meydana gelen konformasyonel değişiklik ile IL-12R bağlı tirozin kinaz ailesine ait hücre içi-membran proteinleri olan JAK2 (Janus kinaz 2) ve TYK2 (Janus ailesi kinaz tirozin kinaz 2) birbirlerini fosforlayacak kadar yaklaşır.

Bu durum STAT proteinlerinin N terminal bölgesinde bulunan tirozin bakiyesini fosforlayıp (Murphy TL, 2000), diğer fosforlanmış STAT ile dimerize olarak nükleusa translokale olmasına neden olur (Shuai ve Liu, 2003). Nükleusa geçen STAT, DNA molekülünde korunmuş TTN<sub>5-6</sub>AA motifini fark ederek GAS-benzeri elementlere bağlanır ve STAT'a özgü genlerin aktivasyonuna neden olur (Horvath, 2000) (Şekil 27).

T lenfositlerinin obezite ve diyabet gelişiminde salgıladıkları pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler ile de etkilidir. Th1 ve Th17 hücre polarizasyonunu STAT4'e bağlanarak engelleyen ve bu yolak üzerinden obezite tedavisi için geliştirilen ilaçların varlığı ve başarılı sonuçları, metabolik sendrom modeli geliştirilen farelerde STAT4 aktivasyonunun gerçekleştirilmesi ve ayrıca psoriasis ilişkili diğer otoimmün hastalıklarda STAT4 aktivasyonunun bulunması bu tez çalışmasında STAT4 gen bölgesi polimorfizmine dikkat çekmiştir. Th1 hücrelerinin hücre aracılı inflamatuvar bağışıklık ile ilgili olması ve polarize olan Th1 hücrelerinin psoriasisli olgularda artmasına bağlı olarak Th1/Th2 dengesinin bozulması Stat4'ün çalışmamızda hedef gen bölgesi olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. STAT rs7574865 polimorfizmi, psoriasis için bir risk oluşturduğu tespit edilememişken (Liang ve ark., 2012) psoriasis ile birlikte görülen inflamatuvar bağırsak hastalığı ve artrit gibi otoimmün hastalıklar için bir risk faktörüdür (Ji ve ark., 2010; Li ve Begovich., 2009; Kobayashi S, 2008) . Yunanistan da yapılan başka bir çalışmada STAT4 rs7574865 polimorfizminin Yunan toplumunda psoriasis riskini 1.42 kat (p = 0.045, % 95 CI 1.01-2.00) arttırdığı için Stat4 rs7574865 polimorfizmi ile psoriasis arasındaki ilişki bölgesel ya da etnik olabilir (Zervou ve ark., 2009).

**BÖLÜM 3****MATERYAL VE YÖNTEM****3.1. Malzeme ve Laboratuvar Ekipmanları****3.1.1. Cihazlar ve teknik malzemeler**

1. Otomatik pipetler (Eppendorf, Thermo) (10-100-1000 µL )
2. Santrifüj (Thermo, Ürün Kodu: 34688)
3. Kuru blok ısıtıcı (Eppendorf Thermo Mixer Compact)
4. Vorteks ( Ika)
5. Buzdolabı (Siemens)
6. -80°C Dondurucu ( Biogen)
7. Gerçek Zamanlı PCR cihazı ( Roche Light Cycler 2.0)
- 8.Kapiller (20µl) ( Roche Diagnostics, Almanya)
- 9.Santrifüj Adaptörü ( Roche Diagnostics, Almanya)
- 10.Soğutma Bloğu ( Roche Diagnostics, Almanya)

**3.1.2 Kimyasallar, enzimler, marker ve tamponlar**

1. Taq DNA polimeraz enzimi ( Fermentas) (5U/µL)
2. Magnezyum klorür (MgCl<sub>2</sub>) (Fermentas) (25mM)
3. PCR tamponu (Fermentas) (10X) (Magnezyum Klorürsüz)
4. dNTPs set (dATP,dTTP,dCTP,dGTP) (Fermentas)
5. Etidyum bromür (Sigma) (E7637)
6. Proteinaz- K (Sigma) P2308 100 mg ya da (In Vitrogen) (25530.031)
7. Tris Borat-EDTA Çözeltisi (TBE)
8. Agoroz ( Sigma)

**3.1.3 Kullanılan kitleler**

1. DNA İzolasyonu Fermantas® GeneJet Genomic DNA Purification Kit
2. Real-Time PCR Roche – LightCycler® TaqMan Master Kit  
Roche – LightCycler® Fast Start DNA  
Master HybProbe Kit  
LightMix® Kit *FTO* (TIB MOLBIOL)  
LightMix® Kit *FABP* (TIB MOLBIOL)  
LightMix® Kit *ApoE C112R R158C* (TIB MOLBIOL)

### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1 Çalışma şekli ve çalışma grubu**

Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 21.02.2012 tarih ve 050\_99/22 sayılı karar ile izin alınmıştır (Ek-1). Bu tez projesi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Komisyon Başkanlığı Yönetim Kurulun'un kararı desteklenmiştir

Hasta grubu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Polikliniği'ne psoriasis ön tanısı ile başvuruda bulunan ve birbirleri ile akrabalık ilişkisi olmayan, 18-80 yaş aralığında klinik ve patolojik olarak psoriasis tanısı almış toplam 145 kişiden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği ve eğitim düzeyi ile hastalık süresi kaydedildi. Psoriasis klinik şiddetinin belirlenmesi için PAŞİ skorları ölçülmüştür. Hastaların saçlı deri, yüz ve tırnak tutulum bilgileri kaydedilmiştir.

Kontrol grubu(n=130), birbirleri ile akrabalık ilişkisi olmayan, ailesinde ve kendisinde hiçbir kuşakta psoriasis hikâyesi bulunmayan bireylerden seçilmiştir.

Ayrıca çalışma gruplarına katılan tüm bireylerden DNA materyalleri üzerinde yapılacak araştırma çalışmalarına izin verdiklerine dair bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmanın Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi etik kurallarına ve Sağlık Bakanlığı yönetmeliklerine uygun olmasına özen gösterilmiştir.

Çalışmaya katılacak olan tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin dermatolojik muayenesi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2.2.Kan örneklerinin toplanması ve saklanması**

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireylere, yerel etik kuruldan alınan izin doğrultusunda çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edip, onam formu imzalayan hastalardan 2 ml venöz kan örneği hastane hemşiresi tarafından EDTA içeren vakumlu tüplere toplandı. Örneklerin 0,5 ml hacimlik kısmı DNA izolasyonuna kadar (1-2 hafta) -20 °C'de saklandı. Kalan hacim ise çalışma sona erinceye kadar DNA izolasyon numarasına göre etiketlenerek -80°C'de depo edildi.

**3.2.3. Genomik DNA izolasyonu**

Laboratuvara EDTA'lı tüplerle gelen kan örneklerine sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulanırken genomik DNA izolasyonu ticari bir kit (Fermantas® GeneJet Genomic DNA Purification Kit (#K0722)) kullanılarak gerçekleştirildi. DNA örnekleri izolasyon prosedüründen sonra -20°C'de saklandı. DNA yıkımının engellenmesi için taze örneklerden DNA izolasyonu gerçekleştirilmesi hedeflendi. Örneklerin dondurma/çözme stresine maruz bırakılmaması için uzun ve kısa süre depolamalar sırasıyla -20 °C ve -80°C de gerçekleştirildi.

1. EDTA içeren tüp içerisine alınan periferik kan örneği iyice alt üst edildikten sonra 200 µl hacim de eppendorf tüp içerisine konuldu.
2. Periferik kan örneği içerisine 20 µl proteinaz K ve 400 µl eritrosit lizis solüsyonunu eklenerek, karışması için iyice vortekslendi ya da pipetaj yapıldı.
3. Hücrelerin tamamen parçalanmasının sağlanması için örnekler kuru blok ısıtıcıda 56°C sıcaklıkta karıştırılarak 10 dakika bekletildi. Lizis aşaması tamamlandıktan sonra, her bir örneğin üzerine 200 µl % 96 saflıkta etil alkol eklendi ve kısa vorteks ya da pipetleme ile karışması sağlandı.

Bu aşamada eklenen etanol hacmine bağlı olarak UV260 okuması sırasında sapma gerçekleşebilir. Fazla miktarda eklenen alkol nükleik asitlerin parçalanmasına dolayısıyla da DNA izolasyonun düşük verimle sonuçlanmasına sebep olur. Az miktarda eklenen alkol ise lizis tamponu içerisindeki tuzların membrandan uzaklaştırılmasını engeller.

4. Örnekler filtreli kolonlar içeren toplama tüplerine aktarıldı. Kolonların filtre kısımları silika membran içerdiği için DNA molekülünün bu filtreli kolonlara tutunması sağlandı ve örnek 9400 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Bu aşama ile DNA ve RNA molekülleri filtreye tutunduğu için lizat içerisindeki diğer moleküllerin ayrılmasını sağlamak için yıkama çözeltileriyle işleme devam edildi.
5. Toplama tüpleri atılıp, filtreli kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi. 500 µl yıkama solüsyonu-1 eklenerek 10800 rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldı.
6. Toplama tüpleri atılıp, filtreli kolonlar yeni toplama tüplerine konuldu ve üzerine 500 µl yıkama solüsyonu-2 eklenerek 13200 rpm de 3 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj işlemi sonrasında toplama tüpleri atıldı.

İlk yıkama çözeltisi genellikle daha az miktar tuz içermektedir ve proteinlerin uzaklaştırılmasını sağlar. İkinci yıkamanın amacı ise genellikle ilk yıkama solüsyonunda bulunan tuzların da uzaklaştırılmasını sağlayarak yüksek verimli DNA izolasyonu sağlamak içindir. Tuz çökeltilerinin uzaklaştırılmaması bir sonraki aşama olan nükleik asit çözünmesini (elüsyon) engelleyeceği için A230 okumasının yüksek çıkmasına, dolayısıyla düşük A260/230 oranının çıkmasına neden olur.

7. Filtreli kolonlar genomik DNA'nın aktarılacağı mikrosantrifüj tüplerine transfer edildi. Silika membrana tutunmuş DNA moleküllerinin çözünmesi için 200 µl elüsyon tamponu eklendi. Bu aşamada elüsyon tamponunun DNA molekülünü silika membrandan daha kolay ayrılmasının sağlanması için örnekler santrifüj işlemi öncesi 2 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

Bu ticari kitte kullanılan elüsyon tamponu 10 mM Tris-Cl, 0,5 mM EDTA (pH 9.0) içermektedir. DNA hafif bazik içeriği olan bir elüsyon tamponu içerisinde daha hızlı çözünür. Elüsyon tamponu düşük iyonik kuvvet oluşmasına neden olarak genomik DNA'nın filtreden uzaklaştırılmasını sağlar.

8. 10800 rpm'de 1 dakika santrifüjleme yapılarak, filtreden ayrılan genomik DNA mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.
9. Filtreli tüp atıldı.

#### **3.2.4. DNA miktarı, saflık ve çalışma çözüm hesaplamaları**

Izole DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflığı 260, 280 ve 320 nm'de ölçülen absorbans değerleri kullanılarak hesaplandı. Denklem 1, DNA konsantrasyonu ve denklem 2 DNA saflığının hesaplanmasında kullanıldı.

$$DNA\text{Saflık Tayini} = \frac{(A_{260} - A_{320})}{(A_{280} - A_{320})}$$

$$DNA\text{ Konsantrasyonu (ng / } \mu\text{L)} = (A_{260} - A_{320}) \times 50 \times \text{Sulandırım Katsayısı}$$

Aynı DNA konsantrasyonu ile çalışmak için (50 ng/µL), stok DNA çözeltisinden sulandırım yapılarak yaklaşık 25 µg/ml DNA içerecek şekilde DNA çalışma çözeltisi hazırlandı.

**3.2.5. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction - PCR)**

Hasta ve çalışma grubu bireylerinden elde edilen genomik DNA'da psoriasisli bireylerde artmış metabolik sendrom riski ile ilişkili ApoE (Apolipoprotein E), FTO (Yağ kütlesi ve Obezite İlişkili Protein -Fat Mass And Obesity-Associated Protein), FABP2 (Yağ Asitlerini Bağlama Proteini 2- Fatty Acid Binding Protein 2) ve STAT (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü -Signal Transducers and Activators of Transcription) genlerine ait farklı bölgelerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) Gerçek Zamanlı-PCR (Real Time PCR) yöntemi ile araştırıldı. Bu çalışmada hedeflenen SNP bölgeleri x Rs429358 ve Rs7412 (ApoE), Rs9939609 (FTO), Rs1799883 (FABP2), ve Rs7574865 (STAT4) olarak belirlendi (Çizelge 1).

Real Time PCR uygulaması sırasında hedef genlere ait farklı bölgelerdeki tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) anlayabilmek için DNA'ların erime eğrisi analizleri ("melting curve", "dissociation") yapıldı. Bu yöntemde bölgeye özgü primer ve probalar kullanılarak PCR süresince oluşan ürün miktarı ile orantılı olarak floresan boya ve probaların verdiği sinyal değerlendirilerek tek nükleotid polimorfizmleri saptandı.

**3.2.5.1 Oligonükleotid primerleri**

Bu çalışmada hedef gen bölgeleri ve bu gen bölgeleri üzerinde çalışılacak polimorfizmler için yapılan literatür taraması sonucunda metabolik sendromla ilişkilendirilmiş ve bu tez çalışmasında incelenmek üzere seçilmiş oligonükleotid primerlerinin Rs numaraları aşağıda Çizelge 1'de gösterilmiştir.

ApoE genin de iki farklı varyasyona ait oligonükleotid primeri dizayn edilmiştir. ApoE geninde ki ilk varyasyon 429358 referans dizisi ile bilinen timin nükleotidin sitozinene dönüşmesi sonucu sistein aminoasitinin arjinin aminoasitine dönüşümüdür. Diğer varyasyon ise sitozin nükleotidinin Timin nükleotidine dönüşmesi sonucu ortaya 176. aminoasitte arjininin sisteine dönüşmesi ile sonuçlanan polimorfizmdir.

FTO geninin ilk intronunda gerçekleşen farklı varyasyon içerisinde 9939609 referans dizisi ile tanımlanan timin nükleotidinin minör "A", risk alleleline dönüşümü incelenmiştir.

Bu tez çalışmasında FABP2 geninde 1799883 referans dizisi ile tanımlı varyasyon incelenmiştir. FABP2 geninde 2445. nükleotide meydana gelen adeninin guanine dönüşümü sonucunda FABP2 geninin 54. Aminoasiti alanin aminoasitinin threonin aminoasitine değişimi ile sonuçlanır.



Bu tez çalışmasında çalışılan diğer bir SNP ise STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizmi sonucu guanin nükleotidinin minör durumundaki timin nükleotidine dönmesiyle oluşan ve 7574865 referans dizisi ile tanımlı polimorfizimdir.

Çizelge 1. Hedef gen bölgeleri ve çalışılacak gen varyasyonları

<b>Hedef Genler</b>	<b>Referans Dizi</b>	<b>Varyasyon</b>	<b>Erişim Numarası</b>	<b>Başlangıç Noktası</b>	<b>Bitiş Noktası</b>
ApoE	Rs429358	Cys 130 Arg 388 T → C	NM_009696	18854793	18857554
ApoE	Rs7412	Arg 176 Cys 176 C → T	NM_000041.2	17680272	17680321
FTO	Rs9939609,	Genin İtron Bölgesinde Lokalize	AK036677	94203639	94334871
FABP2	Rs1799883,	Thr 54 Ala 163 A → G	BC013457	122887413	122891527
STAT4	Rs7574865	Genin İtron Bölgesinde Lokalize	BC098499	51953244	52051728

### 3.2.5.2 ApoE rs429358 ve rs7412 Snp bölgesi için PCR koşulları

ApoE gen bölgesi için SNP genotiplendirilmesi Light cycler ApoE mutasyon belirleme kiti ile kodon 112 ve 158 polimorfik bölgelerine özgü olarak, 20 µL son reaksiyon hacminde, 50 ng genomik DNA, 1 µl reaksiyon karışımı, 2 µl Fast Start DNA Master Mix(Roche), 3 mM MgCl<sub>2</sub> koşulları için optimize edildi (Çizelge 2).

Çizelge 2. ApoE Real-Time PCR karışımı

<b>İçerik</b>	<b>1X Hacim</b>	<b>Son Konsantrasyon</b>
dH <sub>2</sub> O	9.85 µL	–
Reaksiyon Karışımı	0.15 µL	75 nM
Forward Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Reverse Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Fast Start DNA Master HybProbe(5X)	4 µL	1X
DNA template	5 µL	–

**3.2.5.2.1 ApoE SNP bölgesi için termal profil****3.2.5.2.1.1 ApoE Denatürasyon**

PARAMETRE	DEĞER
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Isı	95
İnkübasyon Zamanı [dk]	10
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0

**3.2.5.2.1.2 ApoE amplifikasyon**

PARAMETRE	DEĞER		
Döngü Sayısı	45		
Analiz Modu	Kantifikasyon		
	1. Segment	2. Segment	3. Segment
Hedef Isı	95	60	72
İnkübasyon Zamanı [sn]	5	10	15
Sıcaklık Geçiş Oranı (Co/sn) 384	4.6	2.4	4.6
Sıcaklık Geçiş Oranı (Co/sn) 96	4.4	2.2	4.4
Basamak Büyüklüğü	0	0	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0
Yakalama Modu	Yok	Tek	Yok

**3.2.5.2.1.3 ApoE erime eğrisi analizi**

PARAMETRE	DEĞER		
Döngü Sayısı	1		
Analiz Modu	Erime Eğrileri		
	1. Segment	2. Segment	3. Segment
Hedef Isı	95	40	75
İnkübasyon Zamanı [sn]	30	120	0
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.0	-
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	1.5	-
Basamak Büyüklüğü	0	0	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0
Yakalama Modu	Yok	Yok	Basamaklı (3)

**3.2.5.2.1.4 ApoE soğuma**

<b>PARAMETRE</b>	<b>DEĞER</b>
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Isı	40
İnkübasyon Zamanı [sn]	30
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	2.0
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	1.5
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0
Yakalama Modu	Yok

**3.2.5.3 FTO rs9939609 SNP bölgesi için PCR koşulları**

FTO rs9939609 gen bölgesi için SNP genotiplendirilmesi 20 µL son reaksiyon hacminde, 50 ng genomik DNA, 1µl reaksiyon karışımı, 2 µl Fast Start DNA Master Mix(Roche), 3 mM MgCl<sub>2</sub> koşulları için optimize edildi (Çizelge 3).

Çizelge 3. FTO Real-Time PCR karışımı

<b>İçerik</b>	<b>1X Hacim</b>	<b>Son Konsantrasyon</b>
dH <sub>2</sub> O	9.85 µL	–
Reaksiyon Karışımı	0.15 µL	75 nM
Forward Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Reverse Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Fast Start DNA Master HybProbe(5X)	4 µL	1X
DNA template	5 µL	–

**3.2.5.3.1 FTO rs9939609 SNP bölgesi için termal profil****3.2.5.3.1.1 FTO rs9939609 denatürasyon**

PARAMETRE	DEĞER
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	95
İnkübasyon Zamanı [dk]	10
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0

**3.2.5.3.1.2 FTO rs9939609 Amplifikasyon**

PARAMETRE	DEĞER	Kantifikasyon		
		1. Segment	2. Segment	3. Segment
Döngü Sayısı	45			
Analiz Modu				
Hedef Sıcaklık	95	60	72	
İnkübasyon Zamanı [sn]	10	10	15	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.4	4.6	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	2.2	4.4	
Basamak Büyüklüğü	0	0	0	
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0	
Yakalama Modu	Yok	Tek	Yok	

**3.2.5.3.1.3 FTO rs9939609 erime eğrisi analizi**

PARAMETRE	DEĞER	Erime Eğrileri		
		1. Segment	2. Segment	3. Segment
Döngü Sayısı	1			
Analiz Modu				
Hedef Sıcaklık	95	40	75	
İnkübasyon Zamanı [sn]	30	120	0	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.0	-	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	1.5	-	
Basamak Büyüklüğü	0	0	0	
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0	
Yakalama Modu	Yok	Yok	Basamaklı (3)	

**3.2.5.3.1.4 FTO rs9939609 soğuma**

<b>PARAMETRE</b>	<b>DEĞER</b>
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	40
İnkübasyon Zamanı [sn]	30
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	2.0
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	1.5
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0
Yakalama Modu	Yok

**3.2.5.4.FABP rs1799883 SNP bölgesi için PCR koşulları**

FABP rs1799883 gen bölgesi için SNP genotiplendirilmesi 20 µL son reaksiyon hacminde, 50 ng genomik DNA, 1 µl reaksiyon karışımı, 2 µl Fast Start DNA Master Mix(Roche), 3 mM MgCl<sub>2</sub> koşulları için optimize edildi (Çizelge 4).

Çizelge 4. FABP2 Real-Time PCR karışımı

<b>İçerik</b>	<b>1X Hacim</b>	<b>Son Konsantrasyon</b>
dH <sub>2</sub> O	9.85 µL	–
Reaksiyon Karışımı	0.15 µL	75 nM
Forward Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Reverse Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Fast Start DNA Master HybProbe(5X)	4 µL	1X
DNA template	5 µL	–

**3.2.5.4.1. FABP rs1799883 SNP bölgesi için termal profil****3.2.5.4.1.1 FABP rs1799883 denatürasyon**

PARAMETRE	DEĞER
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	95
İnkübasyon Zamanı [dk]	10
Sıcaklık Geçiş Oranı (Co/sn) 384	4.6
Sıcaklık Geçiş Oranı (Co/sn) 96	4.4
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0
Yakalama Modu	Yok

**3.2.5.4.1.2 FABP rs1799883 amplifikasyon**

PARAMETRE	DEĞER		
Döngü Sayısı	45		
Analiz Modu	<b>Kantifikasyon</b>		
	<b>1. Segment</b>	<b>2. Segment</b>	<b>3. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	95	60	72
İnkübasyon Zamanı [sn]	10	10	15
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.4	4.6
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	2.2	4.4
Basamak Büyüklüğü	0	0	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0
Yakalama Modu	Yok	Tek	Yok

**3.2.5.4.1.3 FABP rs1799883 erime eğrisi analizi**

PARAMETRE	DEĞER		
Döngü Sayısı	1		
Analiz Modu	<b>Erime Eğrileri</b>		
	<b>1. Segment</b>	<b>2. Segment</b>	<b>3. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	95	40	75
İnkübasyon Zamanı [sn]	30	120	0
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.0	-
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	1.5	-
Basamak Büyüklüğü	0	0	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0
Yakalama Modu	Yok	Yok	Basamaklı (3)

**3.2.5.4.1.4 FABP rs1799883 soğuma**

<b>PARAMETRE</b>	<b>DEĞER</b>
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	40
İnkübasyon Zamanı [sn]	30
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	2.0
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	1.5
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0
Yakalama Modu	Yok

**3.2.5.5 STAT rs7574865 SNP bölgesi için PCR koşulları**

STAT rs7574865 gen bölgesi için SNP genotiplendirilmesi 20 µL son reaksiyon hacminde, 50 ng genomik DNA, 1µl reaksiyon karışımı, 2µl Fast Start DNA Master Mix(Roche), 3 mM MgCl<sub>2</sub> koşulları için optimize edildi (Çizelge 5).

Çizelge 5. STAT Real-Time PCR karışımı

<b>İçerik</b>	<b>1X Hacim</b>	<b>Son Konsantrasyon</b>
dH <sub>2</sub> O	9.85 µL	–
Reaksiyon Karışımı	0.15 µL	75 nM
Forward Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Reverse Primer (10 µM)	0.5 µL	250 nM
Fast Start DNA Master HybProbe(5X)	4 µL	1X
DNA template	5 µL	–

**3.2.5.5.1. STAT rs7574865 SNP Bölgesi için Termal Profil****3.2.5.5.1.1. STAT rs7574865 denatürasyon**

PARAMETRE	DEĞER
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	95
İnkübasyon Zamanı [dk]	10
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0
Yakalama Modu	Yok

**3.2.5.5.1.2. STAT rs7574865 amplifikasyon**

PARAMETRE	DEĞER	Kantifikasyon		
		1. Segment	2. Segment	3. Segment
Döngü Sayısı	45			
Analiz Modu				
Hedef Sıcaklık	95	60	72	
İnkübasyon Zamanı [sn]	10	10	15	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.4	4.6	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	2.2	4.4	
Basamak Büyüklüğü	0	0	0	
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0	
Yakalama Modu	Yok	Tek	Yok	

**3.2.5.5.1.3. STAT rs7574865 erime eğrisi analizi**

PARAMETRE	DEĞER	Erime Eğrileri		
		1. Segment	2. Segment	3. Segment
Döngü Sayısı	1			
Analiz Modu				
Hedef Sıcaklık	95	40	75	
İnkübasyon Zamanı [sn]	30	120	0	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	4.6	2.0	-	
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	4.4	1.5	-	
Basamak Büyüklüğü	0	0	0	
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0	0	0	
Yakalama Modu	Yok	Yok	Basamaklı (3)	



**3.2.5.5.1.4. STAT rs7574865 soğuma**

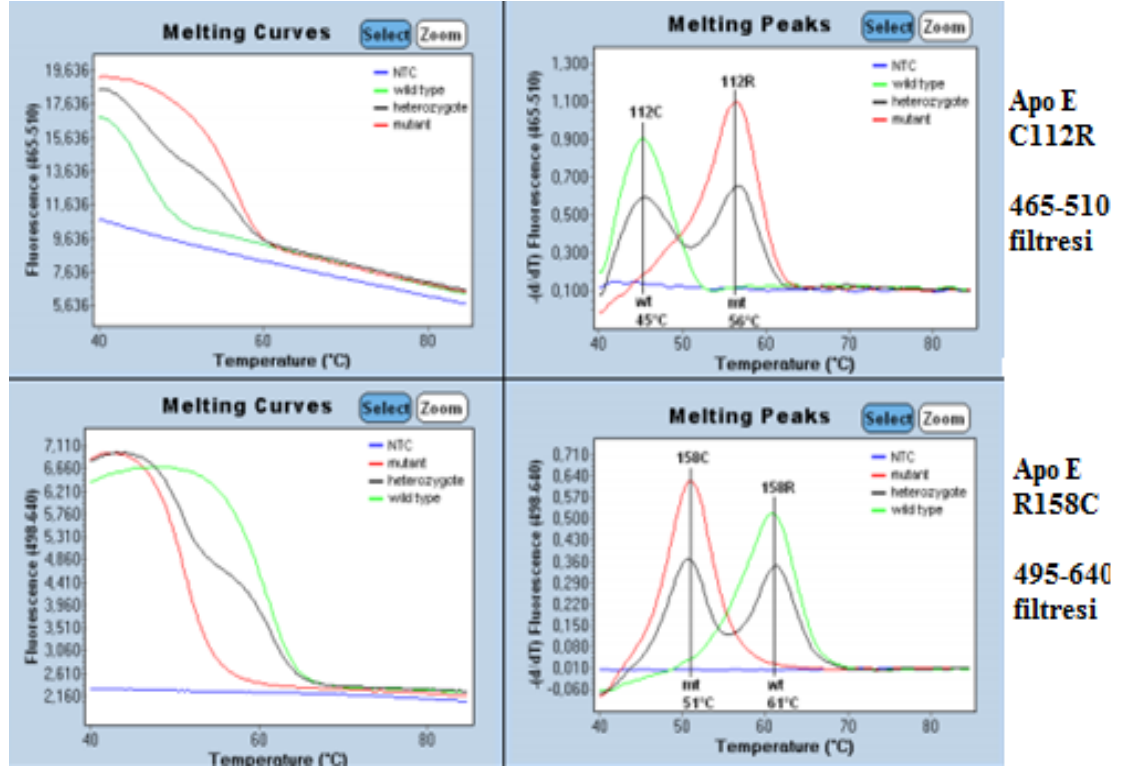
<b>PARAMETRE</b>	<b>DEĞER</b>
Döngü Sayısı	1
Analiz Modu	Yok
	<b>1. Segment</b>
Hedef Sıcaklık	40
İnkübasyon Zamanı [sn]	30
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>384</b>	2.0
Sıcaklık Geçiş Oranı (C°/sn) <b>96</b>	1.5
Basamak Büyüklüğü	0
Basaman Geciktirilmesi (Döngü)	0
Yakalama Modu	Yok

**3.2.6 Genotiplendirme**

Genotiplendirme çalışmaları bireylerden elde edilen genomik DNA örneklerinin metabolik sendrom ve komponentleri ile ilişkili ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 genlerine ait farklı bölgelerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) Real Time-PCR (Quantitative Real Time PCR) cihazında erime eğrisi yöntemi ile belirlendi.

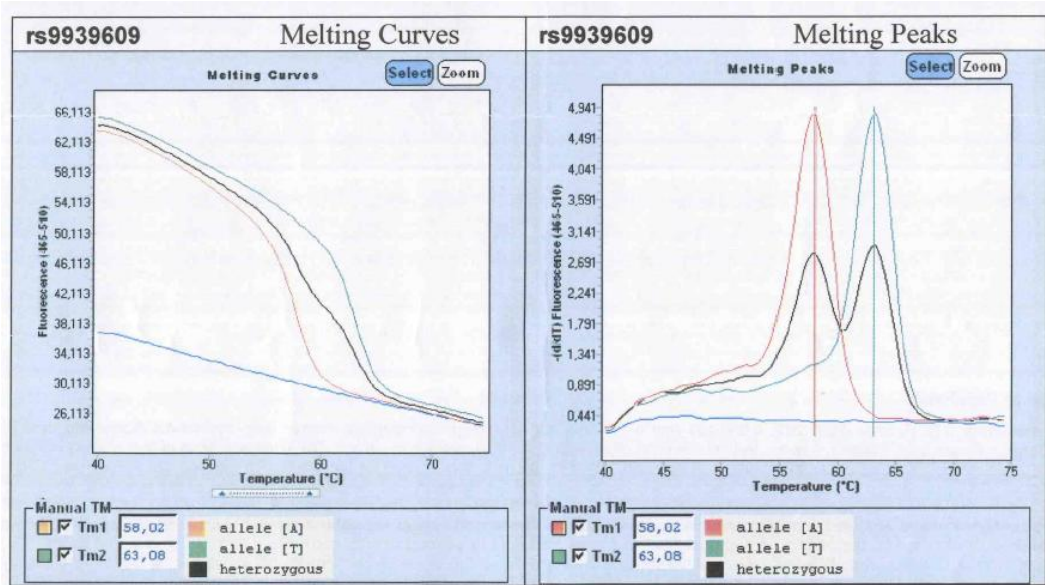
Her bir farklı tek nükleotid polimorfizmi çalışmasına kadar reaksiyona özgü kitler -20°C de saklandı. Kullanılan malzemeler saklanma ve reaksiyon işlemleri sırasında ışıktan korundu. Herbir reaksiyon öncesi Light Cycler 2.0 (Roche) cihazı açılarak, self test gerçekleştirildi. Buzdolabında bekletilen soğuk blok çıkartılarak kılcal kapiller yerleştirildi. Her reaksiyonda 32 örnek ile çalışıldı. Reaksiyon öncesinde 32 reaksiyon için 5X master hibridizasyon probu, MgCl<sub>2</sub>, dH<sub>2</sub>O, primer karışımı içeren master miks hazırlanarak her bir kapillere eşit hacimde dağıtıldı. Her bir kapillere hasta ya da kontrol grubuna ait DNA örnekleri eklendi. Adaptör içerisindeki kapiller kısa bir çevirme (vril) ile santrifüj edildi. Kapiller karusele yerleştirilerek, kontrol edildi. Örnekler uygun parametreler ile programlanarak, analiz edildi. Tüm çalışmalar sırasında en fazla  $\pm 2.5$  °C sapma kabul edildi.

ApoE C112R varyasyonu 530. kanalda, R158C varyasyonu ise 640. kanalda gerçekleştirilen okuma ile belirlendi. ApoE kodon 112C için erime eğrisi sıcaklığı 49°C iken, 112R için erime eğrisi sıcaklığı 59°C dir. ApoE kodon 158R için erime eğrisi sıcaklığı 63 °C iken, 158C için erime eğrisi sıcaklığı 53 °C dir ( Şekil 28).



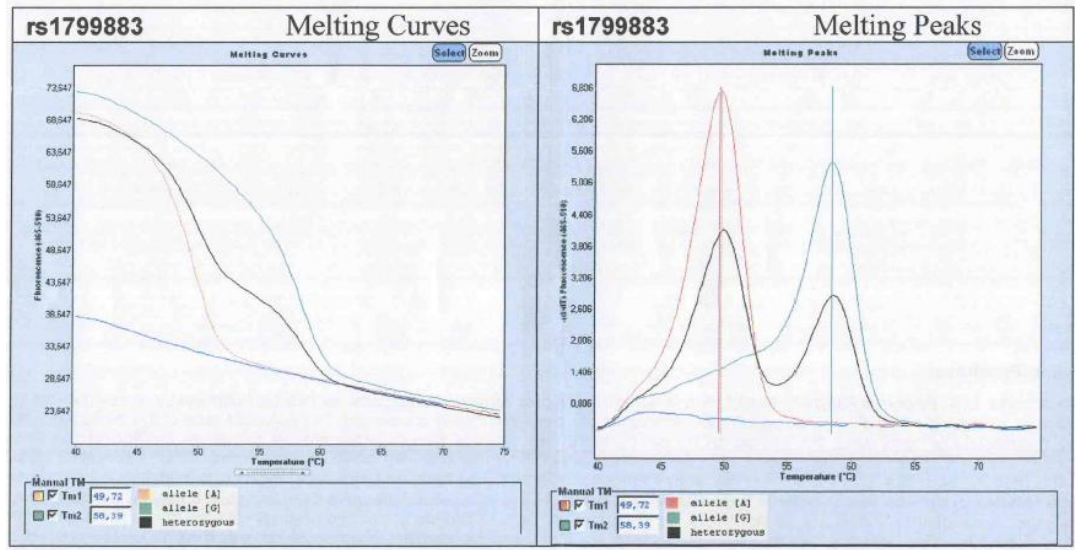
Şekil 28. Apo  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  ve  $\epsilon_4$  polimorfizmlerine ilişkin genotiplerin kodon 112(a) ve kodon 158(b) ait erime eğrisi analizleri (LightMix® Kit ApoE C112R R158C).

FTO rs9939609 polimorfizmin belirlenmesinde 530 kanalında gerçekleştirilen okuma ile belirlendi. Wild type (normal allel) TT 58°C sıcaklıkta, minor allel AA ise 63°C sıcaklıkta tespit edildi (Şekil 29).



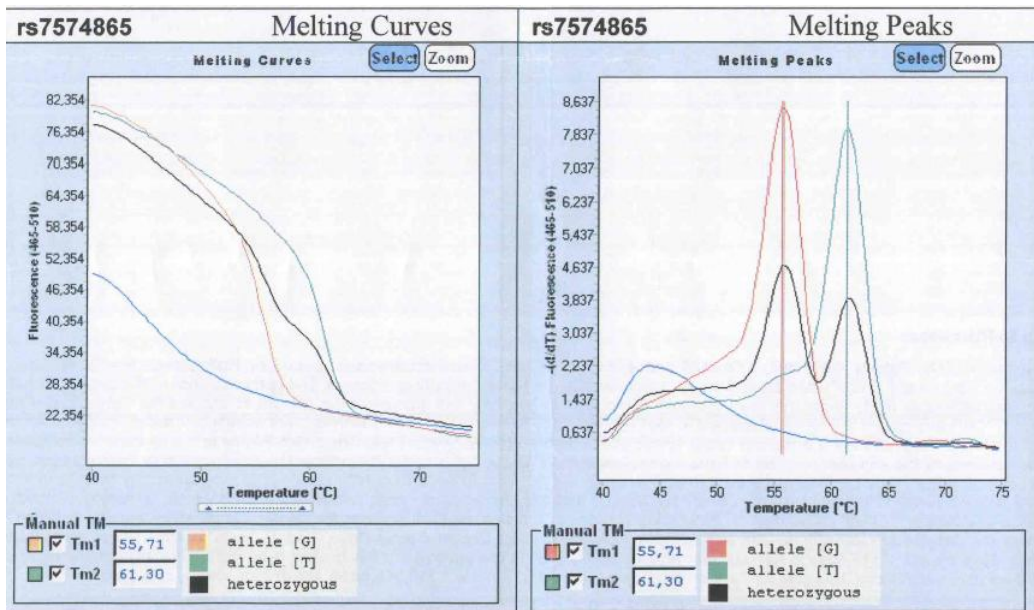
Şekil 29. FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan erime- eğrisi analizi (TIB MOLBIOL® FTO Kit)

FABP2 rs1799883 polimorfizmin belirlenmesinde 530 kanalında gerçekleştirilen okuma ile belirlendi. Wild type (normal allele) GG 49°C sıcaklıkta, minor allele AA ise 58°C sıcaklıkta tespit edildi (Şekil 30).



Şekil 30. FABP2 rs1799883 markırı kullanılarak yapılan erime- eğrisi analizi (TIB MOLBIOL® FABP2 Kit)

STAT rs7574865 polimorfizmin belirlenmesinde 530 kanalında gerçekleştirilen okuma ile belirlendi. Wild type (normal allele) GG 55 °C sıcaklıkta, minor allele TT ise 61 °C sıcaklıkta tespit edildi (Şekil 31).



Şekil 31. STAT rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime- eğrisi analizi (TIB MOLBIOL® STAT4 Kit)

### **3.2.7 Psoriasis alan şiddetinin belirlenmesi**

Psoriasis şiddetinin belirlenmesinde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PsoriasisArea Severity Index) kullanılmaktadır. PASI değerleri hastalığa ait lezyonların bulunmadığı durumda 0 değerini alır iken hastalığın maksimum noktasını tanımlamak için PASI skoru 72 değerini alır.

PASI skorunun hesaplanmasında vucüt baş, kollar, gövde ve ayaklar olmak üzere dört ayrı bölgeye ayrılır. Her bir bölüm için psoriatik lezyonların dağılımı ayrı ayrı hesaplanır. Sonrasında baş vucüt derisinin %10'unu, kollar %20'sini, gövde %30'unu ve ayaklar %40'ını kapladığı düşünülerek dört farklı bölgeye ait PASI skoru değerlendirilerek genel bir karara varılır.

PASI değerlendirilmesi sonucunda hasta psoriasis şiddeti açısından altı farklı seviyeye ayrılır. Bu seviyeler: vucüta deri lezyonu yoksa Seviye 0; lezyonlar %10'dan az ise seviye 1; lezyonlar %10-29 arasında ise seviye 2; lezyonlar %30-49 arasında ise seviye 3; lezyonlar %50-69 arasında ise seviye 4; lezyonlar %70-89 arasında ise seviye 5 ve lezyonlar %90-100 arasında ise de seviye 6 olarak belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında psoriasisli olgular içerisinde genellikle PASI skorlarının düşük olması nedeni ile hastalar deri lezyonlarına göre 6 farklı seviyeye ayırmak yerine hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 farklı katogoride değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeye göre hastalık PASI  $\leq 10$  ise hafif şiddetli;  $10 < \text{PASI} \leq 20$  ise orta şiddetli ve PASI  $> 20$  ise şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmiştir.

### **3.2.8 İstatistiksel analiz**

Bu tez çalışmasında allellerin bağımsız dağılımını göstermek için Hardy-Weinberg Denge testi kullanıldı. Olgu ve kontrol gruplarında gerçekleştirilen istatistiksel analizler 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0'' programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS), sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda elde edilen veri setleri arasındaki farklılıkların belirlenmesinde p değeri kullanıldı. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçların değerlendirilmesine p değeri aralıkları aşağıdaki şekilde yorumlanarak kullanıldı:

$P > 0.05$ , veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

$P < 0.05$ , veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

$P < 0.01$ , veriler arasında bulunan istatistiksel fark çok önemlidir

$P < 0.001$ , veriler arasında istatistiksel açıdan son derece önemli bir fark yoktur.

ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 genotip frekanslarını  $\chi^2$  testi, allel frekansları ise odds ratio kullanılarak hesaplandı. ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 varyasyonlarının psoriasis ve ilişkili komorbiditeleri ile ilişkilendirilmesinde odds oranı kullanıldı.

Odds ratio hesaplaması olgu kontrol çalışmalarında kullanılır. Odds ratio hesaplamasında 2x2 lik tablolarda oluşturulacak iki farklı grup içerisindeki olayın ortaya çıkma olasılığının diğer grup içerisinde ortaya çıkma olasılığına oranıdır. Odds hesaplamasını herhangi bir hastalığın belirlediğimiz bir risk faktörü etkisi ile iki farklı grupta ortaya çıkma olasılıklarını karşılaştırma için kullanılır (Çizelge 6). Bu gruplar için hastalığın ilk grupta ortaya çıkma olasılığı “p”(birinci grup) ve ikinci grupta ortaya çıkma olasılığı“q”(ikinci grup) ise, göreceli olasılıklar oranı aşağıdaki gibi hesaplanır.

Çizelge 6 Odds ratio hesaplanmasında kullanılan örnek tablo

	<b>Klinik Durum</b>	
	<b>Hastalık var (Hasta Grubu)</b>	<b>Hastalık yok (Kontrol Grubu)</b>
<b>Risk faktörü var (Genetik varyasyon var)</b>	A <sub>0</sub>	B <sub>0</sub>
<b>Risk faktörü yok (Genetik varyasyon var)</b>	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>

Buradaki tabloda şüphelenilen risk faktörüne maruz kalan yani genetik çalışmalarda variant genotype sahip olan bireyin, araştırılan hastalığa bu varyasyona bağlı olarak diğer gruba göre söz konusu hastalığa sahip olma riskinin kaç kat arttığı yada azaldığının araştırılmasında kullanıldı.

Odds hesaplaması aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Riskle karşılaşanlarda hasta olma oranı (A}_0\text{/B}_0\text{)}}{\text{Riskle karşılaşmayanlarda hasta olma oranı (A}_1\text{/B}_1\text{)}} = \frac{A_0 \times B_1}{A_1 \times B_0}$$

Bu doktora tez çalışmasında risk faktörü ilgilenilen gen bölgesinde ortaya çıkan varyasyonlardır. Çizelge 6’da verilen tabloda risk faktörünün olmaması bireyin homozigot yabancı genotipe sahip olması iken risk faktörünün olmasında iki farklı durum ortaya çıkar. İlk durumda tek bir allelin mutasyon ile heterozigot genotipe dönüşmesidir ve bu durumda heterozigot genotipteki bireyler ile homozigot yabancı genotipteki bireyle karşılaştırılır. İkinci durum ise her iki allellinde risk alleleline dönüşerek homozigot mutant genotipin ortaya çıkmasıdır. İkinci durum için ise değerlendirme homozigot mutant genotipteki bireyler ile homozigot yabancı genotipteki bireyler karşılaştırılır. Tüm hesaplamalarda

kolaylık olması açısından karşılaştıracak kutucuklar şu şekilde belirtilmiştir. Hastalığın olmadığı durumda genotiplere göre homozigot yabani, heterozigot ve homozigot mutant genotipteki birey sayıları  $A_0$ ,  $A_1$  ve  $A_2$  olarak; hastalığın olduğu durumda ise homozigot yabani, heterozigot ve homozigot mutant genotipteki birey sayıları  $B_0$ ,  $B_1$  ve  $B_2$  olarak belirtilmiştir (Çizelge 7). Homozigotların, heterozigotların ve allellerin odds karşılaştırılmasında ise aşağıdaki tabloda verilen değerlerin 2x2 lik tablolarda olması gereken yerlere bağlı olarak denklemlerde kolaylık olması açısından yerleştirilmiş ve tüm hesaplamalar kısaca bu yol üzerinden yazılmıştır.

Çizelge 7. Klinik tabloya bağlı olarak homozigot yabani, heterozigot ve homozigot mutant genotipteki bireylerin dağılım tablosu

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	Homozigot Yabani	Heterozigot	Homozigot mutant
Klinik tablo yok	$A_0$	$A_1$	$A_2$
Klinik tablo Var	$B_0$	$B_1$	$B_2$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \dots \text{ Homozigot mutant genotip vs Heterozigot genotip} = \frac{(A_1 * B_2)}{(B_1 * A_2)}$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} \dots \text{ Homozigot mutant genotip vs Homozigot yabani genotip} = \frac{(B_2 * A_0)}{(B_0 * A_2)}$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \dots \text{ Heterozigot genotip vs Homozigot yabani genotip} = \frac{(A_0 * B_1)}{(B_0 * A_1)}$$

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \dots \text{ Risk alleli vs Yabani allel} = \frac{(2A_0 + A_1) (B_1 + 2B_2)}{(2B_0 + B_1) (A_1 + 2A_2)}$$

Hasta ve kontrol gruplarının birbirine oranı olarak adlandırılan OR hesaplanmasında online analiz programı Simple Interactive Statistical Analysis (SISA) kullanıldı. Odds oranı verilerinin değerlendirilmesinde aşağıdaki yorumlama kullanıldı

OR = 1	genotip ve hastalık arasında bir ilişki bulunmamaktadır.
OR > 1	Varyant allel söz konusu hastalık riskini artmaktadır.
OR < 1	Varyant allel söz konusu hastalık için koruyucudur

Son olarak, incelenen 4 faktörün ilgili hasta grubunda risk faktörü olup olmadığı odds ratio analizi sonuçları ile değerlendirildi. Bu değerlendirme sırasında %95 Güven aralığı ve p değeri istatistiksel açıdan anlamlılığın belirlenmesinde kullanıldı. Risk değerlendirilmesinde %95 güven aralığı değerinin “1” değerini içermemesi durumunda riskler açısından riskler fark olmadığı belirtildi.

## BÖLÜM 4

## ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

## 4.1. Araştırma Bulguları

## 4.1.1 DNA izolasyonu ile ilgili sonuçlar

Bu tez çalışması sırasında kullanılan ticari kit prosedürüne uygun bir şekilde DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve seçilen örneklerin DNA konsantrasyonu izolasyon prosedürünün ve DNA konsantrasyonunun doğruluğunu kontrol etmek için kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylere ait tüm DNA örnekleri birbirinden farklı olmakla beraber spektrofotometrik ölçüm(A260/A280) sonrası yaklaşık 50 ng/ml olacak seyreltilmiştir.

## 4.1.2 Bireylerin demografik özellikleri

Psoriasisli olguların anketler ve anamnez verilerine göre elde edilen cinsiyet, yaş, gibi demografik özellikleri ile sigara, alkol kullanımı gibi psikolojik karakteristikleri ve BKİ, Bel/Basen, Hipertansiyon, Kalp Rahatsızlığı, Diyabet ve Metabolik Sendrom gibi tıbbi verilere ait bilgiler Çizelge 8’de sunulmuştur. Anamnez sırasında ek hastalık bilgileri hakkında yanlış yada hatalı bilgi vermesinin önlenmesi için, hastane bilgi sisteminden ve son bir yılda kullanılan ilaçların sorgulanması ile tüm verilerinin doğruluğu kontrol edilmiştir.

Çizelge 8. Hasta ve kontrol grubunda demografik verilerin dağılımı

	PSORIASIS			KONTROL		
	KADIN n(%)	ERKEK n(%)	TOPLAM n(%)	KADIN n(%)	ERKEK n(%)	TOPLAM n(%)
<b>Cinsiyet dağılımı</b>	78 (%53,8)	67 (%46,2)	<b>145</b>	69 (%53)	61(%47)	<b>130</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	44,24 ±16,4	47,73±16,9	45,76±16,6	43,88 ± 16,5	48,45 ± 20,01	46,04 ± 18,4
<b>PASI</b>	9,15 ±7,70	7,29 ±4,94	8,26 ±6,56	X	X	X
<b>Ailede Psoriasis Öyküsü</b>	23 (%29,5)	12 (%17,9)	35(%24,13)	X	X	X
<b>Sigara Kullanımı</b>	40 (%51,3)	46 (%68,6)	86 (%59,3)	20 (%28,9)	17 (%27,8)	37 (%28,46)
<b>Alkol Kullanımı</b>	24 (%30,8)	21 (%31,3)	55 (%37,9)	29 (%42)	23 (%37,7)	52 (%40)
<b>BKİ</b>	29,88±7,74	27,07±4,10	28,62±6,50	23,98 ± 3,58	26,06 ± 3,78	24,95 ± 3,81
<b>Hipertansiyon</b>	23 (%29,5)	26 (38,8)	49 (%33,79)	8 (%11,6)	9 (%14,7)	16 (%12,3)
<b>Kalp Hastalığı</b>	6 (%7,69)	3 (%4,47)	9(%6,02)	2 (%2,9)	3 (%4,91)	5 (%3,85)
<b>Diyabet</b>	9 (%11,5)	18 (%26,8)	27(%18,6)	1	1	2 (%1,53)
<b>Metabolik Sendrom</b>	21 (%26,9)	13 (%19,4)	35(%24,13)	0	0	0



### 4.1.3 Genotip analiz sonuçları

#### 4.1.3.1 ApoE genotip analiz sonuçları

ApoE allel ve genotip profillerinin gerçek zamanlı PCR ile belirlenmesinde kullanılan erime eğrisi analizi Ek-2 de, ApoE allel frekanslarının dağılımı Çizelge 9’da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda en sık görülen allel, ApoE3 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ApoE4 allel frekansı, psoriasisli olgularda ApoE2 allel frekansı daha sık bulunmuştur.

Çizelge 9. Hasta ve kontrol grubunda ApoE allel sıklıkları ve % oranları

ALLELLER	Psoriasis (n=150)		Kontrol (n=131)	
	Gözlenen	HW Frekansı	Gözlenen (n=131)	HW Frekansı
ApoE2	24	% 8,28	17	% 6,49
ApoE3	249	% 85,86	226	% 86,26
ApoE4	17	% 5,86	19	% 7,25

ApoE genotiplerinin dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan ApoE geotipi E3/E3’dür. ApoE3/E3 genotipinden sonra ApoE3/E4 genotipi kontrol grubunda, ApoE2/E3 genotipi ise psoriasisli olgularda izlenmektedir. Hasta ve kontrol grubuna ait genotip bilgileri ve kesin p değerleri Çizelge 10’da verilmiştir.

Çizelge 10. Hasta ve kontrol grubunda ApoE genotiplerinin dağılımı ve % oranları

GENOTİPLER	Psoriasis (n=150)			Kontrol (n=131)		
	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı
E2/E2	1	0,99	% 0,68	0	0,55	% 0,42
E2/E3	20	20,61	% 14,21	16	14,66	% 11,19
E3/E3	107	106,9	% 73,72	96	97,47	% 74,41
E3/E4	15	14,6	% 10,07	18	16,39	% 12,51
E4/E4	0	0,5	% 0,34	0	0,69	% 0,53
E2/E4	2	1,41	% 0,97	1	1,23	% 0,94

Psoriasisli olgular ve kontrol grubundaki bireylerdeki ApoE gen bölgesi varyasyonu  $\chi^2$  testinde 5 serbestlik derecesinde  $\chi^2_{\text{tablo}} = 11,070$  iken,  $\chi^2_{\text{hesaplanan}} = 3,23$ ’dür. Buna göre  $\chi^2_{\text{hesaplanan}} < \chi^2_{\text{tablo}}$  olduğundan, kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda Hardy-weinberg dengesine ulaşıldığı ispatlanamamıştır.

#### 4.1.3.2 FTO genotip analiz sonuçları

Psoriasisli olgular ve kontrol grubundaki bireylerde FTO rs9939609 polimorfizmi araştırılmış ve söz konusu referans dizi incelendiğinde FTO gen bölgesi için minör allel olan “A” risk alleli olarak kabul edilmiştir. FTO allel ve genotip profillerinin gerçek zamanlı PCR ile belirlenmesinde kullanılan erime eğrisi analiz örneği Ek-2 de, kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda FTO allel frekanslarının dağılımı Çizelge 11’de gösterilmiştir. Her iki grubun allel sıklıkları arasında bir farklılık bulunamamıştır.

Çizelge 11. Hasta ve kontrol grubunda FTO allel sıklıkları ve % oranları

ALLELLER	Psoriasis (n=140)		Kontrol (n=130)	
	Gözlenen	HW Frekansı	Gözlenen	HW Frekansı
T alleli	159	% 56.79	145	% 55.77
A Alleli	121	% 43.21	115	% 44.23

FTO genotiplerinin dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda gözlenen TT genotip sıklığı psoriasisli olgularda % 37,1 iken kontrol grubunda % 33,8 olarak saptanmıştır. Heterozigot genotip, kontrol grubunda % 43,8 iken psoriasisli olgularda % 39,2’dir (Çizelge 12).

Çizelge 12. Hasta ve kontrol grubunda FTO genotiplerinin dağılımı ve % oranları

GENOTİPLER	Psoriasis (n=140)			Kontrol (n=130)		
	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı
TT	52	45,14	% 32.25	44	40,43	% 31.1
TA	55	68,71	% 49.08	57	64,13	% 49.33
AA	33	26,14	% 18.67	29	25,43	% 19.56

Yapılan  $\chi^2$  testinde serbestlik derecesi =(Sütun-1)\*(Satır-1) olarak hesaplanmış ve psoriasisli olgular ve kontrol grubundaki bireylerin FTO gen bölgesi varyasyonu  $\chi^2$  testinde 2 serbestlik derecesinde değerlendirildiğinde  $\chi^2_{\text{tablo}} = 5,99$  ve  $\chi^2_{\text{hesaplanan}} = 0,17$  olarak bulunmuştur.  $\chi^2_{\text{hesaplanan}} \geq \chi^2_{\text{tablo}}$  ise farklılık önemlidir.

**4.1.3.3 FABP2 genotip analiz sonuçları**

Psoriasis olguları ve kontrol grubundaki bireylerde FABP2 rs1799883 polimorfizmi araştırılmış ve FABP2 gen bölgesi için minör allel olan “G” risk alleli olarak kabul edilmiştir. FABP2 allel ve genotip profillerinin gerçek zamanlı PCR ile belirlenmesinde kullanılan erime eğrisi analiz örneği Ek-2 de, kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda FABP2 allel frekansları dağılımı Çizelge 13’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda G risk allelinin frekansı Psoriasisli olgulara göre daha az gözlenmiştir.

Çizelge 13. Hasta ve kontrol grubunda FABP2 allel sıklıkları ve % oranları

ALLELLER	Psoriasis (n=141)		Kontrol (n=131)	
	Gözlenen	HW Frekansı	Gözlenen	HW Frekansı
G alleli	236	% 83,69	195	% 74,43
A Alleli	46	% 16,31	67	% 25,57

FABP2 genotiplerinin dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda gözlenen homozigot mutant “GG” genotip sıklığı psoriasisli olgularda % 46,3 iken kontrol grubunda % 56,6 olarak saptanmıştır. Heterozigot genotip kontrol grubunda % 35,9 iken psoriasisli olgularda % 40,4’dür. Psoriasis olgularda yabanıl “AA” genotip sıklığı % 13,2 iken kontrol grubunda % 7,6 olarak belirlenmiştir (Çizelge 14).

Çizelge 14. Hasta ve kontrol grubunda FABP2 genotiplerinin dağılımı ve % oranları

GENOTİPLER	Psoriasis (n=141)			Kontrol (n=131)		
	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı
AA	18	15.22	% 11.19	10	8,57	% 6,54
AG	55	60.56	% 44.53	47	49,87	% 38,07
GG	63	60.22	% 44.28	74	72,57	% 55,39

Yapılan  $\chi^2$  testinde serbestlik derecesi =(Sütun-1)\*(Satır-1) olarak hesaplanmış ve psoriasisli olguların ve kontrol grubundaki bireylerin FABP2 gen bölgesi varyasyonu  $\chi^2$  testinde 2 serbestlik derecesinde değerlendirildiğinde  $\chi^2_{\text{tablo}} = 5,99$  değerinin  $\chi^2_{\text{hesaplanan}} = 0,07$  değerinden büyük olduğu tespit edilmiştir.  $\chi^2_{\text{hesaplanan}} \geq \chi^2_{\text{tablo}}$  ise farklılık önemlidir

**4.1.3.4 STAT4 genotip analiz sonuçları**

Psoriasisli olgularda ve kontrol grubundaki bireylerde STAT4 rs7574865 polimorfizmi araştırılmış ve STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki “T”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 allel ve genotip profillerinin gerçek zamanlı PCR ile belirlenmesinde kullanılan erime eğrisi analiz örneği Ek-2 de, kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda STAT4 allel frekansları dağılımı Çizelge 15’de gösterilmiştir. T risk alleli, psoriasisli olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkla görülür.

Çizelge 15. Hasta ve kontrol grubunda STAT4 allel sıklıkları ve % oranları

ALLELLER	Psoriasis (n=136)		Kontrol (n=131)	
	Gözlenen	HW Frekansı	Gözlenen	HW Frekansı
T alleli	91	% 33,46	67	% 25,57
G Alleli	181	% 66,54	195	% 74,43

STAT4 genotiplerinin dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda gözlenen homozigot mutant “GG” genotip sıklığının psoriasisli olgularda % 68,8 iken kontrol grubunda % 60,31 olduğu saptanmıştır. Heterozigot genotip ise kontrol grubunda % 34,9 iken psoriasisli olgularda % 29,8’dir. Psoriasisli olgularda yabanil “TT” genotipi sıklığı % 1,41 iken kontrol grubunda % 4.76’dır (Çizelge 16).

Çizelge 16. Hasta ve kontrol grubunda STAT4 genotiplerinin dağılımı ve % oranları

GENOTİPLER	Psoriasis (n=136)			Kontrol (n=131)		
	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı	Gözlenen	Beklenen	HW Frekansı
GG	97	98,75	% 70,04	76	76,22	% 60,49
GT	42	38,5	% 27,3	44	43,56	% 34,57
TT	2	3,5	% 2,66	6	6,22	% 4,94

Psoriasisli olguların ve kontrol grubundaki bireylerin STAT4 gen bölgesi varyasyonu  $\chi^2$  testinde 2 serbestlik derecesinde değerlendirildiğinde  $\chi^2$ tablo = 5,99 değerinin  $\chi^2$ hesaplanan = 0,22 değerinden büyük olduğu bulunmuştur, dolayısıyla sonuçlardaki farklılık önemlidir

**4.1.4 Hedef gen bölgelerinin psoriasis ile ilişkisinin belirlenmesi**

Bu tez çalışmada ilk olarak, psoriasis ile ilişkili olabilecek ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 gen polimorfizmlerinin psoriasis için bir risk faktörü olarak etkisinin belirlenmesi hedeflendi. Yapılan literatür araştırması sonucunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri, FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609); FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ve STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) sonucu ortaya çıkan varyant genotiplerin ve allellerinin psoriasis riski ile ilişkisi araştırıldı.

**4.1.4.1 ApoE ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi**

Psoriasisli olgular için ApoE polimorfizmlerinin psoriasis ile ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak, ApoE2 ve ApoE4 ise varyant allel olarak kabul edilmiştir. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmasında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal olarak değerlendirilmiştir. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi sırasıyla Çizelge 17 ve Çizelge 18’de gösterilmiştir.

Çizelge 17. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi

GENOTİP	Psoriasis (n=145)	Kontrol (n=131)	O.R.	% 95 CI		p-değeri
				En düşük	En yüksek	
E2/E2	1	0	2,69	0,18	66	0,542
E2/E4	2	1	1,74	0,16	20	0,63
E2/E3	20	16	1,12	0,54	2,28	0,75
E4/E4	0	0	0,89	0,01	45	0,95
E3/E4	15	18	0,74	0,35	1,56	0,44
E3/E3	107	96				

Çizelge 18. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi

ALLELLER	Psoriasis (n=145)	Kontrol (n=131)
ApoE2	24	17
ApoE3	249	226
ApoE4	17	19

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE2 \text{ vs } ApoE3 = \frac{(24 * 226)}{(249 * 17)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 1,28 \quad \%95CI : 0,67 - 2,44 \quad p : 0,45$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE2 \text{ vs } ApoE4 = \frac{(24 * 19)}{(17 * 17)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 1,57 \quad \%95CI : 0,64 - 3,89 \quad p : 0,32$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE4 \text{ vs } ApoE3 = \frac{(17 * 226)}{(249 * 19)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,81 \quad \%95CI : 0,41 - 1,60 \quad p : 0,54$$

Nüfusun büyük çoğunluğu en az bir ApoE alleli taşır ve buna bağlı olarak da ApoE3 alleli toplumlarda yabancı allel olarak kabul edilir. ApoE3 geninde meydana gelen varyasyonların değerlendirilmesinde bu açıdan tüm istatistiksel analizler odds ratio hesaplaması ApoE3 allele karşı yapılmıştır. ApoE2 ve ApoE4 allell taşıyıcılarının psoriasis riskine ApoE3 allel taşıyıcılarına göre sırasıyla 1,28 (%95 CI: 0,67-2,44; p:0,45) ve 0,81(%95 CI (0,41-1,60; p:0,54) etki edebileceği hesaplanmıştır; fakat p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman sonuçlarımız anlamlı değildir.

#### 4.1.4.2 FTO rs9939609 ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi

FTO rs9939609 polimorfizmi ile psoriasis ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda minör allel durumundaki “A”, risk alleli kabul edilmiştir. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizme (Rs9939609) bağlı psoriasis riski gelişimi sırasıyla Çizelge 19 ve Çizelge 20’de gösterilmiştir.

Çizelge 19. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip profiline bağlı psoriasis riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	TT	AT	AA
Kontrol (n=130)	44	57	29
Psoriasis (n=140)	52	55	33

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(33 * 44)}{(52 * 29)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 0,96 \quad \%95CI : 0,50 - 1,82 \quad p : 0,90$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(57 * 33)}{(55 * 29)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 1,17 \quad \%95CI : 0,63 - 2,19 \quad p : 0,60$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(44 * 55)}{(52 * 57)}$$

$$OR_{TTvsTA} = 0,82 \quad \%95CI : 0,47 - 1,40 \quad p : 0,46$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip profiline bağlı psoriasis riski gelişimi incelendiğinde p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığında zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 20. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi

ALLELLER	Psoriasis (n=140)	Kontrol (n=130)
A Alleli	121	115
T Alleli	159	145

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(121 * 145)}{(159 * 115)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,95 \quad \%95CI : 0,68 - 1,34 \quad p : 0,81$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi incelendiğinde T allelinin minör A allele değişiminin psoriasis riski gelişimine etki etmediği bulunmuştur (OR:0,95; %95 CIÇ 0,86-1,34, p:0,81).

#### 4.1.4.3 FABP rs1799883 ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi

Psoriasis ile FABP rs1799883 polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi sırasıyla Çizelge 21 ve Çizelge 22’de gösterilmiştir.

Çizelge 21. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GA	AA
Kontrol (n= 131)	74	47	10
Psoriasis (n=136)	63	55	18

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(18 * 74)}{(63 * 10)}$$

$$OR_{GGvsAA} = 0,47 \quad \%95CI : 0,20 - 1,09 \quad p : 0,08$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(47 * 18)}{(55 * 10)}$$

$$OR_{AAvsGA} = 1,53 \quad \%95CI : 0,65 - 3,65 \quad p : 0,32$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(74 * 55)}{(63 * 47)}$$

$$OR_{TAvsAA} = 1,37 \quad \%95CI : 0,82 - 2,29 \quad p : 0,22$$



Çizelge 22. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi

<b>ALLELLER</b>	<b>Psoriasis (n=136)</b>	<b>Kontrol (n=131)</b>
G Alleli	181	195
A Alleli	67	91

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(181 * 91)}{(67 * 195)}$$

$$OR \text{ Allelik} = 1,26 \quad \%95CI : 0,86 - 1,83 \quad p : 0,22$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi incelendiğinde p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığında zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### **4.1.4.4 STAT4 rs7574865 ve psoriasis ilişkisinin belirlenmesi**

Psoriasis ile STAT4 rs7574865 polimorfizmin araştırıldığı çalışmamızda STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki "T" risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi Çizelge 23 ve Çizelge 24'de gösterilmiştir.

Çizelge 23. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı psoriasis riski gelişimi

<b>KLİNİK TABLO</b>	<b>GENOTİP</b>		
	<b>GG</b>	<b>GT</b>	<b>TT</b>
Kontrol (n=126)	76	44	6
Psoriasis (n=141)	97	42	2

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(2 * 76)}{(97 * 6)}$$

$$OR_{GGvsATT} = 0,26 \quad \%95CI : 0,05 - 1,33 \quad p : 0,10$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(44 * 2)}{(42 * 6)}$$

$$OR_{TTvsGT} = 0,34 \quad \%95CI : 0,07 - 1,83 \quad p : 0,21$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(76 * 42)}{(97 * 44)}$$

$$OR_{GTvsTT} = 0,75 \quad \%95CI : 0,44 - 1,25 \quad p : 0,27$$

Çizelge 24. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi

ALLELLER	Psoriasis (n=141)	Kontrol (n=126)
G Alleli	236	196
T Alleli	46	56

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(236 * 56)}{(46 * 196)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,68 \quad \%95CI : 0,95 - 2,26 \quad p : 0,08$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi incelendiğinde G allelinin minör T alleleline değişiminin psoriasis riski gelişimine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etki etmediği bulunmuştur

#### 4.1.5 Hedef gen bölgelerinin psoriasis alt grupları ile ilişkisinin belirlenmesi

Psoriasis multigenetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu tez çalışmasının ikincil amacına uygun olarak psoriasisli olgularda ailesel geçiş, erken/geç başlangıç, PASI gibi parametreler kullanılarak psoriasis alt gruplarında hedef gen bölgelerine ait mutasyonlar incelenip, sonuçları genotip-fenotip ilişkisini kurmak için değerlendirildi

#### 4.1.5.1. ApoE polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi

##### 4.1.5.1.1 ApoE polimorfizmi ile ailesel geçiş arasında ki ilişki

Psoriasisli olgular için ApoE polimorfizmlerinin ailesel geçiş ile ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak, ApoE2 ve ApoE4 ise varyant allel olarak kabul edilmiştir. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal olarak değerlendirilmiştir. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski sırasıyla Çizelge 25 ve Çizelge 26’da sunulmuştur.

Çizelge 25. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

GENOTİP	Ailesel Geçiş		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var (n=29)	Yok (n=99)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	1	0,90	0,03	22,96	0,95
E2/E4	0	2	0,54	0,02	11,71	0,69
E2/E3	0	21	0,06	0,003	1,08	0,056
E4/E4	0	0	2,71	0,05	140	0,62
E3/E4	5	9	1,52	0,46	5,01	0,48
E3/E3	24	66	-			

Çizelge 26 ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

ALLELLER	AİLESEL GEÇİŞ	
	var	Yok
ApoE2	0	25
ApoE3	53	162
ApoE4	5	11

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(0 * 162)}{(53 * 25)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 0,06 \quad \%95CI : 0,003 - 0,99 \quad p : 0,0496$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(0 * 11)}{(5 * 25)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 0,20 \quad \%95CI : 0,01 - 3,95 \quad p : 0,29$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(5 * 162)}{(53 * 11)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 1,38 \quad \%95CI : 0,45 - 4,18 \quad p : 0,55$$

Psoriasisli olgularda Rs429358 ve Rs7412 markırları kullanılarak ApoE allel profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski gelişimi incelendiğinde ailesel psoriasis öyküsü olması durumunda psoriasisli sahip olan bireyler içinde ApoE2'nin koruyucu allel; (O.R: 0,006 %95 CI:0,003-0,99 p:0,049) ApoE4 allelinin ise risk alleli olduğu (O.R: 1,38; %95 CI: 0,45- 4,18; p: 0,29) sonucuna ulaşılmıştır. %95 CI değerlerine bakıldığında sonuçlar istatistiksel açıdan anlamsızdır.

#### 4.1.5.1.2 ApoE polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı arasındaki ilişki

Psoriasisli olgular için ApoE polimorfizmlerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak, ApoE2 ve ApoE4 ise varyant allel olarak kabul edilmiştir. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal olarak değerlendirilmiştir. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi sırasıyla Çizelge 27 ve Çizelge 28'de sunulmuştur

Çizelge 27. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi

GENOTİP	Başlangıç Yaşı		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	<40 (n=88)	>40 (n=39)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	1	0	0,80	0,04	20,40	0,87
E2/E4	0	2	12,09	0,56	260	0,11
E2/E3	12	7	1,43	0,51	4,01	0,50
E4/E4	0	0	2,41	0,05	124	0,66
E3/E4	9	3	0,81	0,20	3,24	0,77
E3/E3	66	27				

Çizelge 28. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi

ALLELLER	AİLESEL GEÇİŞ	
	<40	>40
ApoE2	14	9
ApoE3	153	64
ApoE4	9	5

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE2 \text{ vs } ApoE3 = \frac{(14 * 64)}{(153 * 9)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 0,65 \quad \%95CI : 0,27 - 1,58 \quad p : 0,34$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE2 \text{ vs } ApoE4 = \frac{(14 * 5)}{(9 * 9)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 0,86 \quad \%95CI : 0,21 - 3,43 \quad p : 0,83$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE4 \text{ vs } ApoE3 = \frac{(9 * 64)}{(153 * 5)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,75 \quad \%95CI : 0,24 - 2,33 \quad p : 0,62$$

Psoriasisli olgularda Rs429358 ve Rs7412 markırları kullanılarak ApoE allel profiline bağlı psoriasisli olgularda psoriasis başlangıç yaşı incelendiğinde psoriasis erken başlangıçlı formu ile ApoE varyasyonunu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

#### 4.1.5.1.3 ApoE polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi

Psoriasisli olgular için ApoE polimorfizmlerinin psoriasis şiddeti ile ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak, ApoE2 ve ApoE4 ise varyant allel olarak kabul edilmiştir. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal olarak değerlendirilmiştir. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkisi sırasıyla Çizelge 29 ve Çizelge 30’de sunulmuştur.

Çizelge 29. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasis alan şiddetinin değerlendirilmesi

GENOTİP	PASI				O.R.	% 95 CI		p-değeri
	PASI≤10	10<PASI<20	PASI>20	PASI>10		En düşük	En yüksek	
E2/E2	1	-	-	-	1,60	0,06	41	0,77
E2/E4	2	-	-	-	0,96	0,04	21	0,98
E2/E3	16	5	-	5	1,54	0,49	4,81	0,46
E4/E4	-	-	-	-	53	2,79	1005	0,0082
E3/E4	7	4	1	5	3,52	0,99	12,52	0,05
E3/E3	79	11	5	16				

Çizelge 30. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan ApoE allel profiline bağlı psoriasis alan şiddetinin değerlendirilmesi

ALLELLER	PASI≤10 (n=105)	PASI>10 (n=26)
ApoE2	20	5
ApoE3	181	42
ApoE4	9	5

$$\text{Homozigotların Odds Oranı ApoE2 vs ApoE3}^1 = \frac{(20 * 42)}{(181 * 5)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 0,93 \quad \%95CI : 0,33-2,61 \quad p : 0,89$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı ApoE2 vs ApoE4}^1 = \frac{(20 * 5)}{(9 * 5)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 2,22 \quad \%95CI : 0,51-9,65 \quad p : 0,28$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı ApoE4 vs ApoE3} = \frac{(9 * 42)}{(181 * 5)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,42 \quad \%95CI : 0,13-1,31 \quad p : 0,13$$

Psoriasisli olgularda Rs429358 ve Rs7412 markırları kullanılarak ApoE allel profiline bağlı psoriasisli olgularda psoriasis şiddeti ile psoriasis şiddeti incendiğinde psoriasis alan şiddetinin ile ApoE varyasyonunu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

#### **4.1.5.2. FTO polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi**

##### **4.1.5.2.1 FTO polimorfizmi ile ailesel geçiş arasındaki ilişki**

Psoriasisli olgularda FTO rs9939609 polimorfizminin psoriasis için aile öyküsü ile ilişkisi araştırılmış ve FTO gen bölgesi için minör allel durumundaki“*A*”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski Çizelge 31 ve Çizelge 32’de gösterilmiştir. Söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 31. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	TT	AT	AA
Aile Öyküsü Yok (n=103)	36	39	28
Aile Öyküsü Var (n=35)	14	15	6

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski incelendiğinde p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(6 * 36)}{(14 * 28)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 0,55 \quad \%95CI : 0,19 - 1,61 \quad p : 0,27$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(39 * 6)}{(15 * 28)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 0,55 \quad \%95CI : 0,19 - 1,61 \quad p : 0,28$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(36 * 15)}{(14 * 39)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 0,98 \quad \%95CI : 0,41 - 2,33 \quad p : 0,97$$

Çizelge 32. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Aile Öyküsü Yok (n=103)	111	95
Aile Öyküsü Var (n=35)	43	27

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(111 * 27)}{(43 * 95)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,73 \quad \%95\text{CI} : 0,42 - 1,27 \quad p : 0,27$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO allel profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski incelendiğinde p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### 4.1.5.2.2 FTO polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı arasındaki ilişki

Psoriasisli olgularda FTO rs9939609 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda FTO gen bölgesi için minör allel durumundaki "A", risk alleli olarak kabul edilmiştir. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip ve allel profiline bağlı psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi sırasıyla Çizelge 33 ve Çizelge 34'de gösterilmiştir ve psoriasisli olgularda ile FTO rs9939609 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 33. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	TT	AT	AA
Başlangıç Yaşı > 40 (n=90)	35	34	21
Başlangıç Yaşı < 40 (n=48)	15	21	12



$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(12 * 35)}{(15 * 21)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 1,33 \quad \%95CI : 0,52 - 3,38 \quad p : 0,54$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(34 * 12)}{(21 * 21)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 0,92 \quad \%95CI : 0,37 - 2,26 \quad p : 0,86$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(35 * 21)}{(15 * 34)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 1,44 \quad \%95CI : 0,63 - 3,25 \quad p : 0,37$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip profiline bağlı psoriasisli olgularda psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 34. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Başlangıç Yaşı > 40 (n=90)	76	104
Başlangıç Yaşı < 40 (n=96)	45	51

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(104 * 45)}{(51 * 76)}$$

$$OR_{Allelik} = 1,20 \quad \%95CI : 0,73 - 1,98 \quad p : 0,45$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO allel profiline bağlı psoriasisli olgularda psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### 4.1.5.2.3 FTO polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi

Psoriasisli olgularda FTO rs9939609 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda FTO gen bölgesi için minör allel durumundaki "A", risk alleli olarak kabul edilmiştir. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen

polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip ve allel profiline bağlı psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkisi sırasıyla Çizelge 35 ve Çizelge 36’de sunulmuştur. Söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 35. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profili ile PASI skoru ile ilişkisi

GENOTİP	PASI SKORU			
	PASI≤10	10<PASI<20	PASI>20	PASI>10
AA	25	7	1	8
AT	48	4	3	7
TT	38	10	2	12

$$\text{Homozigotlerin Odds Oranı}_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(8 * 38)}{(12 * 25)}$$

$$OR_{AA \text{ vs } TT} = 1,01 \quad \%95CI : 0,36 - 2,88 \quad p : 0,97$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı}_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(8 * 48)}{(7 * 25)}$$

$$OR_{AA \text{ vs } TA} = 2,19 \quad \%95CI : 0,71 - 6,75 \quad p : 0,17$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı}_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(7 * 38)}{(12 * 48)}$$

$$OR_{TA \text{ vs } TT} = 0,46 \quad \%95CI : 0,16 - 1,28 \quad p : 0,14$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip profiline bağlı psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkisi p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığında zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 36. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profili ile PASI skoru ile ilişkisi

<b>ALLELLER</b>	<b>PASI SKORU</b>			
	<b>PASI≤10</b>	<b>10&lt;PASI&lt;20</b>	<b>PASI&gt;20</b>	<b>PASI&gt;10</b>
A Alleli (n=72)	98	18	5	23
T alleli (n=93)	124	24	7	31

$$\text{Allellerin Odds Oranı}_{\text{PASI} \leq 10 \text{ vs } \text{PASI} > 10} = \frac{(23 * 124)}{(31 * 98)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,94 \quad \%95\text{CI} : 0,51 - 1,71 \quad p : 0,84$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO allel profiline bağlı psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkisi p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### **4.1.5.3. FABP2 polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi**

##### **4.1.5.3.1 FABP2 polimorfizmi ile ailesel geçiş arasındaki ilişki**

Psoriasisli olgularda FABP2 rs1799883 polimorfizmin psoriasis için aile öyküsü ile ilişkisi araştırılmış ve FABP2 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. Söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır. Psoriasisli olgularda FABP2 rs1799883 polimorfizmi ile FABP2 genotip ve allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski Çizelge 37 ve Çizelge 38’de gösterilmiştir. Söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 37. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

<b>PSORIASİS</b>	<b>GENOTİP</b>		
	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>
Aile Öyküsü Yok (n=101)	14	38	49
Aile Öyküsü Var (n=35)	4	17	14

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(14 * 14)}{(4 * 49)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 1 \quad \%95CI : 0,28 - 3,52 \quad p : 1$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(14 * 17)}{(4 * 38)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 0,51 \quad \%95CI : 0,15 - 1,77 \quad p : 0,29$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(38 * 14)}{(17 * 49)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AG} = 0,63 \quad \%95CI : 0,28 - 1,45 \quad p : 0,28$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 38 FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

PSORİASİS	ALLELLER	
	A alleli	G alleli
Aile Öyküsü Yok	66	136
Aile Öyküsü Var	25	45

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(66 * 136)}{(25 * 45)}$$

$$OR_{\text{Allelik}} = 9,97 \quad \%95CI : 4,5 - 14 \quad p < 0,001$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski incelendiğinde FABP2 gen bölgesi için A allelinin minör allel durumundaki “G”, risk alleline dönüşümü ailesel geçiş riskini 9,97 kat arttırmaktadır. Sonuçlarımız da p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan da anlamlıdır.

**4.1.5.3.2 FABP2 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi**

Psoriasisli olgularda FABP2 rs1799883 polimorfizmin araştırıldığı çalışmamızda FABP2 gen bölgesi için minör allel durumundaki“G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. Psoriasisli bireylere ait genotip ve allel frekanslarının psoriasis olgularda psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi aşağıda çizelge 39 ve çizelge 40 da gösterilmiş olup, söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 39. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı hastalık başlangıç yaşı dağılımı

PSORIASIS	GENOTİP		
	AA	AG	GG
Başlangıç Yaşı > 40 (n=47)	4	21	22
Başlangıç Yaşı < 40 (n=89)	14	35	40

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(40 * 4)}{(14 * 22)}$$

$$OR_{GGvsAA} = 0,51 \quad \%95CI : 0,15 - 1,77 \quad p : 0,29$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(21 * 40)}{(35 * 22)}$$

$$OR_{GGXAG} = 1,09 \quad \%95CI : 0,51 - 2,31 \quad p : 0,82$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(4 * 35)}{(14 * 21)}$$

$$OR_{AGXAA} = 0,47 \quad \%95CI : 0,13 - 1,63 \quad p : 0,23$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda psoriasis başlangıç yaşı arasında ki ilişki incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 40. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı hastalık başlangıç yaşı dağılımı

PSORIASIS	ALLELLER	
	A alleli	G alleli
Başlangıç Yaşı > 40	29	63
Başlangıç Yaşı < 40	63	115

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(29 * 115)}{(63 * 63)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,84 \quad \%95\text{CI} : 0,49 - 1,43 \quad p : 0,52$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profilli ile psoriasis başlangıç yaşı arasında ki ilişki incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### 4.1.5.3.3 FABP2 polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi

FABP2 rs179988 polimorfizminin psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda FABP2 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. Psoriasis olgulara ait genotip ve allel frekanslarının PASI skoru ile ilişkisi aşağıda çizelge 41 ve çizelge 42’de gösterilmiş olup, söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 41. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profili ile PASI skoru ile ilişkisi

GENOTİP	PASI SKORU			
	PASI≤10	10<PASI<20	PASI>20	PASI>10
GG	49	11	3	14
GA	45	7	3	10
AA	13	3	0	3

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(49 * 10)}{(14 * 45)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 1 \quad \%95CI : 0,28 - 3,52 \quad p : 1$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı }_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(10 * 13)}{(3 * 49)}$$

$$OR_{AA \text{ vs } GA} = 0,88 \quad \%95CI : 0,21 - 3,69 \quad p : 0,86$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı }_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(14 * 45)}{(10 * 49)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AG} = 0,77 \quad \%95CI : 0,31 - 1,92 \quad p : 0,59$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti (PASI) incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 42. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profili ile PASI skoru ile ilişkisi

ALLELLER	PASI SKORU			
	PASI≤10	10<PASI<20	PASI>20	PASI>10
G Alleli	143	29	9	38
A alleli	71	13	3	16

$$\text{Allellerin Odds Oranı }_{PASI \leq 10 \text{ vs } PASI > 10} = \frac{(143 * 16)}{(38 * 71)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,84 \quad \%95CI : 4,44 - 1,62 \quad p : 0,62$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti (PASI) incelendiğinde A allelinin minör allel durumundaki “G”, risk alleline değişimi ile hastalığın şiddeti (PASI) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

#### 4.1.5.4. STAT4 polimorfizminin psoriasis alt gruplarında değerlendirilmesi

##### 4.1.5.4.1 STAT4 polimorfizmi ile ailesel geçiş arasındaki ilişki

Psoriasisli olgularda STAT rs7574865 polimorfizmin ailesel geçişle arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki “T”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski Çizelge 43 ve Çizelge 44’de gösterilmiştir.

Çizelge 43. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

PSORİASİS	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Aile Öyküsü Yok (n=103)	71	31	1
Aile Öyküsü Var (n=35)	25	10	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 71)}{(25 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 0,93 \quad \%95CI : 0,03 - 23 \quad p : 0,96$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(31 * 0)}{(10 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 1,0 \quad \%95CI : 0,03 - 26,5 \quad p : 1,0$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(71 * 10)}{(25 * 31)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 0,91 \quad \%95 CI : 0,39 - 2,13 \quad p : 0,83$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotiplerine bağlı olarak ailesel psoriasis riski gelişimi incelendiğinde G allelinin minör T alleleline değişiminin psoriasisli olgularda ailesel geçiş riskine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etki etmediği bulunmuştur. Bu sonucun nedeni p değerlerinin 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olmasıdır.



Çizelge 44. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski

<b>PSORİASİS</b>	<b>ALLELLER</b>	
	T Alleli	G Alleli
Aile Öyküsü Yok	33	173
Aile Öyküsü Var	10	60

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(173 * 33)}{(60 * 10)}$$

$$\text{OR Allelik} = 9,51 \quad \%95\text{CI} : 4,42 - 20 \quad p < 0,001$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotipine bağlı psoriasis riski gelişimi incelendiğinde G allelinin minör T allele değişimi ailesinde psoriasis olan olgularda psoriasisli olgularda ailesel geçiş riskini 9,51 kat arttırmaktadır.

#### **4.1.5.4.2 STAT4 polimorfizmi ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi**

Psoriasisli olgularda STAT rs7574865 polimorfizmin psoriasis başlangıç yaşıyla ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda minör allel durumundaki “T” risk alleli olarak kabul edilmiştir. Psoriasisli bireylere ait genotip ve allel frekanslarının psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi aşağıda çizelge 45 ve çizelge 46 da gösterilmiş olup, söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 45. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan genotip profili ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi

<b>PSORİASİS</b>	<b>GENOTİP</b>		
	GG	GT	TT
Başlangıç Yaşı > 40 (n=48)	35	13	0
Başlangıç Yaşı < 40 (n=90)	61	28	1

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(1 * 35)}{(61 * 0)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 1,73 \quad \%95CI : 0,06 - 43 \quad p : 0,73$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(13 * 1)}{(28 * 0)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 1,42 \quad \%95CI : 0,05 - 37 \quad p : 0,83$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(35 * 28)}{(61 * 13)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 1,23 \quad \%95CI : 0,56 - 2,69 \quad p : 0,59$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotipleri ile psoriasis başlangıç yaşı arasında ki ilişki incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Çizelge 46. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizme (Rs: 7574865) bağlı oluşan allel profili ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi

PSORİASİS	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Başlangıç Yaşı > 40	13	83
Başlangıç Yaşı < 40	30	150

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(83 * 30)}{(150 * 13)}$$

$$OR_{\text{Allelik}} = 1,27 \quad \%95CI : 0,63 - 2,58 \quad p : 0,49$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotipleri ile psoriasis başlangıç yaşı arasında ki ilişki incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### 4.1.5.4.3 STAT4 polimorfizmi ile PASI skor ilişkisi

Psoriasisli olgularda STAT rs7574865 polimorfizminin psoriasisli olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda minör allel durumundaki “T” risk alleli olarak kabul edilmiştir. Psoriasisli bireylere ait genotip ve allel frekanslarının hastalığı şiddeti ile ilişkisi aşağıda çizelge 47 ve çizelge 48’de gösterilmiş olup, söz konusu ilişkinin belirlenmesi için odds ratio hesaplaması yapılmıştır.

Çizelge 47. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan genotip profili ile psoriasis şiddeti arasındaki ilişki

GENOTİP	PASI SKORU			
	PASI≤10	10<PASI<20	PASI>20	PASI>10
GG	32	3	3	6
GT	15	1	0	1
TT	1	0	0	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{PASI > 10 \text{ vs } PASI \leq 10} = \frac{(0 * 32)}{(6 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 1,67 \quad \%95CI : 0,06 - 45 \quad p : 0,76$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı}_{PASI > 10 \text{ vs } PASI \leq 10} = \frac{(0 * 15)}{(1 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 3,44 \quad \%95CI : 0,09 - 127 \quad p : 0,50$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı}_{PASI > 10 \text{ vs } PASI \leq 10} = \frac{(1 * 32)}{(6 * 15)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 0,35 \quad \%95CI : 0,04 - 3,22 \quad p : 0,36$$

Çizelge 48. STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan allel profili ile psoriasis şiddeti arasındaki ilişki

ALLELLER	PASI SKORU			
	PASI≤10	10<PASI<20	PASI>20	PASI>10
T Alleli	17	1	0	1
G Alleli	79	7	6	13

$$\text{Allellerin Odds Oranı}_{PASI>10 \text{ vs } PASI\leq 10} = \frac{(1*17)}{(13*79)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,35 \quad \%95\text{CI} : 0,04 - 2,92 \quad p : 0,33$$

Psoriasisli olgularda STAT rs7574865 polimorfizmin psoriasisli olgularda hastalık şiddeti ile ilişkisi incelenirken “T” risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profili ile psoriasis şiddeti arasında ki ilişki incelendiğinde p değeri 0,05 den büyük ve %95 güven aralığı 1 değerinden küçük olduğu için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### **4.1.6.Hedef gen bölgelerinin hipertansiyon ile ilişkisi**

##### **4.1.6.1 ApoE gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi**

ApoE polimorfizmlerinin psoriasisli olgularda ve kontrol grubunda hipertansiyon ile ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak, ApoE2 ve ApoE4 ise varyant allel olarak değerlendirildi. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmasında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal olarak kabul edildi. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi kontrol grubu için Çizelge 49 ve Çizelge 50’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 51 ve Çizelge 52’de gösterildi.

## 4.1.6.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi

Çizelge 49. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

ALLELLER	HİPERTANSİYON	
	var	yok
ApoE2	1	16
ApoE3	23	203
ApoE4	2	17

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(1 * 203)}{(23 * 16)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 0,55 \quad \%95CI : 0,07 - 4,35 \quad p : 0,57$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(1 * 17)}{(2 * 16)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 0,53 \quad \%95CI : 0,04 - 6,44 \quad p : 0,619$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(2 * 203)}{(23 * 17)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 1,55 \quad \%95CI : 0,42 - 5,72 \quad p : 0,50$$

Çizelge 50. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

GENOTİP	HİPERTANSİYON		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var	Yok		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	0	8,23	0,12	437	0,298
E2/E4	0	1	2,75	0,10	71	0,544
E2/E3	1	15	0,57	0,06	4,81	0,608
E4/E4	0	0	8,23	0,11	437	0,298
E3/E4	2	16	1,07	1,07		0,928
E3/E3	10	86				

## 4.1.6.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi

Çizelge 51. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

ALLELLER	HİPERTANSİYON	
	var	yok
ApoE2	13	10
ApoE3	72	153
ApoE4	3	13

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(13 * 153)}{(72 * 10)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 2,76 \quad \%95CI : 1,15 - 6,59 \quad p : 0,02$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(13 * 13)}{(3 * 10)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 5,63 \quad \%95CI : 1,25 - 25 \quad p : 0,02$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE3 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(72 * 153)}{(3 * 13)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 2,03 \quad \%95CI : 0,56 - 7,38 \quad p : 0,27$$

Çizelge 52. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

GENOTİP	HİPERTANSİYON		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var	Yok		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	0	2,25	0,04	116	0,68
E2/E4	1	1	2,27	0,13	37,65	0,56
E2/E3	12	9	3,03	1,15	7,99	0,025
E4/E4	0	0	2,25	0,04	116	0,68
E3/E4	2	12	0,37	0,08	1,80	0,22
E3/E3	29	66				

Nüfusun büyük çoğunluğu en az bir ApoE alleli taşır ve buna bağlı olarak da ApoE3 alleli toplumlarda yabancı allel olarak kabul edilir. ApoE3 geninde meydana gelen varyasyonların değerlendirilmesinde bu açıdan tüm istatistiksel analizler odds ratio hesaplaması ApoE3 allele karşı yapıldı. Kontrol grubunda bulunan bireylerde ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilemedi. Psoriasisli olgularda ise ApoE2 allel taşıyıcıları hipertansiyon için ApoE3 allel taşıyıcılarına göre 2,76 kat [%95 CI: 1,15- 6,59; p:0,02] ve ApoE4 allel taşıyıcılarına göre de 5,63 kat [%95 CI: 1,25-25; p: 0,02] artmış risk taşır. ApoE2/E3 genotipinde psoriasisli bir olgunun ApoE3/E3 genotipinde ki bireye göre 3,03 kat [%95 CI: 1,15- 7,99; p:0,025] daha fazla hipertansiyon riski taşır.

#### **4.1.6.2 FTO gen polimorfizminin hipertansiyon ile ilişkisi**

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan hipertansiyonun FTO rs9939609 polimorfizminin ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FTO gen bölgesi için minör allel “A” risk alleli olarak kabul edildi. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profiline bağlı hipertansiyon ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 53 ve Çizelge 54’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 55 ve Çizelge 56’da gösterildi.

##### **4.1.6.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi**

Çizelge 53. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	TT	AT	AA
Hipertansiyon Yok (n=100)	38	43	19
Hipertansiyon Var (n=17)	4	10	3

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(3 * 38)}{(4 * 19)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 1,5 \quad \%95CI : 0,30 - 7,39 \quad p : 0,62$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(43 * 3)}{(10 * 19)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 0,68 \quad \%95CI : 0,17 - 2,75 \quad p : 0,59$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(38 * 10)}{(4 * 43)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 2,21 \quad \%95CI : 0,64 - 7,63 \quad p : 0,21$$

Çizelge 54. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Hipertansiyon Yok	81	119
Hipertansiyon Var	16	18

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(119 * 16)}{(18 * 81)}$$

$$OR_{Allelik} = 1,31 \quad \%95CI : 0,62 - 2,71 \quad p : 0,47$$

#### 4.1.6.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi

Çizelge 55. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	TT	AT	AA
Hipertansiyon Yok (n=90)	39	35	16
Hipertansiyon Var (n=48)	11	19	18



$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(18 * 39)}{(11 * 16)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 3,98 \quad \%95CI : 1,54 - 10 \quad p : 0,0043$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(35 * 18)}{(19 * 16)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 2,07 \quad \%95CI : 0,86 - 4,97 \quad p : 0,10$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(39 * 19)}{(11 * 35)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 1,92 \quad \%95CI : 0,80 - 4,60 \quad p : 0,14$$

Çizelge 56. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Hipertansiyon Yok	67	113
Hipertansiyon Var	55	41

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(113 * 55)}{(41 * 67)}$$

$$OR_{Allelik} = 2,26 \quad \%95CI : 1,36 - 3,74 \quad p : 0,0015$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profile ile hipertansiyon ilişkisi incelendiğinde; kontrol grubunda p değeri ve / veya %95 güven aralığı sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Psoriasisli olgular değerlendirildiğinde ise, araştırmamızda T allelinin risk alleli olan A dönüşümünün hipertansiyon riskini 2,26 kat arttırdığı bulunmuştur [OR:2,26, % 95 CI: 1,36-3,74, p:0,0015]). Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabancı genotipe sahip olan bireylere göre hipertansiyon açısından 3,98 kat daha fazla risk taşırlar [OR:3,98, % 95 CI:1,54-10, p:0,043]. Psoriasisli olgularda heterozigotların odds oranlarının karşılaştırılmasında p değeri ve / veya %95 güven aralığının istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamadığını göstermesi nedeni ile heterozigotlar için yorum yapılamaz.

#### 4.1.6.3 FABP2 Gen Polimorfizminin Hipertansiyon ile İlişkisi

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan hipertansiyonun FABP2 rs1799883 polimorfizminin ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FABP2 gen bölgesi için minör allel “G” risk alleli olarak kabul edilmiştir. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profilinin hipertansiyon ile ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 57 ve Çizelge 58’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 59 ve Çizelge 60’da gösterildi.

##### 4.1.6.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi

Çizelge 57. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	AA	AG	GG
Hipertansiyon Yok (n=101)	8	40	53
Hipertansiyon Var (n=17)	1	2	14

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(14 * 8)}{(1 * 53)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 2,11 \quad \%95CI : 0,24 - 18 \quad p : 0,5$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(40 * 14)}{(2 * 53)}$$

$$OR_{GA \text{ vs } A} = 0,4 \quad \%95CI : 0,03 - 4,95 \quad p : 0,47$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A2)}{(B1 * A1)} = \frac{(14 * 53)}{(2 * 40)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AG} = 5,28 \quad \%95CI : 1,13 - 24,5 \quad p : 0,03$$

Çizelge 58. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A alleli	G alleli
Hipertansiyon Yok (n= 101)	56	146
Hipertansiyon Var (n=17)	4	30

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(56 * 30)}{(4 * 146)}$$

$$\text{OR Allelik} = 2,87 \quad \%95\text{CI} : 0,96 - 8,53 \quad p : 0,0569$$

#### 4.1.6.3.2 Psoriasisli Olgularda FABP2 Gen Polimorfizmi ile Hipertansiyon İlişkisi

Çizelge 59. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	AA	AG	GG
Hipertansiyon Yok (n=90)	12	37	41
Hipertansiyon Var (n=46)	6	18	22

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(22 * 12)}{(6 * 41)}$$

$$\text{OR}_{GG \text{ vs } AA} = 1,07 \quad \%95\text{CI} : 0,35 - 3,25 \quad p : 0,90$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(37 * 22)}{(18 * 41)}$$

$$\text{OR}_{GG \text{ vs } AG} = 1,10 \quad \%95\text{CI} : 0,51 - 2,37 \quad p : 0,80$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(12 * 18)}{(6 * 37)}$$

$$\text{OR}_{AG \text{ vs } AA} = 0,97 \quad \%95\text{CI} : 0,31 - 3,01 \quad p : 0,96$$

Çizelge 60. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	G Alleli
Hipertansiyon Yok (n=90)	61	119
Hipertansiyon Var (n=46)	30	62

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(61 * 62)}{(30 * 119)}$$

$$\text{OR Allelik} = 1,05 \quad \%95\text{CI} : 0,62 - 1,80 \quad p : 0,83$$

Kontrol grubunda GG mutant genotipe sahip bireylerin, heterozigot genotipe göre (GA) hipertansiyon için 5,28 kat daha fazla risk altında olduğu bulundu [OR:5,28 %95 CI: 1,13-24,5, p:0,03]. Buna karşın psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi incelendiğinde psoriasisli olgular için p değeri ve %95 güven aralığından elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

#### 4.1.6.4 STAT4 Gen Polimorfizminin Hipertansiyon ile İlişkisi

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan hipertansiyonun STAT4 rs7574865 polimorfizmin ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda minör allel “T” risk alleli olarak kabul edilmiştir STAT4 genotip ve allel profiline bağlı hipertansiyon riski kontrol grubu için Çizelge 61 ve Çizelge 62’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 63 ve Çizelge 64’de gösterildi.

##### 4.1.6.4.1 Kontrol Grubunda STAT4 Gen Polimorfizmi ile Hipertansiyon İlişkisi

Çizelge 61. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	GG	GT	TT
Hipertansiyon Yok (n=98)	61	32	5
Hipertansiyon Var (n=16)	9	7	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 61)}{(9 * 5)}$$

$$\text{OR}_{TT \text{ vs } GG} = 0,58 \quad \%95\text{CI} : 0,03 - 11,5 \quad p : 0,73$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(32 * 0)}{(7 * 5)}$$

$$\text{OR}_{TT \text{ vs } GT} = 0,39 \quad \%95\text{CI} : 0,02 - 7,92 \quad p : 0,54$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B1 * A0)}{(B0 * A1)} = \frac{(7 * 61)}{(9 * 32)}$$

$$\text{OR}_{GT \text{ vs } GG} = 1,48 \quad \%95\text{CI} : 0,50 - 4,35 \quad p : 0,47$$

Çizelge 62. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Hipertansiyon Yok (n=98)	42	154
Hipertansiyon Var (n=16)	7	25

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(154 * 7)}{(25 * 42)}$$

$$OR \text{ Allelik} = 1,03 \quad \%95CI : 0,42 - 2,58 \quad p : 0,95$$

#### 4.1.6.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisi

Çizelge 63. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Hipertansiyon Yok (n=90)	64	25	1
Hipertansiyon Var (n=48)	32	16	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 64)}{(32 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 0,66 \quad \%95CI : 0,02 - 16 \quad p : 0,80$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A1)}{(B1 * A2)} = \frac{(0 * 25)}{(16 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 0,51 \quad \%95CI : 0,02 - 13,4 \quad p : 0,69$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(64 * 16)}{(32 * 25)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 1,28 \quad \%95CI : 0,60 - 2,73 \quad p : 0,52$$

Çizelge 64. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Hipertansiyon Yok (n=90)	153	27
Hipertansiyon Var (n=48)	80	16

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(153 * 16)}{(80 * 27)}$$

$$\text{OR Allelik} = 1,13 \quad \%95\text{CI} : 0,57 - 2,22 \quad p : 0,72$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı hipertansiyon riski gelişimi kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda incelendi. Elde edilen sonuçlar hem kontrol grubu hem de psoriasisli olgularda değerlendirildiğinde p değeri ve / veya %95 güven aralığına bakıldığı zaman STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) hipertansiyon için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildi.

#### **4.1.7 Hedef Gen Bölgelerinin Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi**

##### **4.1.7.1 ApoE Gen Polimorfizminin Kardiyovasküler Hastalık ile İlişkisi**

ApoE polimorfizimlerinin hipertansiyon ile arasındaki ilişkinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak kabul edilirken, ApoE2 ve ApoE4 varyant allel olarak değerlendirildi. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal genotip olarak kabul edildi. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi kontrol grubu için Çizelge 65 ve Çizelge 66'da, psoriasis grubu için ise Çizelge 67 ve Çizelge 68'de gösterildi.

#### 4.1.7.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Çizelge 65. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

GENOTİP	Kalp Tutulumu		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var (n=5)	Yok (n=118)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	0	25	0,43	1453	0,12
E2/E4	0	1	8,33	0,29	243	0,22
E2/E3	1	14	2,07	0,20	21	0,54
E4/E4	0	0	25	0,43	1453	0,12
E3/E4	1	16	1,81	0,17	18	0,61
E3/E3	3	87				

Çizelge 66. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

ALLELLER	KALP TUTULUMU	
	Var (n=5)	Yok (n=118)
ApoE2	1	15
ApoE3	8	204
ApoE4	1	17

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(1 * 17)}{(1 * 15)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 1,13 \quad \%95CI : 0,07 - 195 \quad p : 0,93$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(1 * 204)}{(8 * 17)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 1,5 \quad \%95CI : 0,17 - 12 \quad p : 0,71$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } \text{ApoE2 vs ApoE3} = \frac{(1 * 204)}{(8 * 15)} =$$

$$OR_{\text{ApoE2 vs ApoE3}} = 1,70 \quad \%95CI : 0,20 - 14,5 \quad p : 0,63$$

ApoE3 geninde meydana gelen varyasyonların değerlendirilmesinde tüm istatistiksel analizler odds ratio hesaplaması ApoE3 allele karşı yapıldı. Kontrol grubunda bulunan bireylerde ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilemedi.

#### 4.1.7.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Çizelge 67. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

GENOTİP	Kalp Tutulumu		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var (n=9)	Yok (n=126)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	1	3,11	0,12	81,7	0,5
E2/E4	0	2	1,86	0,08	41,7	0,69
E2/E3	0	21	0,21	0,01	3,87	0,30
E4/E4	0	0	9,31	0,17	496	0,27
E3/E4	0	14	0,32	0,02	5,82	0,44
E3/E3	9	88				

Çizelge 68. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

Alleller	Kalp Tutulumu	
	Var (n=9)	Yok (n=126)
ApoE2	0	25
ApoE3	18	211
ApoE4	0	16



$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(0 * 211)}{(18 * 25)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 0,22 \quad \%95CI : 0,01 - 3,83 \quad p : 0,30$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(0 * 16)}{(0 * 25)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 0,65 \quad \%95CI : 0,01 - 34,2 \quad p : 0,83$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(0 * 211)}{(18 * 16)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,34 \quad \%95CI : 0,02 - 6,008 \quad p : 0,46$$

ApoE3 geninde meydana gelen varyasyonların değerlendirilmesinde tüm istatistiksel analizler odds ratio hesaplaması ApoE3 allele karşı yapıldı. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilemedi.

#### **4.1.7.2 FTO Gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi**

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan hipertansiyonun FTO rs9939609 polimorfizminin ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FTO gen bölgesi için minör allel "A" risk alleli olarak kabul edildi. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık riski ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 69 ve Çizelge 70'de; psoriasis grubu için ise Çizelge 71 ve Çizelge 72'de gösterildi.

##### **4.1.7.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi**

Çizelge 69. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	TT	AT	AA
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=118)	40	53	25
Kardiyolojik Tutulum Var (n=5)	3	2	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 40)}{(3 * 25)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 0,23 \quad \%95CI : 0,01 - 4,57 \quad p : 0,33$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A2)}{(B1 * A1)} = \frac{(0 * 25)}{(2 * 53)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 0,42 \quad \%95CI : 0,19 - 9,06 \quad p : 0,58$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(40 * 2)}{(3 * 53)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 0,50 \quad \%95CI : 0,08 - 3,15 \quad p : 0,46$$

Çizelge 70. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=118)	103	133
Kardiyolojik Tutulum Var (n=5)	2	8

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(133 * 2)}{(8 * 103)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,48 \quad \%95CI : 0,13 - 1,87 \quad p : 0,29$$

#### 4.1.7.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Çizelge 71. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	TT	AT	AA
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=129)	48	49	32
Kardiyolojik Tutulum Var (n=9)	2	5	2

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(2 * 48)}{(2 * 32)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 1,5 \quad \%95CI : 0,20 - 11,19 \quad p : 0,69$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(49 * 2)}{(5 * 32)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 0,61 \quad \%95CI : 0,11 - 3,35 \quad p : 0,57$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B1 * A1)}{(B0 * A0)} = \frac{(5 * 48)}{(2 * 49)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 2,44 \quad \%95CI : 0,45 - 13,2 \quad p : 0,30$$

Çizelge 72. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=129)	113	145
Kardiyolojik Tutulum Var (n=9)	9	9

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(145 * 9)}{(9 * 113)}$$

$$OR \text{ Allelik} = 1,28 \quad \%95CI : 0,49 - 3,33 \quad p : 0,61$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profili ile kardiyovasküler risk ilişkisi odds oranı kullanılarak değerlendirildiğinde; hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değerininin 0,05 den büyük olması ve / veya %95 güven aralığı verisinin 1 değerinden küçük olması nedeni ile çalışmamızdan elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

#### 4.1.7.3 FABP2 gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi

FABP2 rs1799883 polimorfizminin ile kardiyovasküler hastalık ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FABP2 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profilinin kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 73 ve Çizelge 74’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 75 ve Çizelge 76’da gösterilmiştir.

#### 4.1.7.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Çizelge 73. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	AA	AG	GG
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=118)	9	44	65
Kardiyolojik Tutulum Var (n=5)	0	0	5

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(5 * 9)}{(0 * 65)}$$

$$OR_{GGvsAA} = 1,60 \quad \%95CI : 0,08 - 31,2 \quad p : 0,76$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(44 * 5)}{(0 * 65)}$$

$$OR_{GAvsAA} = 0,21 \quad \%95CI : 0,004 - 11,4 \quad p : 0,45$$

$$\text{eterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A2)}{(B1 * A1)} = \frac{(5 * 65)}{(0 * 44)}$$

$$OR_{GGvsAG} = 7,47 \quad \%95CI : 0,40 - 138 \quad p : 0,17$$

Çizelge 74. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	G Alleli
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=118)	62	174
Kardiyolojik Tutulum Var (n=5)	0	10

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(62 * 10)}{(0 * 174)}$$

$$OR_{Allelik} = 7,52 \quad \%95CI : 0,43 - 130 \quad p : 0,16$$

#### 4.1.7.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Çizelge 75. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	AA	AG	GG
Kardiyolojik Tutulum Yok (n= 127)	16	52	59
Kardiyolojik Tutulum Var (n=9)	2	3	4

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(4 * 16)}{(2 * 59)}$$

$$OR_{GGvsAA} = 0,54 \quad \%95CI : 0,09 - 3,23 \quad p : 0,50$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B1 * A2)}{(B0 * A0)} = \frac{(3 * 52)}{(2 * 16)}$$

$$OR_{GAvsAA} = 0,46 \quad \%95CI : 0,07 - 3,0 \quad p : 0,42$$

$$\text{eterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A2)}{(B1 * A1)} = \frac{(4 * 59)}{(3 * 52)}$$

$$OR_{GGvsAG} = 1,18 \quad \%95CI : 0,25 - 5,49 \quad p : 0,83$$

Çizelge 76. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	G Alleli
Kardiyolojik Tutulum Yok	84	170
Kardiyolojik Tutulum Var	7	11

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(84 * 11)}{(7 * 170)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,77 \quad \%95CI : 0,29 - 2,07 \quad p : 0,61$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi incelendiğinde hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlara göre ilgili polimorfizmi kardiyovasküler hastalık için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildir

#### **4.1.7.4 STAT4 gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi**

STAT4 rs7574865 polimorfizmin ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık riski kontrol grubu için Çizelge 77 ve Çizelge 78’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 79 ve Çizelge 80’de gösterilmiştir.

##### **4.1.7.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi**

Çizelge 77. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=114)	69	40	5
Kardiyolojik Tutulum Var (n=4)	3	1	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 69)}{(3 * 5)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 1,80 \quad \%95CI : 0,08 - 39,5 \quad p : 0,71$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(40 * 0)}{(1 * 5)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 2,45 \quad \%95CI : 0,09 - 68 \quad p : 0,60$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(69 * 1)}{(3 * 40)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 0,57 \quad \%95CI : 0,506 - 5,71 \quad p : 0,64$$

Çizelge 78. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=114)	50	178
Kardiyolojik Tutulum Var (n=4)	1	7

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(178 * 1)}{(7 * 50)}$$

$$OR \text{ Allelik} = 0,50 \quad \%95CI : 0,06 - 4,23 \quad p : 0,53$$

#### 4.1.7.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Çizelge 79. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=129)	69	40	5
Kardiyolojik Tutulum Var (n=9)	3	1	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 69)}{(3 * 5)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 1,80 \quad \%95CI : 0,08 - 39,5 \quad p : 0,71$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(40 * 0)}{(1 * 5)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 2,45 \quad \%95CI : 0,09 - 68 \quad p : 0,60$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(69 * 1)}{(3 * 40)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 0,57 \quad \%95CI : 0,506 - 5,71 \quad p : 0,64$$

Çizelge 80. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Kardiyolojik Tutulum Yok (n=129)	50	178
Kardiyolojik Tutulum Var (n=4)	1	7

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(178*1)}{(7*50)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,50 \quad \%95\text{CI} : 0,06 - 4,23 \quad p : 0,53$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda incelendi. G allelinin minör T alleleline değişimini hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değeri ve / veya %95 güven aralığına bakıldığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde psoriasisli hasta grubunda bulunan bireylerin yaş aralığının kardiyovasküler hastalık riski için düşük olması ve kardiyolojik tutulumu olan olgularda minor allel durumunda bulunan T allelinin heterozigot formda bulunması istatistiksel sapmaların yüksek olmasına neden olmuştur.

#### **4.1.8. Hedef gen bölgelerinin obezite ile ilişkisi**

##### **4.1.8.1 ApoE gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi**

ApoE polimorfizmleri lipid metabolizmasına etki ettiği için obezite ile ilişkili bir gen bölgesi olup, ApoE polimorfizmlerinin obeziteyle ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak kabul edilirken, ApoE2 ve ApoE4 varyant allel olarak değerlendirildi. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal genotip olarak kabul edildi. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi kontrol grubu için Çizelge 81 ve Çizelge 82’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 83 ve Çizelge 84’de gösterildi.



## 4.1.8.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 81. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı obezite riski gelişimi

GENOTİP	OBEZİTE		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	BKI≥25 (n=49)	BKI<25 (n=72)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	0	1,60	0,03	82	0,81
E2/E4	1	0	4,82	0,19	121	0,34
E2/E3	8	7	1,85	0,61	5,55	0,27
E4/E4	0	0	1,60	0,03	82	0,81
E3/E4	6	10	0,97	0,32	2,91	0,95
E3/E3	34	55				

Çizelge 82. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı obezite riski gelişimi

ALLELLER	OBEZİTE	
	BKI≥25	BKI<25
ApoE2	9	7
ApoE3	82	127
ApoE4	7	10

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(9 * 127)}{(82 * 7)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 1,99 \quad \%95CI : 0,71 - 5,55 \quad p : 0,19$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(9 * 10)}{(7 * 7)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 1,84 \quad \%95CI : 0,46 - 7,31 \quad p : 0,39$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(7 * 127)}{(82 * 10)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 1,08 \quad \%95CI : 0,39 - 2,96 \quad p : 0,87$$

## 4.1.8.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 83. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı obezite riski gelişimi

GENOTİP	OBEZİTE		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	BKI≥25 (n=82)	BKI<25 (n=38)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	2	0	2,57	0,12	55	0,55
E2/E4	3	0	3,59	0,18	71	0,40
E2/E3	14	3	2,37	0,63	8,93	0,20
E4/E4	0	0	0,51	0,0099	26	0,74
E3/E4	6	6	0,51	0,15	1,72	0,27
E3/E3	57	29				

Çizelge 84. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı obezite riski gelişimi

ALLELLER	OBEZİTE	
	BKI≥25	BKI<25
ApoE2	21	3
ApoE3	134	67
ApoE4	9	6

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(21 * 67)}{(134 * 3)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 3,5 \quad \%95CI : 1,0 - 12 \quad p : 0,048$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(21 * 6)}{(9 * 3)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 4,66 \quad \%95CI : 0,95 - 22 \quad p : 0,0577$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE3 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(9 * 6)}{(134 * 67)} =$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,75 \quad \%95CI : 0,26 - 2,19 \quad p : 0,60$$

Kontrol grubunda bulunan bireylerde ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilemedi.

Psoriasisli olgularda ise ApoE2 allel taşıyıcıları obezite için ApoE3 allel taşıyıcılarına göre 3,5 kat [%95 CI: 1,0- 12; p:0,048] artmış risk taşır. ApoE2 allel taşıyıcıları ApoE4 allel taşıyıcılarına göre obezite için istatistiksel olarak anlamlılık sınırlarında artmış risk taşırlar [O.R: 4,66; %95 CI: 0,95- 22; p:0,0577]. Psoriasisli bir olgunun sahip olduğu variant genotiplerin yabancı genotip olan ApoE3/E3 genotipinde ki bireye göre karşılaştırıldığında obezite için istatistiksel olarak risk artışı yoktur.

#### 4.1.8.2 FTO gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan obezitenin FTO rs9939609 polimorfizmi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FTO gen bölgesi için minör allel durumundaki“A”, risk alleli olarak kabul edildi. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip ve allel profiline bağlı obezite ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 85 ve Çizelge 86’da; psoriasis grubu için ise Çizelge 87 ve Çizelge 88’de gösterildi.

##### 4.1.8.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 85. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı obezite riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	TT	AT	AA
Obezite Yok BKI<25 (n=68)	25	33	10
Obezite Var BKI≥25 (n=49)	16	21	12

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(12 * 25)}{(16 * 10)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 1,87 \quad \%95CI : 0,65 - 5,34 \quad p : 0,24$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(33 * 12)}{(21 * 10)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 1,89 \quad \%95CI : 0,69 - 5,14 \quad p : 0,21$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(25 * 21)}{(16 * 33)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 0,99 \quad \%95CI : 0,43 - 2,28 \quad p : 0,98$$

Çizelge 86. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı obezite riski gelişimi

<b>KLİNİK TABLO</b>	<b>ALLELLER</b>	
	A Alleli	T Alleli
Obezite Yok BKI<25 (n=68)	53	83
Obezite Var BKI≥25 (n=49)	53	45

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(83 * 45)}{(53 * 53)}$$

$$\text{OR Allelik} = 1,33 \quad \%95\text{CI} : 0,79 - 2,25 \quad p : 0,28$$

#### 4.1.8.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 87. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı obezite riski gelişimi

<b>- KLİNİK TABLO</b>	<b>GENOTİP</b>		
	TT	AT	AA
Obezite Yok BKI<25 (n=38)	18	17	3
Obezite Var BKI≥25 (n=79)	25	28	26

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(26 * 18)}{(25 * 3)}$$

$$\text{OR}_{AA\text{vs}TT} = 6,24 \quad \%95\text{CI} : 1,63 - 23 \quad p : 0,20074$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(17 * 26)}{(28 * 3)}$$

$$\text{OR}_{AA\text{vs}TA} = 5,26 \quad \%95\text{CI} : 1,37 - 20 \quad p : 0,015$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(18 * 28)}{(25 * 17)}$$

$$\text{OR}_{TA\text{vs}TT} = 1,19 \quad \%95\text{CI} : 0,50 - 2,78 \quad p : 0,70$$

Çizelge 88. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı obezite riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Obezite Yok BKI<25 (n=38)	23	53
Obezite Var BKI≥25 (n=79)	80	78

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(53 * 80)}{(78 * 23)}$$

$$\text{OR Allelik} = 2,36 \quad \%95\text{CI} : 1,32 - 4,22 \quad p : 0,0037$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profilinin obeziteyle ilişkisi incelendiğinde, kontrol grubunda p ve / veya %95 güven aralığı değerlerinden elde edilen sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı anlaşılmaktadır. Psoriasisli olgular da ise T allelinin risk alleli olan A'ya dönüşümünün obezite riskini 2,36 kat arttırdığı bulunmuştur [OR:2,36, % 95 CI: 1,32-4,22; p: 0,0037]. Psoriasisli olgularda mutant genotipteki bireyler heterozigot genotipteki bireylerle karşılaştırıldığında obezite için 5,26 kat artmış risk taşırlar [OR:5,26; % 95 CI: 1,37-20, p:0,015].

Bununla birlikte, psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabancı genotipe sahip olan bireylere göre obezite açısından 6,24 kat daha fazla risk taşırlar; fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamsızdır [OR:6,24; % 95 CI: 1,63-23, p:0,20]. Psoriasisli olgularda heterozigot genotipteki bireyleri obezite riski açısından homozigot yabancı genotipli bireylerle karşılaştırdığımızda da p değeri ve %95 güven aralığın istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir. FTO varyasyonuna bağlı olarak psoriasisli olgularda ortaya çıkan ilişkinin istatistiksel açıdan kuvvetlendirilmesi gerekmektedir.

#### **4.1.8.3 FABP2 gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi**

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan obezitenin FABP2 rs1799883 polimorfizmi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FABP2 gen bölgesi için minör allel durumundaki "G", risk alleli olarak kabul edilmiştir. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profilinin obezite ile ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 89 ve Çizelge 90'da; psoriasis grubu için ise Çizelge 91 ve Çizelge 92'de gösterilmiştir.

## 4.1.8.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 89. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	AA	AG	GG
Obezite Yok BKI<25 (n=68)	4	24	40
Obezite Var BKI≥25 (n=49)	5	19	25

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A2)}{(B0 * A0)} = \frac{(25 * 40)}{(5 * 4)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 0,5 \quad \%95CI : 0,12 - 2,04 \quad p : 0,33$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B0 * A1)}{(B1 * A0)} = \frac{(4 * 24)}{(5 * 19)}$$

$$OR_{AA \text{ vs } GA} = 1,57 \quad \%95CI : 0,37 - 6,7 \quad p : 0,54$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A2)}{(B1 * A1)} = \frac{(25 * 40)}{(19 * 24)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AG} = 0,78 \quad \%95CI : 0,36 - 1,72 \quad p : 0,55$$

Çizelge 90. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A alleli	G alleli
Obezite Yok BKI<25 (n=68)	32	104
Obezite Var BKI≥25 (n=49)	29	69

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(32 * 69)}{(29 * 104)}$$

$$OR_{\text{Allelik}} = 0,73 \quad \%95CI : 0,41 - 1,32 \quad p : 0,30$$

## 4.1.8.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 91. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	AA	AG	GG
Obezite Yok BKI<25 (n=38)	6	14	18
Obezite Var BKI≥25 (n=78)	8	31	39

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(39 * 6)}{(8 * 18)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 1,62 \quad \%95CI : 0,49 - 5,37 \quad p : 0,43$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(14 * 39)}{(31 * 18)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AG} = 0,97 \quad \%95CI : 0,42 - 2,27 \quad p : 0,95$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(6 * 31)}{(8 * 14)}$$

$$OR_{AG \text{ vs } AA} = 1,66 \quad \%95CI : 0,48 - 5,69 \quad p : 0,41$$

Çizelge 92. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	G Alleli
Obezite Yok BKI<25 (n=38)	26	50
Obezite Var BKI≥25 (n=78)	47	109

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(26 * 109)}{(47 * 50)}$$

$$OR_{Allelik} = 1,20 \quad \%95CI : 0,67 - 2,16 \quad p : 0,53$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı obezite riski gelişimi incelendiğinde hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlara göre ilgili polimorfizm obezite için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildir.

#### 4.1.8.4 STAT4 gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan obezitenin STAT4 rs7574865 polimorfizmi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. Psoriasis ve kontrol grubu bireylerine ait genotip ve allel frekanslarının obezite ile ilişkisi aşağıda ki çizelgelerde gösterilmiştir.

##### 4.1.8.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 93. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Obezite Yok BKI<25 (n=63)	40	22	1
Obezite Var BKI≥25 (n=46)	28	15	3

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(3 * 40)}{(28 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 4,29 \quad \%95CI : 0,42 - 43 \quad p : 0,22$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(22 * 3)}{(15 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 4,40 \quad \%95CI : 0,42 - 246 \quad p : 0,22$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(40 * 15)}{(28 * 22)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 0,97 \quad \%95CI : 0,43 - 2,20 \quad p : 0,95$$

Çizelge 94. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Obezite Yok BKI<25 (n=63)	24	102
Obezite Var BKI≥25 (n=46)	21	71

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(24 * 71)}{(21 * 102)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,80 \quad \%95CI : 0,41 - 1,54 \quad p : 0,50$$



## 4.1.8.3.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile obezite ilişkisi

Çizelge 95. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Obezite Yok BKI<25 (n=37)	28	8	1
Obezite Var BKI≥25 (n=79)	53	26	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 28)}{(53 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 0,17 \quad \%95CI : 0,007 - 4,5 \quad p : 0,30$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(8 * 0)}{(26 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 0,11 \quad \%95CI : 0,004 - 2,87 \quad p : 0,18$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(28 * 26)}{(53 * 8)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 1,72 \quad \%95CI : 0,68 - 4,28 \quad p : 0,24$$

Çizelge 96. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline obezite risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Obezite Yok (BKI<25)	10	64
Obezite Var BKI≥25	26	132

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(64 * 26)}{(132 * 10)}$$

$$OR_{Allelik} = 1,26 \quad \%95CI : 0,57 - 2,77 \quad p : 0,56$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı obezite riski gelişimi kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda incelendi. G allelinin minör T alleleline değişiminin hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değeri ve / veya %95 güven aralığına bakıldığı zaman elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi

#### 4.1.9.Hedef gen bölgelerinin diyabet ile ilişkisi

##### 4.1.9.1 ApoE gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi

ApoE polimorfizmlerinin diyabet ile ilişkisinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak kabul edilirken, ApoE2 ve ApoE4 varyant allel olarak değerlendirildi. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal genotip olarak kabul edildi. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı diyabet riski gelişimi kontrol grubu için Çizelge 97 ve Çizelge 98’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 99 ve Çizelge 100’de gösterildi.

##### 4.1.9.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 97. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet riski gelişimi

GENOTİP	Diyabet		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var (n=2)	Yok (n=121)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	0	35,4	0,57	2171	0.09
E2/E4	0	1	11.8	0.38	367	0.16
E2/E3	0	15	1.14	0,05	24	0,93
E4/E4	0	0	35,4	0,57	2171	0.09
E3/E4	0	17	1.01	0.05	22	0.99
E3/E3	2	88				

Çizelge 98. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profiline bağlı diyabet riski gelişimi

ALLELLER	DİYABET	
	var	yok
ApoE2	0	16
ApoE3	4	208
ApoE4	0	18

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3}^1 = \frac{(0 * 208)}{(4 * 18)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 1,25 \quad \%95CI : 0,06 - 24 \quad p : 0,88$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(0 * 208)}{(4 * 16)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 1,4 \quad \%95CI : 0,07 - 27 \quad p : 0,82$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(0*16)}{(0*18)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 1,12 \quad \%95CI : 0,02 - 59 \quad p : 0,95$$

#### 4.1.9.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 99. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı diyabet riski gelişimi

GENOTİP	Diyabet		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var (n=26)	Yok (n=107)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	1	1,32	0,05	33	0,86
E2/E4	0	1	0,79	0,04	17	0,88
E2/E3	6	15	1,62	0,55	4,73	0,37
E4/E4	0	0	3,97	0,08	206	0,49
E3/E4	1	13	0,31	0,04	2,53	0,27
E3/E3	19	77				

Çizelge 100. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı diyabet riski gelişimi

ALLELLER	var	Diyabet yok
ApoE2	6	19
ApoE3	45	182
ApoE4	1	15

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(6 * 182)}{(45 * 19)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 1,28 \quad \%95CI : 0,48 - 3,38 \quad p : 0,62$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(6 * 15)}{(1 * 19)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 4,73 \quad \%95CI : 0,51 - 43 \quad p : 0,17$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı}_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(1 * 182)}{(45 * 15)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,27 \quad \%95CI : 0,03 - 2,09 \quad p : 0,21$$

ApoE3 geninde meydana gelen varyasyonların değerlendirilmesinde tüm odds ratio hesaplamasıyla yapılan istatistiksel analizler ApoE3 alleli ve ApoE3/E3 genotipine karşı yapılmıştır. Kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda C130R ve R176C polimorfizimleri ile diyabet arasında p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

#### 4.1.9.2 FTO gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan diyaetin FTO rs9939609 polimorfizmin ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FTO gen bölgesi için minör allel “A” risk alleli olarak kabul edildi. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profiline bağlı hipertansiyon ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 101 ve Çizelge 102’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 103 ve Çizelge 104’de gösterildi.

##### 4.1.9.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 101. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	TT	AT	AA
Diyabet Yok (n=121)	42	54	25
Diyabet Var (n=2)	1	1	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 42)}{(1 * 25)}$$

$$OR_{A\text{vs}TT} = 0,55 \quad \%95CI : 0,02 - 14 \quad p : 0,72$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(54 * 0)}{(1 * 25)}$$

$$OR_{A\text{vs}TA} = 0,71 \quad \%95CI : 0,02 - 1,8 \quad p : 0,83$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(42 * 1)}{(1 * 54)}$$

$$OR_{T\text{vs}TT} = 0,77 \quad \%95CI : 0,04 - 12 \quad p : 0,86$$

Çizelge 102. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı diyabet riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Diyabet Yok	104	138
Diyabet Var	3	1

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(138 * 1)}{(3 * 104)}$$

$$OR_{\text{Allelik}} = 0,25 \quad \%95CI : 0,02 - 2,45 \quad p : 0,23$$

#### 4.1.9.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 103. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizmi (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	TT	AT	AA
Diyabet Yok (n=111)	44	45	22
Diyabet Var (n=27)	6	9	12

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(12 * 44)}{(6 * 22)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 4 \quad \%95CI : 1,32 - 12 \quad p : 0,014$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(45 * 12)}{(9 * 22)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 2,72 \quad \%95CI : 0,99 - 7,43 \quad p : 0,05$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(44 * 9)}{(6 * 45)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 1,47 \quad \%95CI : 0,48 - 4,46 \quad p : 0,05$$

Çizelge 104. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizmi (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı diyabet riski gelişimi

<b>KLİNİK TABLO</b>	<b>ALLELLER</b>	
	A Alleli	T Alleli
Diyabet Yok	33	89
Diyabet Var	21	33

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(33 * 33)}{(21 * 89)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,72 \quad \%95\text{CI} : 0,87 - 3,38 \quad p : 0,12$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) sonucu oluşan FTO genotip ve allel profiliyle diyabet ilişkisi incelenmiştir. Kontrol grubunda p değeri ve/veya %95 güven aralığı sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Psoriasisli olgular değerlendirildiğinde ise, araştırmamızda T allelinin risk alleli olan A dönüşümünün diyabet riskini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 1,72 kat arttırdığı bulunmuştur [OR:1,72, % 95 CI: 0,87-3,38, p<0,12] Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabanıl genotipe sahip olan bireylere göre diyabet açısından 4 kat daha fazla risk taşırlar [OR:4, % 95 CI:1,32-12, p:0,014]. Psoriasisli olgularda heterozigotların odds oranlarının karşılaştırılmasında FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm sonucu oluşan heterozigot genotip diyabet riskini 1,47 kat [%95 CI: 0,48 4,46 p : 0,05] daha yüksek iken; mutant genotipteki bireyin diyabet riski de heterozigotlara göre 2.72 kat daha fazladır[O.R:2,72; %95CI:0,99-7,43, p:0,05].

#### **4.1.9.3 FABP2 gen polimorfizminin diyabet ile ilişkisi**

FABP2 rs1799883 polimorfizminin ile diyabet ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FABP2 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profilinin diyabet ile ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 105 ve Çizelge 106’da; psoriasis grubu için ise Çizelge 107 ve Çizelge 108’de gösterilmiştir.

## 4.1.9.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 105. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	AA	AG	GG
Diyabet Yok (n=123)	9	44	70
Diyabet Var (n=2)	0	1	1

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(1 * 9)}{(0 * 70)}$$

$$OR_{GGvsAA} = 0,40 \quad \%95CI : 0,015 - 10 \quad p : 0,58$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(44 * 1)}{(1 * 70)}$$

$$OR_{AGvsAA} = 0,64 \quad \%95CI : 0,02 - 16 \quad p : 0,79$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(9 * 1)}{(0 * 44)}$$

$$OR_{GGvsAG} = 0,62 \quad \%95CI : 0,04 - 10 \quad p : 0,74$$

Çizelge 106. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A alleli	G alleli
Diyabet Yok	62	184
Diyabet Var	1	3

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(3 * 184)}{(1 * 62)}$$

$$OR_{Allelik} = 1,01 \quad \%95CI : 0,10 - 9,89 \quad p : 0,99$$

## 4.1.9.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 107. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİPLER		
	AA	AG	GG
Diyabet Yok (n=109)	14	42	53
Diyabet Var (n=27)	4	13	10

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(10 * 14)}{(4 * 53)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AA} = 0,66 \quad \%95CI : 0,77 - 2,42 \quad p : 0,53$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(42 * 10)}{(13 * 53)}$$

$$OR_{GG \text{ vs } AG} = 0,60 \quad \%95CI : 0,24 - 1,52 \quad p : 0,29$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(14 * 13)}{(4 * 42)}$$

$$OR_{AG \text{ vs } AA} = 1,08 \quad \%95CI : 0,30 - 3,87 \quad p : 0,90$$

Çizelge 108. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A alleli	G alleli
Diyabet Yok	70	148
Diyabet Var	21	33

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(70 * 33)}{(21 * 148)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,74 \quad \%95CI : 0,40 - 1,37 \quad p : 0,3456$$



FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı diyabet riski gelişimi incelendiğinde hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığı zaman, elde edilen sonuçlara göre ilgili polimorfizmi diyabet için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildir

#### 4.1.9.4 STAT4 Gen Polimorfizminin diyabet ile ilişkisi

STAT4 rs7574865 polimorfizminin ile diyabet ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 genotip ve allel profiline bağlı diyabet riski kontrol grubu için Çizelge 109 ve Çizelge 110’da; psoriasis grubu için ise Çizelge 111 ve Çizelge 112’de gösterilmiştir.

##### 4.1.9.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 109. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTIP		
	GG	GT	TT
Diyabet Yok (n=116)	70	41	5
Diyabet Var (n=2)	2	0	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 70)}{(2 * 5)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 1,73 \quad \%95CI : 0,06 - 43 \quad p : 0,73$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(13 * 1)}{(28 * 0)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 1,42 \quad \%95CI : 0,05 - 37 \quad p : 0,83$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(35 * 28)}{(61 * 13)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 1,23 \quad \%95CI : 0,56 - 2,69 \quad p : 0,59$$

Çizelge 110. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Diyabet Yok	181	51
Diyabet Var	0	4

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1)}{(2B0 + B1)} \frac{(B1 + 2B2)}{(A1 + 2A2)} = \frac{(111 * 27)}{(43 * 95)}$$

$$OR_{Allelik} = 0,73 \quad \%95CI : 0,42 - 1,27 \quad p : 0,27$$

## 4.1.9.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile diyabet ilişkisi

Çizelge 111. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP		
	GG	GT	TT
Diyabet Yok (n=111)	75	35	1
Diyabet Var (n=27)	21	6	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 75)}{(21 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GG} = 1,17 \quad \%95CI : 0,04 - 29 \quad p : 0,92$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(0 * 35)}{(6 * 1)}$$

$$OR_{TT \text{ vs } GT} = 1,82 \quad \%95CI : 0,06 - 49 \quad p : 0,72$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(75 * 6)}{(21 * 35)}$$

$$OR_{GT \text{ vs } GG} = 0,61 \quad \%95CI : 0,22 - 1,65 \quad p : 0,33$$

Çizelge 112. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Diyabet Yok	37	185
Diyabet Var	6	48

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(185 * 6)}{(48 * 37)}$$

$$OR_{Allelik} = 1,6 \quad \%95CI : 0,63 - 4,01 \quad p : 0,31$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı hipertansiyon tip-II diyabet riski gelişimi kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda incelendi. Elde edilen sonuçlar hem kontrol grubu hem de psoriasisli olgularda değerlendirildiğinde p değeri ve / veya %95 güven aralığına bakıldığı zaman STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865), diyabet için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildi.

#### **4.1.10.Hedef gen bölgelerinin metabolik sendrom ile ilişkisi**

##### **4.1.10.1 ApoE gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi**

ApoE polimorfizimlerinin metabolik sendrom ile arasındaki ilişkinin araştırılmasında ApoE3 alleli normal allel olarak kabul edilirken, ApoE2 ve ApoE4 varyant allel olarak değerlendirildi. ApoE genotiplerinin karşılaştırılmalarında ise ApoE3/E3 genotipi homozigot normal genotip olarak kabul edildi. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı metabolik sendrom gelişimi kontrol grubu için Çizelge 113 ve Çizelge 113’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 113 ve Çizelge 116’da gösterildi.

##### **4.1.10.1.1 Kontrol grubunda ApoE gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi**

Kontrol grubunda bulunan bireyler çalışmaya alınırken ailesinde ve kendisinde psoriasis olmaması birincil şart iken, metabolik sendrom riski altında bulunmaması ise ikincil şart olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla kontrol grubunda ki bireylerde hipertansiyon, diyabet, obezite gibi minör metabolik rahatsızlıklar olsa da metabolik sendrom tanımlı birey kontrol grubunda bulunmamaktadır.

Çizelge 112. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

<b>GENOTİP</b>	<b>Metabolik Send.</b>		<b>O.R.</b>	<b>% 95 CI</b>		<b>p-değeri</b>
	<b>Var (n=0)</b>	<b>Yok (n=33)</b>		<b>En düşük</b>	<b>En yüksek</b>	
E2/E2	0	0	0.005	0,00	0,67	0.0340
E2/E4	0	1	0.02	0,0002	1,15	0.058
E2/E3	0	15	0.17	0.003	8,95	0.38
E4/E4	0	0	0.005	0,00	0,67	0.0340
E3/E4	0	17	0.19	0.0037		0.415
E3/E3	0	90				

Çizelge 113. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

ALLELLER	Metabolik Sendrom	
	var	yok
ApoE2	16	0
ApoE3	212	0
ApoE4	18	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE2 \text{ vs } ApoE3 = \frac{(16 * 0)}{(212 * 0)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 0,08 \quad \%95CI : 0,0015 - 4,04 \quad p : 0,21$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE2 \text{ vs } ApoE4 = \frac{(16 * 0)}{(18 * 0)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 0,89 \quad \%95CI : 0,02 - 47 \quad p : 0,95$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı } ApoE4 \text{ vs } ApoE3 = \frac{(18 * 0)}{(212 * 0)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,09 \quad \%95CI : 0,0017 - 4,51 \quad p : 0,23$$

Metabolik sendromlu kontrol grubu oluşturulmadığı için, odds ratio hesaplamasının temel prensibi olan gruplar oranı sonucu çok düşük çıkmış, buna bağlı olarak da istatistiksel verilerin analiz sonuçlarında hatalar ortaya çıkmıştır.

#### 4.1.10.1.2 Psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 114. . Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

GENOTİP	Metabolik Send		O.R.	% 95 CI		p-değeri
	Var (n=33)	Yok (n=28)		En düşük	En yüksek	
E2/E2	0	1	1.03	0.04	26	0.99
E2/E4	0	2	0.62	0.03	13	0.76
E2/E3	7	14	1,57	0.56	4.35	0,39
E4/E4	0	0	3.09	0,06	159	0.575
E3/E4	3	11	0.85	0.22	3.33	0,82
E3/E3	23	72				

Çizelge 115. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

Alleller	Metabolik Sendrom	
	var	yok
ApoE2	7	18
ApoE3	56	169
ApoE4	3	13

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(7 * 169)}{(56 * 18)} =$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE3} = 1.17 \quad \%95CI : 0,47 - 2,95 \quad p : 0,73$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = \frac{(7 * 13)}{(3 * 18)}$$

$$OR_{ApoE2 \text{ vs } ApoE4} = 1,69 \quad \%95CI : 0,36 - 7,78 \quad p : 0,50$$

$$\text{Homozigotların Odds Oranı }_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = \frac{(3 * 169)}{(56 * 13)}$$

$$OR_{ApoE4 \text{ vs } ApoE3} = 0,7 \quad \%95CI : 0,19 - 2,53 \quad p : 0,58$$

ApoE3 geninde meydana gelen varyasyonların değerlendirilmesinde tüm istatistiksel analizler odds ratio hesaplaması ApoE3 alleleline karşı yapıldı. Kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilemedi.

#### 4.1.10.2 FTO gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi

##### 4.1.10.2.1 Kontrol grubunda FTO gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 116. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	TT	AT	AA
Metabolik Sendrom Yok (n=121)	43	55	25
Metabolik Sendrom Var (n=0)	0	0	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 43)}{(0 * 25)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 1,70 \quad \%95CI : 0,03 - 88 \quad p : 0,79$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(55 * 0)}{(0 * 25)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 2,18 \quad \%95CI : 0,04 - 112 \quad p : 0,70$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(43 * 0)}{(0 * 55)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 1,70 \quad \%95CI : 0,03 - 88 \quad p : 0,79$$

Çizelge 117. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Metabolik Sendrom Yok	105	141
Metabolik Sendrom Var	0	0

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(141 * 0)}{(0 * 43)}$$

$$OR_{Allelik} = 3,25 \quad \%95CI : 0,06 - 166 \quad p : 0,56$$

#### 4.1.10.2.2 Psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 118. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	TT	AT	AA
Metabolik Sendrom Yok (n=104)	40	44	20
Metabolik Sendrom Var (n=34)	10	10	14

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(14 * 40)}{(10 * 20)}$$

$$OR_{AAvsTT} = 2,8 \quad \%95CI : 1,06 - 7,4 \quad p : 0,038$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(44 * 14)}{(10 * 20)}$$

$$OR_{AAvsTA} = 3,08 \quad \%95CI : 1,17 - 8,11 \quad p : 0,02$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(40 * 10)}{(10 * 44)}$$

$$OR_{TAvsTT} = 0,91 \dots \%95CI : 0,34 - 2,41 \quad p : 0,85$$

Çizelge 119. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	T Alleli
Metabolik Sendrom Yok	84	134
Metabolik Sendrom Var	38	30

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(134 * 38)}{(30 * 84)}$$

$$OR \text{ Allelik} = 2,02 \quad \%95CI : 0,16 - 3,50 \quad p : 0,0123$$

FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip ve allel profile ile metabolik sendrom ile ilişkisi araştırıldı. Kontrol grubundan elde edilen sonuçlar p değeri ve %95 güven aralığına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Psoriasisli olgular değerlendirildiğinde ise araştırmamızda T allelinin risk alleli olan A dönüşümünün metabolik sendrom riskini 2,02 kat arttırdığı bulunmuştur [OR:2,02 % 95 CI: 1,16-3,50, p:0,00123]). Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabanıl genotipe sahip olan bireylere göre metabolik sendrom açısından 2,8 kat daha fazla risk taşırlar [OR:2,80; % 95 CI:1,06-74, p:0,038]. Psoriasisli olgularda TA genotipine sahip bireyler yabanıl genotipe sahip olan bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadı. Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireylerde ise heterozigot genotype sahip olan bireylere göre 3,08 kat daha fazla metabolik sendrom riski altındadır [OR:3,08; % 95 CI:1,17-8,11; p:0,02].

#### 4.1.10.3 FABP2 gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi

Psoriasisli olgularda sık rastlanan bir komorbidite olan metabolik sendromun FABP2 rs1799883 polimorfizmin ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, FABP2 gen bölgesi için minör allel “G” risk alleli olarak kabul edilmiştir. genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profilinin metabolik sendrom ile ilişkisi kontrol grubu için Çizelge 121 ve Çizelge 122’de; psoriasis grubu için ise Çizelge 123 ve Çizelge 124’de gösterilmiştir.

##### 4.1.10.3.1 Kontrol grubunda FABP2 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 120. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	AA	AG	GG
Metabolik Sendrom Yok (n=123)	9	44	70
Metabolik Sendrom Var (n=0)	0	0	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 9)}{(10 * 70)}$$

$$OR_{GGvsAA} = 0,13 \quad \%95CI : 0,0025 - 7,19 \quad p : 0,32$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(9 * 0)}{(0 * 70)}$$

$$OR_{AGvsAA} = 0,21 \quad \%95CI : 0,0040 - 11 \quad p : 0,44$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(9 * 0)}{(0 * 44)}$$

$$OR_{GGvsAG} = 0,63 \quad \%95CI : 0,012 - 32 \quad p : 0,82$$

Çizelge 121 Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	G Alleli
Metabolik Sendrom Yok	62	184
Metabolik Sendrom Var	0	0



$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1)(B1 + 2B2)}{(2B0 + B1)(A1 + 2A2)} = \frac{(62 * 0)}{(0 * 184)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,34 \quad \%95\text{CI} : 0,0067 - 17 \quad p : 0,59$$

#### 4.1.10.3.2 Psoriasisli olgularda FABP2 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 122. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	AA	AG	GG
Metabolik Sendrom Yok (n=102)	14	38	50
Metabolik Sendrom Var (n=34)	4	17	13

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(13 * 14)}{(4 * 50)}$$

$$\text{OR}_{GG\text{vs}AA} = 0,91 \quad \%95\text{CI} : 0,25 - 3,23 \quad p : 0,88$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(38 * 13)}{(17 * 50)}$$

$$\text{OR}_{AG\text{vs}AA} = 1,57 \quad \%95\text{CI} : 0,45 - 5,46 \quad p : 0,48$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(14 * 17)}{(4 * 38)}$$

$$\text{OR}_{GG\text{vs}AG} = 0,58 \quad \%95\text{CI} : 0,25 - 1,34 \quad p : 0,20$$

Çizelge 123. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	A Alleli	G Alleli
Metabolik Sendrom Yok	66	138
Metabolik Sendrom Var	25	43

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(66 * 43)}{(25 * 138)}$$

$$\text{OR Allelik} = 0,82 \quad \%95\text{CI} : 0,46 - 1,46 \quad p : 0,50$$

FABP2 genindeki T55A polimorfizmi ile oluşan genotip ve allel profillerine bağlı obezite riski gelişimi incelendiğinde elde edilen sonuçlara göre söz konusu polimorfizm metabolik sendrom için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildir.

#### 4.1.10.4 STAT4 gen polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisi

STAT4 rs7574865 polimorfizminin ile metabolik sendrom ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda, STAT4 gen bölgesi için minör allel durumundaki “G”, risk alleli olarak kabul edilmiştir. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı metabolik sendrom riski kontrol grubu için Çizelge 125 ve Çizelge 126’da; psoriasis grubu için ise Çizelge 127 ve Çizelge 128’de gösterilmiştir.

##### 4.1.10.4.1 Kontrol grubunda STAT4 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 124. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	GG	GT	TT
Metabolik Sendrom Yok (n=118)	72	41	5
Metabolik Sendrom Var (n=0)	0	0	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 72)}{(0 * 5)}$$

$$\text{OR}_{TT \text{ vs } GG} = 13,18 \quad \%95\text{CI} : 0,24 - 730 \quad p : 0,21$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(41 * 0)}{(0 * 5)}$$

$$\text{OR}_{TT \text{ vs } GT} = 7,55 \quad \%95\text{CI} : 0,14 - 420 \quad p : 0,32$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(72 * 0)}{(0 * 41)}$$

$$\text{OR}_{GT \text{ vs } GG} = 1,74 \quad \%95\text{CI} : 0,034 - 89 \quad p : 0,78$$

Çizelge 125. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	ALLELLER	
	T Alleli	G Alleli
Metabolik Sendrom Yok	51	185
Metabolik Sendrom Var	0	0

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(185 * 0)}{(0 * 51)}$$

$$\text{OR Allelik} = 3,6 \quad \%95CI : 0,07 - 1183 \quad p : 0,52$$

#### 4.1.10.4.2 Psoriasisli olgularda STAT4 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisi

Çizelge 126. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

KLİNİK TABLO	GENOTİP-		
	GG	GT	TT
Metabolik Sendrom Yok (n=104)	73	30	1
Metabolik Sendrom Var (n=34)	23	11	0

$$\text{Homozigotların Odds Oranı} = \frac{(B2 * A0)}{(B0 * A2)} = \frac{(0 * 73)}{(23 * 1)}$$

$$\text{OR}_{TT \text{ vs } GG} = 1,04 \quad \%95CI : 0,04 - 26 \quad p : 0,98$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A1 * B2)}{(B1 * A2)} = \frac{(30 * 0)}{(11 * 1)}$$

$$\text{OR}_{TT \text{ vs } GT} = 0,88 \quad \%95CI : 0,03 - 23 \quad p : 0,94$$

$$\text{Heterozigotların Odds Oranı} = \frac{(A0 * B1)}{(B0 * A1)} = \frac{(73 * 11)}{(23 * 30)}$$

$$\text{OR}_{GT \text{ vs } GG} = 1,16 \quad \%95CI : 0,50 - 2,68 \quad p : 0,72$$

Çizelge 127. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi

<b>KLİNİK TABLO</b>	<b>ALLELLER</b>	
	T Alleli	G Alleli
Metabolik Sendrom Yok	32	176
Metabolik Sendrom Var	11	57

$$\text{Allellerin Odds Oranı} = \frac{(2A0 + A1) (B1 + 2B2)}{(2B0 + B1) (A1 + 2A2)} = \frac{(176 * 11)}{(57 * 32)}$$

$$\text{OR Allelik} = 1,06 \quad \%95\text{CI} : 0,5 - 2,24 \quad p : 0,88$$

STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip ve allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda incelendi. G allelinin minör T alleleline değişimini hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda p değeri ve / veya %95 güven aralığına bakıldığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

### **4.2. Tartışma**

Araştırmamızda ilk olarak psoriasisli olgularda hem psoriasis patojenezini hem de psoriasis ile ortaya çıkan ek sistemik hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülen ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 gen bölgelerinde bulunan tek nükleotid polimorfizmleri araştırılmıştır. Psoriasis hastaları ve kontrol gruplarında bu gen bölgelerinde ki SNP görülme sıklıkları belirlenmiştir. İkinci olarak, psoriasisin başlangıç yaşı, şiddeti ve ailesel geçişi gibi alt grupları ile ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4’de bulunan tek nükleotid polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Son olarak psoriasisli olguların obezite, diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi alt gruplarında ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 gen bölgelerinde bulunan tek nükleotid polimorfizmleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Araştırmamızda ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 genleri bakımından psoriasisli olgular ve kontrol grubu içerisinde genotip ve allel frekansları Hardy-Weinberg’e uyumludur.

ApoE polimorfik bir protein olup, 3 allele sahiptir. Bu allellerden ApoE3 atasal allel iken ApoE2 ve ApoE4 varyant allellerdir. ApoE lipid metabolizmasına etki eder ve lipid metabolizmasına bağlı olarak kardiyovasküler komorbiditeleri beraberinde getirir. Ayrıca psoriasisli olgularda T lenfosit proliferasyonunu tetikleyerek psoriasis patojenezinde rol aldığı düşünülür. Imamura ve ark. (1990) jel elektroforezinde isoelektrik odaklama yöntemi ile psoriasisli bireylerde ApoE2 allel frekansının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve ApoE2 allel taşıyıcılığı psoriasis başlangıç yaşı ve şiddeti ile de ilişkili olabileceğini vurgulamıştır. Furumoto ve ark. (1997) daha büyük bir hasta grubunda (n=100) ApoE varyasyonunu analitik elektrofokus ve keçi anti-ApoE antikorları ile kaplayarak araştırmış ve ApoE2/E3 frekansının psoriasisli grupta arttığını ve buna bağlı olarak da ApoE2 allel frekansının kontrol grubuna göre artış gösterdiğini bulmuştur.

ApoE polimorfizmi ile psoriasis ilişkisinin araştırıldığı meta-analiz çalışmasında ApoE2 allelinin ApoE3+ApoE4 allellerine göre psoriasis riskini 1.47 kat (95% CI: 1.23-1.75, p <0.05) arttırdığı ve ApoE3 allelinin ise psoriasis riskini 0.71 kez (95% CI: 0.62-0.82, p <0.05) artırdığı bulunmuştur (Han ve ark., 2013).

Araştırmamızda ApoE genotip frekansı sonuçları kontrol grubunda ve psoriasisli grupta sırasıyla ApoE2 % 6.49 - % 8.28; ApoE3 % 86.25 - % 85.86; ApoE4 % 7.25 - % 5.86 olarak bulunmuştur.

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Kontrol grubunda allel frekansı sonuçları (E2/E2 % 0, E2/E3 % 12.2, E3/E3 % 73.3, E3/E4 % 13.7, E4/E4 % 0, E2/E4 % 0.7) psoriasisli grupta ise (E2/E2 % 0.69 E2/E3 % 13.8, E3/E3 % 73.8, E3/E4 % 10.3, E4/E4 % 0, E2/E4 % 1.38) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ApoE4 allel frekansı, psoriasisli olgularda ise ApoE2 allel frekansı daha sık saptanmıştır ve bu bulgu literatür bilgileri ile uyumludur. ApoE genotiplerinin dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda en sık rastlanan ApoE genotipi E3/E3'dür. ApoE3/E3 genotipini kontrol grubunda ApoE3/E4 genotipi, psoriasisli olgularda ise ApoE2/E3 genotipi izlemektedir.

Araştırmamızda, psoriasisli alt gruplandırılmadığı ailesel geçişli olgular incelendiğinde aile öyküsü pozitif olan (1. ve/veya 2. derece akrabalar) ApoE2/E3 genotipli olguların ApoE3/E3 (yabanıl allel) genotipli olgulara göre 0,06 kez daha az risk taşıdıkları bulunmuştur. Ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı kabul edilemeyeceği görülmüştür [OR:0.06, % 95CI:0.0037-1.08,p:0.0567].

Psoriasisli olgularda ApoE allel ve genotip frekansının psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi hem allel hem de genotip frekansı açısından değerlendirildiğinde; psoriasisli olgularda hastalığın başlangıç yaşı açısından ApoE allel ve genotiplerinin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olup olmadığı tespit edilememiştir.

Psoriasisli olgularda psoriasis alan şiddeti ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde orta ve şiddetli psoriasisli olguların (PASI>10) ApoE allel profili açısından hafif şiddetli psoriasisli olgulardan (PASI<10) hastalığın şiddeti açısından istatistiksel olarak artan ya da azalan bir riski bulunamamıştır. Bununla birlikte psoriasisli olgular içerisinde istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olmakla birlikte ApoE3/E4 genotipli bireyler psoriasis olduklarında bu hastalığı daha şiddetli geçirmek için 3.5 kat kadar artmış bir risk taşımaktadırlar.

ApoE3/E3 olan olgulara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı olan hastalığı 3,53 kat daha şiddetli geçirme riskini taşırlar [OR:3,52, % 95CI:0,99-12,5, p:0,05].

Elde edilen sonuçlar, Imamura ve ark. (1990) ile Furumoto ve ark. (1997)'nin yaptığı çalışmalarıyla uyumludur. Son yapılan meta-analiz çalışmasında psoriasisli olgularda ApoE3 allelinin ve ApoE3/E3 genotipinin koruyucu olduğu, ApoE2 allelinin ise psoriasis riskini arttırdığı gösterilmiştir (Han Y, 2013). Araştırmamızdan elde edilen sonuçlar ile literatür bilgileri uyumludur ve araştırma sonuçlarımız bu konuda daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir. Bununla birlikte psoriasisli alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için her bir alt gruba bulunan bireylerinin

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

sayısının arttırılması gereklidir. Psoriasisli alt gruplarda psoriasis şiddeti ve ApoE4 allel ilişkisini araştırdığımızda sonuçlarımız Coto-Segura (2010) tarafından yapılan çalışma ile uyumlu çıkmıştır.

Araştırmamızda ApoE genotip ve allel frekansına bağlı olarak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi gözlenmiştir. Diyabet ve hipertansiyon gelişimi vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ApoE allelerinde ortaya çıkan varyasyonlar lipid metabolizması bozukluklarına bağlı olarak kardiyovasküler risk ile de ilişkilidir. ApoE genotipleri orta yaşlı bireylerde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda yüksek risk faktörüdür. Ayrıca ApoE genotipleri, orta yaşlı bireylerde diyabet hastalığı, verbal hafıza, dikkat kayıpları gibi hastalıklara eğilimi arttırıcı bir faktor olarak kabul edilmektedir. (Bangen ve ark., 2013 ). Apo E2 alleli diyabet, obezite, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla ilişkilidir (Kuhel ve ark., 2013; Végh ve ark., 2012; Huang ve ark., 2011; Kalix ve ark., 2001; Kobori ve ark., 1988).

Kontrol grubunda bulunan bireylerde ApoE allel ve genotip frekansının hipertansiyon ve kalp rahatsızlığı ile ilişkisi hem allel hem de genotip frekansı açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda hipertansiyon ve kalp rahatsızlığı açısından ApoE allel ve genotiplerinin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olup olmadığı tespit edilememiştir. Kontrol grubu içerisinde hipertansiyon ve kalp rahatsızlığı şikayeti olan olgu sayısının düşük olması, hesaplanan odds değerlerinin güven aralığının yüksek sapma göstermesine neden olabilir.

Psoriasisli olgularda hipertansiyon şikâyeti ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ApoE2 allelinin ApoE3 ve ApoE4 allellere göre hipertansiyon riskini sırasıyla 2,76 (% 95 CI: 1,15-6,59 p:0,02) ve 5,63 (% 95 CI: 1,25-25 p:0,02) kat arttırdığı bulunmuştur. ApoE2/E3 genotipli bireyler ApoE3/E3 genotipine sahip psoriasisli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hipertansiyon için 3,03 kat artmış riske sahiptir (% 95 CI:1,15-7,99, p:0,025) . ApoE 112 ve 158. pozisyonlarda ortaya çıkan amin oasit değişiklikleri sonucunda, APOE2 molekülünün yapısında meydana gelen değişme lipoprotein reseptörlerine bağlanma afinitesini düşürürken, ApoE3 ve ApoE4'ün reseptör afinitesi değişmez. Bu durum lipid metabolizması üzerinden kardiyovasküler riski, mitojen aktivasyonu ve T lenfositleri aracılı psoriasis tetikleyebilir.

Psoriasisli olgularda kalp rahatsızlığı şikayeti ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirilmesinde kalp rahatsızlığı şikayeti olan olgu sayısının azlığı istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesine neden olmuştur.

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Obezite genetik ve çevresel faktörlerle gelişen mortalite ve morbiditesi yüksek bir uygarlık hastalığıdır. Obezite gelişimi yüksek kalorili diyet, yeme alışkanlıkları, kalorili içecekler, yoğun çalışma saatleri, sedanter yaşam tarzı gibi pek çok faktör ile ortaya çıkabilir. Araştırmamızda Rs429358 ve Rs7412 markırları kullanılarak artmış obezite riskinin ApoE ile ilişkisi incelendiğinde, kontrol grubundaki bireylerde ApoE genotip ve allel profiline bağlı olarak obezite riski bulunamamıştır. Kontrol grubunda bulunan bireylerde görülen obezitenin nedeni sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri ya da birbirinden bağımsız farklı gen veya genler olabilir.

Araştırmamızda, psoriasisli olgularda obezite ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ApoE2 allelinin ApoE3 ve ApoE4 allellerine göre obezite riskini sırasıyla 3,50 (% 95 CI: 1,0 - 12 p:0,048) ve 4,66 (% 95 CI: 0,95 -22 p:0,05) kat arttırdığı bulunmuştur. Bununla beraber genotip profiline bağlı olarak obezite riski değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ApoE 112 ve 158. pozisyonlarda ortaya çıkan aminoasit değişiklikleri sonucunda, lipid metabolizmasının bozulması ek sistemik hastalık olarak psoriasisli olgularda obeziteyi beraberinde getirebilir. Obezite sıklığını ve psoriasis şiddetini konu edinen pek çok araştırma olmasına rağmen, psoriasisli olgularda ApoE gen plimorfizmi ve obezite riskinin belirlenmesi üzerine yapılan ilk çalışma olması bakımından araştırmamız önemlidir.

Araştırmamızda, diyabet ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda diyabeti olan birey sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmesini engellemiştir. Psoriasisli olgularda için de diyabet ile ApoE allel ve genotip frekansları arasında istatistiksel olarak korunmuş bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Psoriasisli bireylerde metabolik sendrom sıklığı artmaktadır; fakat psoriasisli olgularda metabolik sendrom gelişimine neden olan esas gen bölgeleri bulunamamıştır. ApoE gen polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda ki çalışmada ise ApoE genotipi ile metabolik sendrom arasında korunmuş bir ilişki bulunamamıştır (Luptáková ve ark., 2013 ).

Araştırmamızda kontrol grubunda metabolik sendromlu birey olmaması nedeni ile elde edilen odds oranları toplumda metabolik sendromun ApoE genotip ve allel frekansına bağlı gelişme riskini anlamlı şekilde ortaya koymamıştır.



## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Psoriasisli olgularda metabolik sendrom ortaya çıkma riski ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ApoE gen polimorfizmi metabolik sendrom için istatistiksel açıdan bir risk faktörü değildir. Literatürde ApoE polimorfizmi ve metabolik sendrom üzerine yapılan diğer çalışmalarla sonuçlarımız uyumludur.

FTO gen ürünü N ucundan metillenmiş DNA veya RNA bazlarının metil gruplarının kaldırılmasından sorumludur. FTO geninde meydana gelen polimorfizmler, postnatal büyüme retardasyonu, mikrosephali, yüz dismorfizimi, obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi birçok farklı rahatsızlık ile ilişkilendirilmiştir. Bu tez çalışmasında FTO gen polimorfizmlerinin ile ve DNA metillenmesine bağlı ortaya çıkabilecek psoriasis ve ilişkili komorbiditeleri üzerinde durulmuştur.

Araştırmamızda FTO rs9939609 gen polimorfizmi için psoriasisli 140 olgunun 52'si homozigot normal (TT), 55'i heterozigot ve 33'ü mutant (AA) genotipte bulunmuştur. Kontrol grubunda bulunan bireylerin ise 44'ü homozigot normal (TT), 57'si heterozigot (TA) ve 29'u mutant (AA) genotiptedir. Psoriasisli olgularda allel sıklığı T atasal allel için 0,57 ve A risk alleli için 0,43 iken kontrol grubunda allel sıklığı T atasal allel ve A risk alleli için sırasıyla 0,51 ve 0,49 olarak hesaplanmıştır. Psoriasisli olguları FTO rs9939609 polimorfizmi açısından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda; homozigotların odds oranı: 0,96 (% 95 CI: 0,50-1,82), iken, heterozigotların odds oranı sırasıyla AA –TT değişimi için 1,17(% 95CI: 0,63-2.19), ve TA –TT değişimi için de 0,82 (% 95 cı: 0,47-1,40 p:0,47) olarak hesaplanmıştır. Allellerin odds oranı ise 0,95 (% 95 CI: 0,68-1,34; p:0,81) olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızın sonuçlarına göre FTO rs9939609 polimorfizmi psoriasis için bir risk faktörü değildir.

Psoriasis alt grupları içerisinde FTO rs9939609 polimorfizminin psoriasis ile ailesel geçiş, hastalığın başlangıç yaşı ve psoriasis şiddeti arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kan basıncının artması miyokard enfarktüsü tetiklemektedir. Hipertansiyon etiyolojisinde beden kitle indeksinin önemli bir rolü olduğu yapılan son çalışmalarda vurgulanmıştır (Timpson ve ark., 2009).

Araştırmamızda kontrol grubunda bulunan bireylerde FTO Rs9939609 gen bölgesi ile hipertansiyon arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın psoriasisli olgularda Rs9939609 markırı kullanılarak yapılan araştırmamızda T allelinin

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

risk alleli olan A dönüşümünün hipertansiyon riskini 2,26 kat arttırdığı bulunmuştur(OR:2,26, % 95 CI: 1,36-3,74, p:0,0015). Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabancı genotipe sahip olan bireylere göre hipertansiyon açısından 3,98 kat daha fazla risk taşırlar (OR:3,98, % 95 CI:1,54-10, p:0,043). Hipertansiyon için FTO rs9939609 gen bölgesi ile hipertansiyon arasında heterozigotların odds karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bulunamamıştır. Kontrol grubu içerisinde ortaya çıkan hipertansiyon riski FTO gen bölgesinde meydana gelen bir polimorfizme bağlı değilken; psoriasisli olgularda hipertansiyon için FTO rs9939609 polimorfizmi riski artırmaktadır. Çalışmamız psoriasisli olgularda hipertansiyon alt grubu oluşturularak yapıldığından literatüre katkıda bulunacaktır.

Araştırmamızda kontrol grubunda ve psoriasisli bireylerde FTO rs9939609 polimorfizminde hem genotip hem de allel frekans sonuçları kullanılarak kardiyovasküler tutulum ile ilişkisi değerlendirilmiş ve yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Bu durumun esas nedeni hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda kardiyovasküler şikayeti bulunan olguların sayısının az olmasıdır.

FTO mRNA anlatımı genellikle açlık/tokluk kontrol bölgelerinde gerçekleşir ve FTO'nun vücuttaki anlatımının durdurulması kas kitlesinde azalma ve yağ kitlesinde artmaya neden olmaktadır. Rs9939609 markırları kullanılarak yapılan çalışmalarda Tip-2 diyabet ve obezite riskini AA genotipinin 1,6 kat; AT genotipinin ise 1.3 kat arttırdığı bulunmuştur (Loos ve Bouchard, 2008).

Araştırmamızda kontrol grubunda bulunan bireylerde rs9939609 markırı kullanılarak alınan sonuçlara göre FTO gen bölgesi ile obezite arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın araştırmamızda psoriasisli olgularda Rs9939609 markırı kullanılarak yapılan araştırmamızda T allelinin risk alleli olan A dönüşümünün obezite riskini 2,36 kat arttırdığı bulunmuştur(OR:2,36, % 95 CI: 1,32-4,22, p:0,0037). Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler heterozigot TA genotipine sahip olan bireylere göre obezite açısından 5,26 kat daha fazla risk taşırlar(OR:5,26, % 95 CI:1,37-20,p:0,015). Kontrol grubu içerisinde ortaya çıkan obezite FTO gen bölgesinde meydana gelen bir polimorfizme ilgili değilken; psoriasisli olgularda FTO polimorfizmine bağlı obezite için artmış bir risk bulunmaktadır.

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Araştırmamızda psoriasisli olmayan olgularda FTO gen bölgesinde ki varyasyonun obezite ile ilişkisi bulunamamıştır. Asya toplumunda FTO rs9939609 varyasyonunun obezite ve diyabet ile ilişkisi için birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır Chang ve ark. (2008) tarafından FTO rs9939609 varyasyonu ile obezite ilişkili bulunmuş iken Li ve ark.(2008) tarafından aynı sonuçlara ulaşılamamıştır. Wing ve ark. (2011) Amerika’da Afro-Amerikalılarda benzer şekilde FTO varyasyonuna bağlı obezite ilişkisini bulamamışlardır. FTO rs9939609 varyasyonunun obezite ile ilişkisi farklı coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre değişmektedir. Bu durum kontrol grubunda obezitenin FTO rs9939609 varyasyonundan bağımsız ortaya çıkmasını açıklar. Buna karşın araştırmamızda psoriasisli olgularda obezite FTO rs9939609 varyasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Obezite poligenik multifaktöriyel bir hastalıktır ve poligenik multifaktöriyel hastalıklarda gen-gen ve gen-çevre etkileşimleri önemli rol oynarlar. Psoriasisli sebeplan enflamatuvar zemin üzerinde FTO rs9939609 polimorfizmi daha etkin hale gelip obeziteyi tetikleyebilir. Araştırmamız bu açıdan ilk olup, tıp literatürüne katkıda bulunacaktır.

Avrupa, Doğu ve Güney Asya’da FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan çalışmalarda FTO varyasyonunun obeziteden bağımsız bir şekilde diyabetle de ilişkili olduğu bulunmuştur. Araştırmamızda kontrol grubunda rs9939609 markırı kullanılarak FTO allel ve genotip frekanslarının diyabet riski ile arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir. Ancak kontrol grubunda diyabeti olan birey sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmemizi engellemiştir.

Araştırmamızda psoriasisli olgularda rs9939609 markırı kullanılarak yapılan T allelinin risk alleli olan A varyatına göre diyabet riskini 1,72 kat arttırdığı bulunmuştur(OR:1,72, % 95 CI: 0,87-3,38, p:0,12).Fakat bu sonucun güven aralığı değerinin hasta sayısı artırılarak desteklenmesi gerekir. Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabancı “TT” genotipine sahip olan bireylere göre diyabet için 4 kat daha fazla risk taşırlar (OR:4, % 95 CI:1,32-12,p:0,014). Psoriasisli olgularda heterozigotların odds karşılaştırmasına göre diyabet için istatistiksel olarak sınırda anlamlı olsa da diyabet için risk artışı gösterirler. Mutant AA genotipine sahip bireyler heterozigot TA genotipine sahip olan bireylere göre diyabet için 2,72 kat daha fazla risk taşırlar (OR:2,72, % 95 CI:0,99-7,43p:0,05) iken, TA genotipine sahip bireyler de yabancı “TT” genotipine sahip olan bireylere göre diyabet için 1,47 kat daha fazla risk altındadır (OR:1,47,% 95 CI: 0,48-4,46,p0,05).

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

FTO rs9939609 polimorfizmi kontrol grubunda diyabet ile ilişkili değilken, psoriasisli olgularda diyabet ile ilişkilidir. Kontrol grubunda diyabetli birey sayısının yalnız bir kişi olması aslında FTO ve diyabet ilişkisinin doğru bir biçimde saptanmasına engel olmuştur. Türk toplumunda FTO diyabet ilişkisinin doğru bir şekilde belirlenebilmesi için diyabetli ve sağlıklı bireylerin yer aldığı geniş bir çalışma grubunda karşılaştırma yapılması gerekir. Psoriasisli olgular içerisinde diyabet sıklığının FTO polimorfizmine bağlı ortaya çıkması, diyabeti olan psoriasisli olguların sayıca fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Kontrol grubuna göre FTO polimorfizmine bağlı değerlendirme de araştırmamız, psoriasisli olgularda diyabet ve FTO birlikteliğinin beraber incelenmesi açısından yapılan ilk çalışmadır.

Araştırmamıza gönüllü olarak katılan, kontrol grubundaki bireyler içerisinde metabolik sendrom tanımlı birey yoktur. Bu durum FTO genotip ve allel frekansına bağlı metabolik sendrom ortaya çıkma riskinin istatistiksel açıdan anlamlı ve toplumu yansıtacak şekilde ortaya konulamamasına neden olmuştur.

Psoriasisli olgularda FTO rs9939609 gen polimorfizmi metabolik sendrom için istatistiksel açıdan bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Psoriasisli olgularda rs9939609 markırı kullanılarak yapılan araştırmamızda T allelinin risk alleli olan A varyatına göre metabolik sendrom riskini 2,02 kat arttırdığı bulunmuştur(OR:2,02 % 95 CI: 1,16-3,50, p:0,0123). Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabanıl “TT” genotipine sahip olan bireylere göre metabolik sendrom için 2,8 kat daha fazla risk altındadır (OR:2,8 % 95 CI:1,06-7,4 p:0,038). Mutant AA genotipine sahip bireyler heterozigot TA genotipine sahip olan bireylere göre metabolik sendrom için 3,08 kat daha fazla riske sahip (OR:3,08, % 95 CI:1,17-8,11 p:0,02) iken, TA genotipine sahip bireyler yabanıl “TT” genotipine sahip olan bireylere göre metabolik sendrom için istatistiksel açıdan anlamlı bir riske sahip değildir.

FTO polimorfizmi ve metabolik sendrom üzerine yapılan çalışmalarda, FTO gen polimorfizmlerinin obezitenin yanında insülin direncine ve metabolik sendroma neden olduğu bildirilmektedir. Wang ve ark.(2012) ise yaptıkları meta-analiz çalışmasında diğer literatür bilgilerinden farklı olarak FTO rs9939609 Polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisini belirleyememişlerdir. Bu açıdan yapılan araştırmamız FTO rs9939609 polimorfizminin psoriasisli olgularda metabolik sendrom ile ilişkili olduğunun ortaya konulması açısından önemlidir.

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Bu tez çalışmasında FABP2 rs1799883 gen polimorfizmi için psoriasisli 136 olgunun 18'i homozigot normal(AA), 55'i heterozigot ve 63'ü mutant(GG) genotipte bulunmuştur. Kontrol grubunda bulunan 131 bireyin ise 10'u homozigot normal(AA), 47'si heterozigot (AG)ve 63'ü mutant(GG) genotiptedir. Psoriasisli olgularda allel sıklığı A atasal allel için 0,334 ve G risk alleli için 0,665 iken kontrol grubunda allel sıklığı A atasal allel ve G risk alleli için sırasıyla 0,256 ve 0,744 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda psoriasisli olgularda GG genotipli bireyler daha az iken, AG ve AA genotipi bireylerin görülme sıklığı artar. Buna karşın allel frekansları değerlendirildiğinde psoriasisli olgularda A allel frekansının düştüğü; fakat G allel frekansının yükseldiği bulunmuştur. Psoriasisli olgularda kontrol grubuna göre ortaya çıkan bu değişimlerin psoriasis ile ilişkisinin incelenmesi için yapılan odds ratio hesaplamında ise;

Psoriasisli olguları FABP2 rs1799883 polimorfizmi açısından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda homozigotların odds oranı: 0,47 (%95 CI: 0,20-1,09; p:0,08), ve heterozigotların odds oranı sırasıyla AA –GA değişimi için 1,53 (% 95 CI: 0,65-3,65 p:0,32), GA –AA değişimi için 1,37 (% 95 CI: 0,82-2,29 p:0,22) olarak hesaplanmıştır. Allellerin odds oranı ise 1,26 (%95 CI: 0,86-1,83; p:0,22) olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızın sonucuna göre FABP2 rs1799883 polimorfizmi psoriasis için bir risk faktörü değildir. Hem genotip hem de allel frekanslarında meydana gelen değişimler psoriasisli olgular için istatistiksel olarak anlamlı bir risk oluşturmamaktadır.

Psoriasis alt grup içerisinde FABP2 rs1799883 polimorfizminin psoriasis ile ailesel geçiş, hastalığın başlangıç yaşı ve psoriasis şiddeti arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

FABP2 uzun zincirli yağ asitlerinin alınımı, hücre içi metabolizması ve taşınımından, lipid konsantrasyonları ile intraselüler lipid transportundan sorumlu bir proteindir. FABP2 yapısında meydana gelen polimorfizimler lipid metabolizması bozulmasına bağlı olarak metabolik hasara neden olmaktadır.

FABP2 rs1799883 polimorfizmine bağlı olarak meydana gelen Ala54Thr polimorfizmi sonucunda FABP2'nin moleküler yapısında herhangi bir konfomasyonel değişiklik oluşmamaktadır; fakat Thr bakiyesinin daha büyük olması etkileşime girdiği ligandların taşınması kolaylaşmaktadır (Zhang ve ark., 2003). Dolayısıyla söz konusu polimorfizm insülin direnci, obezite ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir.

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Araştırmamızda kontrol grubunda bulunan bireylerde FABP2 rs1799883 gen bölgesi ile hipertansiyon arasında allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Odds Ratio'da belirgin bir artış saptanmıştır (OR:2,87 % 95 CI:0,96-8,53 p:0,056). Buna karşın kontrol grubunda heterozigotların odds karşılaştırılmasında GG mutant genotipe sahip bireylerin, heterozigot genotipe göre (GA) hipertansiyon için 5,28 kat artmış risk altında olduğu hesaplanmıştır(OR:5,28 % 95CI:1,13-24,5 p:0,03). Olgu sayısının arttırılması durumunda FABP2 rs1799883 gen polimorfizmi hipertansiyon için anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenebilir.

Araştırmamızda kontrol grubu ile benzer şekilde A allelinin risk alleli olan G dönüşümü hipertansiyon riski için istatistiksel olarak ilişkili değildir. Aynı zamanda psoriasisli olgularda FABP2 polimorfizmine bağlı olarak genotiplerin odds karşılaştırılmasında da hipertansiyon için söz konusu polimorfizmi bir risk faktörü olarak hesaplanmamıştır.

Gomez ve ark.(2007) FABP2 Ala 54Thr polimorfizmi ile hipertansiyon da dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler risk parametrelerinin ilişkisini araştırdığı çalışmada, FABP2 rs1799883 polimorfizmine bağlı olarak kolesterol ve BKI'ın arttığını; fakat bu polimorfizmin hipertansiyon riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Literatürde FABP2 Ala 54Thr polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisini araştıran bu çalışma dışında başka bir bilgiye rastlanmamış, psoriasis alt gruplarında FABP2 rs1799883 polimorfizmine bağlı hipertansiyon riskini inceleyen bir çalışma da bulunmamıştır. Psoriasisli olgularda hipertansiyon alt grubu oluşturularak yaptığımız araştırma bu nedenle literatüre katkıda bulunacaktır.

Kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda kardiyovasküler tutulum gösteren birey sayısının azlığı, FABP2 rs1799883 markırı kullanılarak allel ve genotip frekansları hesaplandığında FABP2 polimorfizmi ile kardiyovasküler tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edememize neden olmuştur.

FABP2 yapısında meydana gelen polimorfizm sonucu alanin bakiyesinin treonine dönüşmesi uzun zincirli yağ asitlerine 2 kat yüksek afinite ile bağlanmasını sağlamaktadır. Bu durum ise yağ asitlerinin emilimini arttırarak yağların oksidasyonunu hızlandırmakta ve insülin etkisini azaltmaktadır. FABP2 polimorfizmi dolayısıyla obezite, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendroma neden olmaktadır (Hertzell ve Bernlohr, 2000; Baier ve Bogardus, 1996).

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Araştırmamızda hem sağlıklı hem de psoriasisli bireylerde Rs1799883 markırı kullanılarak alınan sonuçlara göre FABP2 gen bölgesi ile obezite arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile obezite arasındaki ilişki için etnik grup farklılıklarına bağlı olarak farklı sonuçlar bulunmuştur. Pérez-Bravo ve ark. (2006) PCR-RFLP tabanlı çalışmasında Şili toplumu için FABP2 Ala54Thr genotiplerinin obezite ve insulin direnci için bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Sipiläinen ve ark. (2007) FABP2 gen bölgesi üzerindeki tüm varyasyonları incelemiş ve FABP2 Ala54 Thr değişiminin tokluk kan şekeri, glukoz, lipoprotein miktarı, bazal metabolizma hızı, beden kitle indeksi, bel/basen oranı da dahil olmak üzere pek çok parametre için Fin toplumunda bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Wang ve ark.(2011) yaptıkları diğer bir çalışmada da benzer şekilde FABP2 Ala54Thr polimorfizmi obezite için bir risk faktörü olarak bulmamıştır. Zhao ve ark. (2011) yaptıkları meta-analiz çalışmasında benzer şekilde FABP2 Ala54Thr polimorfizminin BKİ ve obezite için bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Araştırmamız yapılan literatür bilgileri ile uyumlu olup, psoriasisli olgularda BKİ ve obezite ile FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ilişkisini araştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Araştırmamızda diyabet ile FABP2 allel ve genotip frekansları arasındaki ilişkisi değerlendirildiğinde kontrol grubunda diyabeti olan birey sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Psoriasisli olguların içerisinde de diyabet gelişimi FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile istatistiksel olarak ilişkili değildir.

Diyabet çevre ve genlerin etkileşimi sonucu oluşan multi-faktöriyel etiyolojili bir hastalıktır. Bu nedenle psoriasisli olgularda FABP2 ile diyabet ortaya çıkma riski arasında herhangi bir ilişkinin bulunamaması şaşırtıcı olmamıştır. Literatürde insülin direnci ile FABP2 polimorfizmi ilişkilendirilmişken, diyabet için ise söz konusu ilişki daha zayıftır.

Albala ve ark. (2007) Şili’de yaşa bağlı diyabeti olan 223 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile diyabet riski arasında genetik dozaja bağlı olarak kuvvetli ilişki bulmuştur. Fakat Ishii ve ark.(2001) Japon toplumunda diyabet için FABP2 Ala54Thr polimorfizmini bir risk faktörü olarak değerlendirmemiştir

Mansego ve ark.(2012) İspanyol toplumunda FABP1 (*rs2197076*) de meydana gelen varyasyonu diyabet ile ilişki bulmuş iken, *FABP2*, *FABP3* ve *FABP4* gen bölgesi polimorfizmlerini diyabet ile ilişkilendirmemiştir. Zhao ve ark.(2010) FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ve insulin direnci arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptıkları meta-analiz

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

çalışması sonucunda zayıf bir ilişki saptanmıştır. Weiss ve ark.(2002) FABP2 Ala54Thr polimorfizmi yanında çevresel faktörlerin de etkisi ile potansiyel olarak insülin direnci ve tip-2 diyabet riskinin çıktığını vurgulamıştır.

Araştırmamızda kontrol grubunda metabolik sendrom ile FABP2 Ala54Thr polimorfizmi için allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu durumun ana nedeni kontrol grubunda metabolik sendrom tanılı birey olmamasıdır. Bununla birlikte psoriasisli olgularda metabolik sendrom tanılı alt grup olmasına rağmen FABP2 Ala54Thr polimorfizmine bağlı olarak metabolik sendrom riski için istatistiksel açıdan bir fark bulunamamıştır.

Avrupa’da yapılan çeşitli çalışmalarda FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom arasındaki ilişki için etnik grup farklılıklarına bağlı olarak farklı sonuçlar bulunmuştur. Avrupa toplumunda elde edilen sonuçlara göre FABP2’de meydana gelen polimorfizmi, metabolik sendromlu bireylerde dislipidemi, koroner kalp hastalığı, insülin direnci gibi metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkilidir (Turkovic ve ark., 2012; Erkkilä, 2002; Ishii ve ark., 2001). Bununla birlikte FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile metabolik sendrom ilişkisini araştıran yayınlar da bulunmaktadır. Romanya’da 144 metabolik sendromlu bireyin ve 73 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada FABP2 T54 allelinin metabolik sendroma minör katkısı olduğu bulunmuştur Vimalleswaran ve ark.(2006) 774 tip-2 diyabetli ve 899 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada Thr54 allel taşıyıcılarının hem metabolik sendrom hem de hipertrigliseremi için artmış riske sahip olduklarını göstermiştir. Kanada toplumunda hem erişkin hem de buluş dönemi kadınlarda FABP2 A54T genotipi metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur (Pollex ve ark., 2006 ).

Literatürde FABP2 T54 allelinin metabolik sendrom için Avrupa toplumunda minör risk katkısı varken, Asya ve Kanada toplumunda metabolik sendrom için risk faktörü olarak bulunmuştur. Türk toplumu için ise FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile ilgili yapılan herhangi bir ilişkilendirme çalışması bulunmamaktadır. Tez araştırmamız sonucunda kontrol grubunda metabolik sendromlu birey olmadığı için sonuçlarımız Türk toplumu için FABP2 gen polimorfizmi ile metabolik sendrom riski arasındaki ilişkiyi ortaya koyamamıştır. Buna karşın Psoriasisli olgularda yeterli sayıda metabolik sendromlu birey çalışmaya katılmış ve psoriasisli olgularda ortaya çıkan metabolik sendromun FABP2 Ala54Thr polimorfizminden bağımsız olduğunu göstermiştir. Psoriasisli alt grup içerisinde FABP2 Ala54Thr polimorfizmine bağlı olarak metabolik sendrom varlığı daha önce araştırılmadığından araştırmamızdan elde edilen sonuçlar literatüre katkıda bulunacaktır.



## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

STAT4 ana aktivatörü IL-12 olan, nükleusa transokalize olarak STAT4'e özgü gen anlatımını başlatır. STAT4 ayrıca hücre aracılı inflamatuvar bağışıklığa Th1 hücreleri ve dolayısıyla ile ilgili bir moleküldür. STAT4 bu yolak üzerinden polarize Th1 hücrelerinin artmasına neden olur. Psoriasisli olgularda bu duruma bağlı Th1/Th2 dengesinin bozulduğundan Stat4 çalışmamızda hedef gen bölgesi olarak değerlendirilmiştir.

STAT rs7574865 gen polimorfizmi için psoriasisli 141 olgunun 97'si homozigot normal(GG), 42'si heterozigot(GT) ve 2'si mutant(TT) genotipte iken, kontrol grubundaki 126 bireyin 76'sı homozigot normal(GG), 44'ü heterozigot (GT) ve 6'sı mutant(TT) genotiptedir. Psoriasisli olgularda allel sıklığı G atasal allel için 0,836 ve T risk alleli için 0,163 iken kontrol grubunda allel sıklığı G atasal allel ve T risk alleli için sırasıyla 0,777 ve 0,333 olarak hesaplanmıştır. Yapılan çalışmada psoriasisli olgularda GG genotip sıklığı ve G atasal allel frekansı fazladır. Kontrol grubuna göre psoriasislilerde ortaya çıkan bu değişimlere bağlı odds ratio hesaplamasında:

Psoriasisli olguları STAT rs7574865 polimorfizmi açısından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda homozigotların odds oranı: 0,26 (% 95 CI: 0,05-1,33; p:0,10), ve heterozigotların odds oranı sırasıyla TT –GT değişimi için 0,34 (% 95 CI: 0,07-1,83 p:0,21), GT –GG değişimi için 0,75 (% 95 CI: 0,45-1,26 p:0,27) olarak hesaplanmıştır. Allellerin odds oranı ise 0,68 (% 95 CI: 0,44-1,05; p:0,09) olarak bulunmuştur. STAT4 rs7574865 polimorfizmi ile psoriasis ilişkisini araştırdığımız da bu polimorfizmin Liang ve ark.(2012)'nin çalışması paralellik şekilde psoriasis ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Zervou ve ark. (2009) ise psoriasis ve STAT4 Literatürde STAT4 rs7574865 polimorfizmini incelemiş ve psoriasis riskini arttırdığını bulmuştur. Yunan toplumunda yaptıkları çalışmanın sonuçlarında doktora tez çalışmamızdan ve Liang ve ark. yaptıkları çalışmadan farklıdır Coğrafi olarak yakın olduğumuz Yunanistan'da yapılan bu çalışma dikkatli incelenirse çalışma Girit adasında birbiri ile akraba ve genetik olarak izole bir ada popülasyonunda yapılmıştır.Bununla birlikte coğrafi konum olarak yakın olan Çanakkale'de STAT rs7574865 polimorfizmi psoriasis için bir risk faktörü olmaması ve hem genotip hem de allel frekanslarında meydana gelen değişimler, psoriasisli olgular için istatistiksel olarak anlamlı bir risk oluşturmaması STAT4 rs7574865 polimorfizminin aslında psoriasis alt grupları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Psoriasis alt gruplar içerisinde STAT rs7574865 polimorfizminin psoriasis ile hastalığın başlangıç yaşı ve psoriasis şiddeti arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

## **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

Buna karşın STAT rs7574865 gen bölgesinde meydana gelen değişimin psoriasis ve ailesel geçiş bağlantısı incelendiğinde, homozigotların odds oranı: 0,93 (% 95 CI: 0,04-23; p:0,96), ve heterozigotların odds oranı sırasıyla TT –GT değişimi için 1,0 (% 95 CI: 0,03-26 p:1,0), GT –GG değişimi için 0,941 (% 95 CI: 0,39-2,13 p:0,83) olarak hesaplanmıştır. Allellerin odds oranı ise 9,95 (% 95 CI: 4,42-20; p<0,001) olarak bulunmuştur. Bu sonuç doğrultusunda ailesel hikayeye bağlı psoriasis ortaya çıkma riski T alleleline sahip bireylerde 9,95 kat daha yüksek olabilir. Burada güven aralığı (% 95 CI değerinin) 1 değerini aştığı için yani % 95 CI değerinin 4,42 ile 20 arasında değişmesi nedeniyle T allelleri ile psoriasis risk ilişkisi aslında kuvvetli olarak ortaya çıkabilir. GT ve TT mutant genotipli bireylerin sayısının ve dağılımının azlığı dolayısıyla istatistiksel olarak güven aralığı değişimi yüksek bulunmuştur.

Araştırmamızda kontrol grubunda ve psoriasisli bireylerde STAT4 rs7574865 polimorfizmi için hem genotip hem de allel frekans sonuçları kullanılarak hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum ile ilişkisi değerlendirilmiş ve yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Yapılan literatür araştırmasında STAT4 gen bölgesi polimorfizmlerinin romatoid artrit, Chronn hastalığı, ülseratif kolit, multiple skleroz ve tip-1 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle yaptığımız çalışmada rs7574865 markırının hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum ile ilişkilendirilememesi literatür bilgileri ile de uyumludur.

STAT4 haplotipleri sitokin sinyal yolağı üzerinden obezite, diyabet ve metabolik sendrom gelişimine etki edebilir, fakat araştırmamızda STAT4 rs7574865 polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak korunmuş bir ilişki bulunamamıştır. Bi ve ark.(2013) Çin-Han toplumunda rs7574865 ve rs3024866 markırlarını kullanarak yaptıkları çalışmalarında STAT4 gen bölgesi ile tip-1diyabet(T1D) ilişkisini araştırmış ve yaptıkları çalışmada STAT4 rs3024866 markırı ile T1D riski için herhangi bir sonuç elde edilemez iken, rs7574865 markırının T1D için yüksek risk getirdiğini bulmuştur. Lee ve ark.(2008) Kore toplumunda yaptıkları başka bir çalışmada ise STAT4 gen polimorfizmi (rs7574865, rs8179673, ve rs10181656) ile erken dönem Tip-1 diyabet arasında artmış bir risk bulmuş ve genetik dozaj kompozisyonuna bağlı olarak T1D başlangıç yaşının değişebileceğini vurgulamışlardır. Araştırmamızda hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgular Tip-2 diyabet (T2D) hastasıdır. Bu nedenle STAT4 rs7574865 polimorfizmi ile diyabet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Benzer şekilde söz konusu ilişki obezite ve metabolik sendrom için de

#### **BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA Meliha Merve HIZ**

yoktur ve literatürde bulunan diğer çalışmalarda her üç hastalık ile STAT4 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Sonuç olarak, araştırmamız mevcut literatür bilgisi ile uyumludur.

## **BÖLÜM 5**

### **SONUÇ VE ÖNERİLER**

Psoriasis üzerinde pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen; hastalığın patojenik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık ilk önceleri keratinositlerin aşırı çoğalmasına bağlı olarak biyokimyasal bir dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmüştür; fakat günümüzde yapılan son çalışmalar bu immünolojik durumun genetik temellerinin araştırılması üzerine odaklanmıştır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ile metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar arasında sıkı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar da psoriasisli olgularda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların toplumda psoriasisli olmayan olgulara göre daha yüksek sıklıkta bulunmasına dikkat çekilmiştir. Bu durum, genom üzerinde bulunan çeşitli bölgelerde meydana gelen mutasyonların psoriasis ve beraberinde gelen ek sistemik hastalıkların ortaya çıkma riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir.

Tamamlanan doktora tezinde, Türk toplumunda psoriasisli olgularda ApoE, FTO, FABP2 ve STAT4 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ile hem psoriasis şiddeti, başlangıç yaşı, ailesel geçiş gibi psoriasisli risk faktörleri hem de psoriasisli olgularda ortaya çıkan kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır.

Araştırmamızda ApoE2 allel frekansının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ApoE2 allel taşıyıcılığının psoriasisli olgularda ailesel geçiş ile ilişkili olduğu ve ApoE3 allele göre koruyucu etkisi belirlenmiştir. Psoriasisli olgularda ApoE allel frekanslarının psoriasis alan şiddeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde ApoE3/E4 allel taşıyıcılarının ApoE3/E3 allele sahip psoriasislilere göre istatistiksel olarak hastalığın şiddetini sınırdan da olsa 3,53 kat arttırır. Araştırma sonuçlarımız psoriasis ve alt grupları ile yapılmış az sayıdaki literatür çalışması ile uyumludur. Psoriasis ortaya çıkma riski, başlangıç yaşı, şiddeti ve ailesel geçişi hakkında farklı bölgelerden de hasta grubu toplanarak Türk toplumu için geniş kapsamda ApoE allellerinin için risk analizi araştırması yapılmalıdır. Türk toplumunda psoriasis ve ApoE ilişkisini inceleyen başka bir araştırma olmaması nedeniyle sonuçlarımız literatüre katkıda bulunacaktır. Araştırmamızda istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için her bir alt grubun sayısının arttırılması sınırdan çıkan sonuçların daha güvenilir değerlendirilebilmesi bakımından gereklidir.

ApoE allelerinde ortaya çıkan varyasyonlar lipid metabolizması bozukluklarına bağlı olarak metabolik ve kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Araştırmamızda psoriasisli olgularda ApoE2 allelinin ApoE3 ve ApoE4 allellerine göre hipertansiyon riskini sırasıyla 2,76 ve 5,63 kat arttırdığı bulunmuştur. ApoE2/E3 genotipine sahip bireyler ise ApoE3/E3 genotipine sahip psoriasisli olgulara göre hipertansiyon için 3,03 kat artmış risk taşıdığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda bulunan bireylerde ApoE allel ve genotiplerine bağlı olarak hipertansiyon için artmış bir risk hesaplanmamıştır. ApoE'nin 112 ve 158. pozisyonlarında ortaya çıkan amino asit değişiklikleri sonucunda lipid metabolizması üzerinden kardiyovasküler riski, mitojen aktivasyon ile de T lenfositleri üzerinden psoriasisin tetiklenmesine neden olur. Bu yüzden psoriasisli olgularda hipertansiyon için artmış risk ortaya çıkabilir. ApoE2 alleleline sahip psoriasisli bireylerin hipertansiyon riski açısından dikkatli incelenmesi ve tedavide verilen sistemik ilaçların seçiminde dikkatli davranılması gereklidir.

Araştırmamızda, kardiyovasküler tutulum ile ApoE allel ve genotip frekansları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hem kontrol grubunda hem de psoriasisli alt grupta kardiyovasküler tutulumlu olgu sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu durumun nedeni Çanakkale'de dermatoloji polikliniğine başvuran psoriasisli olguların yaş ortalamalarının düşük olması ve katılmayı kabul eden kişilerde kardiyolojik sorunların olmamasıdır. Türkiye'de dermatolog ve kardiyologların katılımı ile düzenlenecek ve ayrıntılı alt gruplar oluşturularak genişletilecek bir araştırma sonunda söz konusu olgu sayısının artırılmasıyla kesinlik kazanabilir. Ayrıca araştırmamız kesitsel bir çalışma olup hastaların uzun süreli takiplerini içermemektedir. Mutasyon taşıyan ve taşımayan bireylerin uzun süreli takipleri sonucu komorbiditelerinin değerlendirilmesi literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Araştırmamızda hem kontrol grubunda hem de psoriasisli olgularda görülen artmış obezite, diyabet ve metabolik sendromun Rs429358 ve Rs7412 markırları kullanılarak ApoE genotip ve allel profili ile ilişkisi incelendiğinde söz konusu polimorfizmlere bağlı olarak risk gelişimi bulunamamıştır.

Psoriasisli olgularda obezite sıklığı ve psoriasis şiddeti arasında pek çok çalışma yapılmasına rağmen, psoriasisli olgularda ApoE gen polimorfizmi ve obezite riskinin belirlenmesi üzerine yapılan ilk çalışma olması araştırmamızı özgün kılmaktadır. Benzer şekilde literatürde psoriasisli olgularda diyabet riski ile ApoE allel ve genotip ilişkisini araştıran çalışma da bulunmamaktadır.

Yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde psoriasisli olgularda ApoE polimorfizmi ile metabolik sendrom arasında bir risk ilişkisi bulunmamaktadır. Psoriasisli olgularda komorbidite açısından alt gruplandırılmayla yapılan benzer çalışma bulunmadığı için araştırmamız literatüre katkı sağlayacaktır.

FTO, N ucundan metillenmiş DNA veya RNA bazlarının metil gruplarının kaldırılmasından sorumludur ve FTO gen bölgesinin varyasyonları sonucunda DNA metilasyon kusurlarına bağlı hücre döngüsünün bozulması psoriasis oluşumuna neden olabilir. Psoriasis alt grupları içerisinde FTO rs9939609 polimorfizminin psoriasis ile ailesel geçiş, hastalığın başlangıç yaşı ve psoriasis şiddeti arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak odds oranları hesaplanmış; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca FTO gen bölgesinin obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi psoriasis ile ilişkili ek sistemik hastalıklar için risk faktörüdür.

Yapılan son araştırmalarda hipertansiyon etiolojisinde beden kitle indeksinin önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür. FTO gen bölgesinde (rs9939609) T allelinin minör A alleleine değişiminin obezite riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde FTO rs9939609 polimorfizmi hipertansiyon riski ile de ilişkili olabilir. Kontrol grubunda FTO rs9939609 gen bölgesi ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın psoriasisli olgularda Rs9939609 markırı kullanılarak yapılan araştırmamızda T allelinin risk alleli olan A dönüşümünün hipertansiyon riskini 2,26 kat arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca psoriasisli olgularda homozigot mutant (AA) genotipteki bireylerin hipertansiyon için 3,98 kat daha fazla riske sahip olduğu hesaplanmıştır. Araştırma sonuçlarımıza göre psoriasisli olgularda A allel taşıyıcılığı hipertansiyon riskini arttırmaktadır, dolayısı ile A allel taşıyıcılarının tedavi sırasında kullandıkları ilaçların hipertansif etkilerine dikkat edilmeli ve tansiyonları kontrol altında tutulmalıdır. Araştırmamız psoriasisli olgularda hipertansiyon alt grubu oluşturularak yapılan bir çalışma olması ve literatürde söz konusu ilişkiye ilk kez vurgu yapılması açısından önemlidir.

Araştırmamızda kontrol grubunda ve psoriasisli bireylerde FTO rs9939609 polimorfizminin kardiyovasküler hastalık riski ilişkisi için, hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan istatistiksel hesaplamalarında anlamlı bulunamamıştır. Bu durum kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda kardiyovasküler şikayeti bulunan birey sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Türk toplumunda bu ilişkinin araştırılması için

çalışmanın birden fazla merkezde uzman dermatolog ve kardiyolog ile eş zamanlı gerçekleştirilecek şekilde genişletilmesi gerekmektedir.

FTO varyantlarının adiposit fenotipindeki etkisi etnik gruplara göre değişmektedir. Araştırmamız sonucunda kontrol grubu içerisindeki obezite FTO rs9939609 polimorfizminden bağımsızken; psoriasisli olgularda FTO rs9939609 polimorfizmine bağlı olarak obezite için artmış bir risk bulunmaktadır. Psoriasisli olgularda T allelinin risk alleli olan A allele dönüşümü obezite riskini 2,36 kat arttırmıştır. Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler heterozigot TA genotipine sahip bireylere göre obezite için 5,26 kat daha fazla risk taşır. FTO rs9939609 varyasyonunun obezite ile ilişkisi coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre değişmektedir. Araştırmamızda, Türk toplumunda FTO rs9939609 polimorfizmi ile obezite arasında ilişki bulunamamış iken, psoriasisli olgularda FTO gen polimorfizmine bağlı olarak ortaya çıkan obezite riski önem taşımaktadır. FTO rs9939609 polimorfizmi psoriasisli olgularda obezitenin ana nedeni olabilir. Araştırmamız bu açıdan ilk olup, daha önce yapılan başka bir çalışma ile karşılaştırılmamaktadır. Farklı ülkelerdeki bilim insanlarının yapacakları araştırmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımızın karşılaştırmalı analizleri neticesinde bilim dünyasına katkı sağlanacaktır.

Obezite sonuçlarımızla paralel şekilde FTO (rs9939609) polimorfizmi kontrol grubu içerisinde diyabet ile ilişkili değildir. Psoriasisli olgularda ise FTO (rs9939609) polimorfizmi ile diyabet ilişkisi incelendiğinde genetik dozaj kompozisyonuna bağlı olarak riskin arttığı ortaya çıkmıştır. Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabanıl “TT” genotipine sahip olan bireylere göre diyabet için 4 kat, heterozigot TA genotipine sahip olan bireylere göre 2,72 kat daha fazla risk taşır. Ayrıca TA genotipine sahip bireyler yabanıl “TT” genotipine sahip olan bireylere göre diyabet için 1,47 kat daha fazla risk altındadır. Genetik kompozisyona bağlı risk artışı verilerimizin birbirini desteklemesi açısından önemlidir. Söz konusu ilişkinin daha önceden literatürde gösterilmiş olması çalışmamızın literatüre önemli bir katkı da bulunacağını kanıtlar.

FTO gen polimorfizmlerinin obezitenin yanında insülin direncine ve mMetabolik sendroma neden olduğu bilinmektedir. Araştırmamızda FTO rs9939609 gen polimorfizmi obezite ve diyabetle ilişkilendirildiği gibi metabolik sendromla da ilişkilidir. Psoriasisli olgularda rs9939609 markırı kullanılarak yapılan araştırmamızda T allelinin minör alleli olan A allele dönüşmesi metabolik sendrom riskini 2,02 kat arttırmaktadır. Psoriasisli olgularda mutant AA genotipine sahip bireyler yabanıl “TT” genotipine sahip olan bireylere göre metabolik sendrom için 2,8 kat, TA genotipine sahip olan bireylere göre ise

3,08 kat daha fazla riske sahiptir. Araştırmamız literatüre psoriasis gibi alt gruplarda FTO rs9939609 polimorfizminin metabolik sendrom ile ilişkisinin belirlenmesi ve söz konusu riskin yapılacak meta-analizlerde istatistiksel bir veri olarak girilmesi açısından önemlidir. FTO rs9939609 polimorfizmi için çıkan tüm sonuçlarımız literatüre katkıda bulunacaktır. Araştırma sonuçlarına göre FTO (rs9939609) gen polimorfizmi psoriasis alt gruplarında hipertansiyon, obezite, diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkilidir.

Literatürde psoriasisli olgularda FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile yapılan bir ilişkilendirme çalışması olmadığı gibi, erken/geç başlangıçlı, ailesel öykü ve PASI şiddetine göre ayrılmış psoriasisli alt gruplar için de herhangi bir ilişkilendirme çalışması yoktur. Psoriasisli olgularda FABP2 polimorfizmine bağlı ortaya çıkan obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi ek sistemik hastalıkların görülme sıklığı artmasına rağmen psoriasis komorbiditelerine göre ayrılmış alt sınıflarda da FABP2 polimorfizmine bağlı ek sistemik hastalık gelişimi çalışılmamıştır. Bu açıdan ilgilenilen gen bölgesinden elde edilen sonuçlar literatüre katkıda bulunacaktır. Araştırmamızda FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile psoriasis ve psoriasis alt grupları olan başlangıç yaşı, ailesel öykü ve PASI şiddeti gibi farkı parametreler için Ala54Thr değişiminin bir risk faktörü olmadığı belirlenmiştir. FABP2 Ala54Thr polimorfizmi psoriasisli olgularda hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum için de bir risk faktörü değildir. Buna karşın kontrol grubunda GG mutant genotipe sahip bireylerin, heterozigot genotipe göre (GA) hipertansiyon için 5,28 kat daha fazla risk altındadır. Gomez ve ark. (2007) FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile hipertansiyon ve kardiyovasküler risk parametrelerinin değerlendirdikleri çalışmalarında FABP2 rs1799883 polimorfizmine bağlı olarak kolesterol ve BKİ arttığını; fakat bu polimorfizmin hipertansiyon riski ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Bu açıdan bakıldığında kontrol grubunda her ne kadar odds oranı yüksek ve p değeri anlamlı çıksa da güven aralığı geniş bir değerdir. Türk toplumunda FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile hipertansiyon ilişkisinin belirlenebilmesi için hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerin sayıları artırılarak çalışılmanın desteklenmesi gerekmektedir. Psoriasisli olgularda hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum FABP2 Ala54Thr polimorfizminden bağımsızdır. Literatürde psoriasisli olgularda FABP2 rs1799883 polimorfizmine bağlı hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulumu inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan araştırmamız, literatüre katkıda bulunacaktır.



FABP2 yapısında meydana gelen polimorfizm sonucu alanin bakiyesinin treonine dönüşmesi FABP2'nin uzun zincirli yağ asitlerine 2 kat yüksek afinite ile bağlanmasını sağlamaktadır. Bu durum ise yağ asitlerinin emilimini arttırarak yağların oksidasyonunu hızlandırmakta ve insülin etkisini azaltmaktadır. FABP2 polimorfizmi dolayısıyla obezite, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendroma neden olmaktadır (Baier, 1996) (Hertzel AV., 2000). Buna karşın son dönemde yapılan meta-analiz çalışmalarında FABP2 Ala54 Thr polimorfizminin obezite, diyabet ve metabolik sendrom için bir risk faktörü olmadığı, fakat etnik gruplarda söz konusu hastalıklar için bölgesel risk oluşturabileceği vurgulanmıştır. Araştırmamız yapılan meta-analiz sonuçları ile uyumlu olmasına rağmen, araştırmamızda benzer şekilde psoriasisli olgularda FABP2 Ala54Thr polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom arasında bir risk ilişkisi bulunamamıştır. Araştırmamız psoriasisli olgularda FABP2 Ala54 Thr polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom ilişkisini araştıran ilk çalışma olması açısından önemlidir.

T lenfositleri obezite ve diyabet gelişiminde salgıladıkları pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler ile psoriasis patogeneğinde etkili olabilir. Bu tez çalışmasında STAT4 aktivasyonunun metabolik sendrom modeli geliştirilen farelerde ve psoriasis ilişkili diğer otoimmün hastalıklarda gerçekleştirilmesi nedeniyle STAT4 gen bölgesi polimorfizmine dikkat çekilmiştir.

Meta-analiz çalışmalarında STAT4 rs7574865 polimorfizmi ile psoriasis arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış iken, Yunan popülasyonunda anlamlı bir ilişkinin ortaya çıkması coğrafi konum olarak Yunanistan'a yakın Çanakkale'de de STAT4 rs7574865 polimorfizminin bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Fakat psoriasis alt gruplar içerisinde STAT rs7574865 polimorfizminin psoriasis, hastalığın başlangıç yaşı ve psoriasis şiddeti arasında hem genotip hem de allel frekansları kullanılarak yapılan hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

STAT4 haplotipleri sitokin sinyal yolağı üzerinden obezite, diyabet ve metabolik sendrom gelişimine etki edebilir, fakat araştırmamızda STAT4 rs9939609 polimorfizmi ile obezite, diyabet ve metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak korunmuş bir ilişki bulunamamıştır. STAT4 de meydana gelen polimorfizmler ile erken dönem Tip-1 diyabet arasında artmış risk ilişkisi vardır. Kontrol grubunda ve psoriasisli olgularda komorbidite olarak Tip-2 diyabet mevcuttur . STAT4 polimorfizmi ile Tip-1 diyabet ilişkili olduğu için Tip-2 diyabet için risk ilişkisi kurulamamış olması literature uygundur.

Psoriasis, kronik seyirli bir deri hastalığının ötesinde sistemik bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarda psoriasis riski ve hastalığın şiddeti ile ilişkili birçok gen lokusu tespit edilmiştir; fakat literatürde psoriasis eşlik eden sistemik ve kardiyovasküler hastalıklar için ortak olan SNP'leri açığa çıkarmak ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Psoriasis için sistemik yaklaşımla psoriasis alt gruplarında SNP bölgelerinin bulunması önemlidir. Psoriasis eşlik eden hipertansiyon, kalp yetmezliği, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi hastalıklar için insidansı yüksek, erken dönemde tanı konulmasını sağlayacak SNP'lerin bulunması hem tedaviye erken başlanması hem de ekonomik geri dönüşümü ile ulusal ekonomiye katkı açısından önemlidir.

Araştırmamız, psoriasisli olgularda daha önce alt gruplamaya bağlı risk allellerinin ilişkilendirme çalışması yapılmamış olması açısından önemlidir. Psoriasis ile gelişen hastalıklarda olguların daha erken evrede tanı konulmasının sağlanması, uygun tedavi ile birlikte psoriasisli hastaların morbidite ve mortalitelerinin azaltılması açısından büyük öneme sahiptir.

Bu açıdan araştırmamız, ülkenin ulusal ve uluslararası alanda bilimsel ve teknolojik araştırma gücüne olumlu katkı sağlamasının yanı sıra, ortak tek nükleotid polimorfizmlerinin psoriasisle birlikte ortaya çıkan hastalıkların aydınlatılmasında kullanılması sağlık sistemimizin alt yapısını destekleyerek gereksiz ve fazla ilaç kullanımını engellemesi ile ekonomik geri dönüşüme katkı sağlayabilir. Bu araştırma sonuçlarının, ülkemizde farklı şehirlerden uzman dermatolog, kardiyolog ve endokrin uzmanlarının katılımı ile genişletilerek değerlendirilmesi ve ApoE, FTO ve FABP2 için anlamlı bulunan alt gruplarda uygun kontrol grupları ile karşılaştırmalı çalışmalarla, erken evre tanı konulması için prediktif tanı panelleri geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

- Abdou A.G. ve Hanout H.M., 2007. Evaluation of Survivin and NF-kB in Psoriasis, an Immunohistochemical Study. *J Cutan Pathol.*, 35 (5): 445-451.
- Albala C., Villarroel A., Santos J.L., Angel B., Lera L., Liberman C., Sanchez H. ve Pérez-Bravo F., 2007. FABP2 Ala54Thr Polymorphism and Diabetes in Chilean Elders. *Diabetes Res Clin Pract.*, 77 (2): 245-250.
- Altunkaynak B.Z. ve Özbek E., 2006. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13 (4): 138-142.
- Alzheimer Research Forum. (n.d.) Retrieved April 7, 2013, from <http://www.alzgene.org/meta.asp?geneID=83>.
- Anadolu Brasie F.R., 2005. Psoriyazisde Dermatopatolojik Özellikler. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, 1 (13): 16-21.
- Andreasen C.H., Stender-Petersen K.L., Mogensen M.S., Torekov S.S., Wegner L., Andersen G., Nielsen A.L., Albrechtsen A., Borch-Johnsen K., Rasmussen S.S., Clausen J.O., Sandbaek A., Lauritzen T., Hansen L., Jørgensen T., Pedersen O. ve Hansen T., 2008. Low Physical Activity Accentuates the Effect of the FTO rs9939609 Polymorphism on Body Fat Accumulation. *Diabetes*, 57 (1): 95-101.
- Anselme I., Laclef C., Lanaud M., Rüther U. ve Schneider-Maunoury S., 2007. Defects in Brain Patterning and Head Morphogenesis in The Mouse Mutant Fused Toes. *Dev Biol.* 304 (1): 208-220.
- Arıcan O., Bilgic K. ve Koc K., 2004. The effect of thyroid hormones in psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 70: 353-356
- Arıcan O., Aral M., Sasmaz S. ve 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 Inflamm.* 5 : 273-279.

- Armesto S., Santos-Juanes J., Galache-Osuna C., Martinez-Cambolor P., Coto E. ve Coto-Segura P., 2012. Psoriasis and Type 2 Diabetes Risk Among Psoriatic Patients in a Spanish Population. *Australas J Dermatol.* 53 (2): 128-130.
- Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong E.J., Fuller E.N. ve Rutledge J.C., 2011. Angiogenesis and Oxidative Stress: Common Mechanisms Linking Psoriasis With Atherosclerosis. *J Dermatol Sci.*, 63 (1): 1-9.
- Arslan M., Atmaca A., Ayvaz G., Başkal N., Beyhan Z., Bolu E., Can S., Çorakçı A., Dağdelen S., Demirdağ N.G., Nar-Demirel A., Erbaş T., Gürsoy A., Güllü S., Dağcı-Ilgın Ş., Karakoç A., Kulaksızoğlu M., Şahin M., Tanacı N., Törüner F., Tütüncü N., Üçkaya G., Yetkin I. ve Yılmaz M., 2009. Metabolik Sendrom Klavuzu 1 Mart 2012, from [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik\\_sendrom.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf).
- Asumalahti K., Laitinen T., Lahermo P., Suomela S., Itkonen-Vatjus R., Jansen C., Karvonen J., Karvonen S.L., Reunala T., Snellman E., Uurasmaa T., Saarialho-Kere U. ve Kere, J., 2003. Psoriasis Susceptibility Locus on 18p Revealed by Genome Scan in Finnish Families not Associated With PSORS1. *J Invest Dermatol.*, 121 (4): 735-740.
- Atzeni F., Ventura D., Batticciotto A., Boccassini L. ve Sarzi-Puttini P., 2012. Interleukin 6 Blockade: Tocilizumab in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl.*, 89: 97-99.
- Azfar R.S., Seminara N.M., Shin D.B., Troxel A.B., Margolis D.J., Gelfand J.M., 2012. Increased Risk of Diabetes Mellitus And Likelihood of Receiving Diabetes Mellitus Treatment in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol.*, 148 (9): 995-1000.
- Bacon C.M., Petricoin E.F., Ortaldo J.R., Rees R.C., Larner A.C., Johnston J.A. ve O'Shea J.J., 1995. Interleukin 12 Induces Tyrosine Phosphorylation and Activation of Stat4 in Human Lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92 (16): 7307-7311.
- Baier L.J., Bogardus C., Sacchettini J.C., 1996 A Polymorphism in The Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein Alters Fatty Acid Transport Across Caco-2 Cells. *J Biol Chem.* 271 (18): 10892-10896.

- Bangen K.J., Beiser A., Delano-Wood L., Nation D.A., Lamar M., Libon D.J., Bondi M.W., Seshadri S., Wolf P.A. ve Au R., 2013. ApoE Genotype Modifies the Relationship Between Midlife Vascular Risk Factors And Later Cognitive Decline. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* (In press).
- Banno T., Gazel A. ve Blumenberg M., 2004. Effects of Tumor Necrosis Factor-alpha (Tnf alpha) in Epidermal Keratinocytes Revealed Using Global Transcriptional Profiling. *J Biol Chem.*, 279 (31): 32633-32642.
- Baum L., Chen L., Ng H.K. ve Pang C.P., 2000. Apolipoprotein E Isoforms in Alzheimer's Disease Pathology And Etiology. *Microsc Res Tech.*, 50 (4): 278-281.
- Beyaz F., 2004. T lenfositlerinin Gelişimi, Fonksiyonları ve Histokimyasal Özellikleri. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1 (1): 61-66.
- Bhushan M., McLaughlin B., Weiss J.B. ve Griffiths C.E., 1999. Levels of Endothelial Cell Stimulating Angiogenesis Factor And Vascular Endothelial Growth Factor Are Elevated In Psoriasis. *Br J Dermatol.*, 141: 1054-1060.
- Bi C., Li B., Cheng Z., Hu Y., Fang Z. ve Zhai A., 2013. Association Study of STAT4 Polymorphisms And Type 1 Diabetes in Northeastern Chinese Han Population. *Tissue Antigens.* 81 (3): 137-140.
- Blüher M., 2010. The Distinction of Metabolically 'Healthy' From 'Unhealthy' Obese Individuals. *Curr Opin Lipidol.* 21 (1): 38-43.
- Boehm U., Klamp T., Groot M. ve Howard J.C., 1997. Cellular Responses to Interferon- $\gamma$ .» *Annu Rev Immunol.*, 15: 749-795.
- Boehncke W.H. ve Kaufmann R., 2008. Psoriatic Erythroderma Evidence-Based Therapy of Psoriasis: Focus on Biologics. Bremen: UNI-MED, 16.
- Boissel S., Reish O., Proulx K., Kawagoe-Takaki H., Sedgwick B., Yeo G.S., Meyre D., Golzio C., Molinari F., Kadhom N., Etchevers H.C., Saudek V., Farooqi I.S., Froguel P., Lindahl T., O'Rahilly S., Munnich A. ve Colleaux L., 2009. Loss-of-Function Mutation in the Dioxygenase-Encoding FTO Gene Causes Severe Growth Retardation and Multiple Malformations. *Am J Hum Genet.*, 85 (1): 106-111.

- Bonfiglioli R., Conde R.A., Sampaio-Barros P.D., Louzada-Junior P., Donadi E.A. ve Bertolo M.B., 2008. Frequency of HLA-B27 Alleles in Brazilian Patients With Psoriatic Arthritis. *Clin Rheumatol.*, 27 (6): 709-712.
- Boniface K., Blom B., Liu Y.J. ve de Waal Malefyt R., 2008. From Interleukin-23 to T-helper 17 Cells: Human T-Helper Cell Differentiation Revisited. *Immunol Rev.*, 226: 132-146.
- Bonifati C. ve Ameglio F., 1999. Cytokines in Psoriasis. *Int J Dermatol.*, 38: 241-251
- Bos J.D. ve De Rie M.A., 1999. The Pathogenesis of Psoriasis: Immunological Facts and Speculations. *Immunol Today.* 20 (1): 40-46.
- Bowcock A.M. ve Cookson W.O., 2004. The Genetics of Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Atopic Dermatitis. *Hum Mol Genet.*, 13 (1): R43-R55.
- Braathen D.L., Botten G. ve Bjerkedal T., 1989. Prevalence of Psoriasis in Norway. *Acta Derm. Venereol. Suppl.*, 142: 5-8.
- Brandrup F., Hauge M., Henningsen J. ve Eriksen B., 1978. Psoriasis in an Unselected Series of Twins. *Arch. Dermatol.*, 114: 874-878.
- Brandrup F., Holm N., Grunnet N., Henningsen K. ve Hansen H.E., 1982. Psoriasis in Monozygotic Twins: Variations in Expression in Individuals With Identical Genetic Constitution. *Acta Derm Venereol.*, 62 (3): 229-236.
- Brandrup F., 1984. Psoriasis in First-Degree Relatives of Psoriatic Twins. *Acta Derm Venereol.* 64 (3): 220-226.
- Brauchli Y.B., Jick S.S. ve Meier C.R., 2008. Psoriasis and the RISk of Incident Diabetes Mellitus: a Population-Based Study. *Br J Dermatol.*, 159: 1331-1337.
- Braun J., Bollow M., Remlinger G., Eggens U., Rudwaleit M., Distler A. ve Sieper J., 1998. Prevalence of Spondylarthropathies in HLAB27 Positive and Negative Blood Donors. 41 (1): 58-67.

- Braun-Falco O., Berthold D. ve Ruzicka T., 1987. Psoriasis Pustulosa Generalisata classification, clinical aspects and therapy. Review and Experiences with 18 Patients. *Hautarzt*. 38 (9): 509-520.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolf H.H. ve Burgdorf. W.H.C., 2000. Braun-Falco's Dermatology (2nd ed.). Springer-Verlag,, Berlin, 1712p.
- Braverman I.M., 1983. The Role of Blood Vessels and Lymphatics in Cutaneous Inflammatory Processes: An Overview. *Br J Dermatol.*, 109 (25): 89-98.
- Bray G., Bouchard C., 1998. *Handbook of Obesity: Clinical Applications*, (2<sup>nd</sup> ed.) Marcel Dekker: .New York, 131-147.
- Breslow J.L., Zannis V.I., SanGiacomo T.R., Third J.L., Tracy T. ve Glueck C.J., 1982. Studies of Familial Type II Hyperlipoproteinemia Using as a Genetic Marker the APOe Phenotype E2/2. *J Lipid Res.*, 23 (8): 1224-1235.
- Bressler J., Kao W.H., Pankow J.S. ve Boerwinkle E., 2010. Risk of Type 2 Diabetes and Obesity Is Differentially Associated With Variation in FTO in Whites and African-Americans in the ARIC Study. *PLoS One*. 20 (5): e10521.
- Bricker L.A. ve Greydanus D.E., 2008. The Metabolic Syndrome: a Gathering Challenge in a Time of Abundance. *Adolesc Med State Art Rev*. 19: 475-497.
- Brockbank J. ve Gladman D.D., 2000. Psoriatic arthritis, *Expert Opin Investig Drugs*. 9 (7): 1511-22.
- Bhushan M., McLaughlin B., Weiss J.B. ve Griffiths C.E., 1999. Levels of Endothelial Cell Stimulating Angiogenesis Factor and Vascular Endothelial Growth Factor are Elevated in Psoriasis. *Br J Dermatol.*, 141 (6): 1054-60.
- Bulucu Altunkaynak B.Z. ve Özbek E., 2005. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ midir? *Dicle Tıp Dergisi*. 32 (4): 211-217.
- Cameron A.J., Shaw J.E. ve Zimmet P.Z., 2004. The Metabolic Syndrome: Prevalence in Worldwide Populations. *Endocrinol Metab Clin N Am.*, 33: 351-375.

- Campalani E. ve Barker J.N.W.N., 2005. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Current Genomics* 6: 51-60.
- Campalani E., Allen M.H., Fairhurst D., Young H.S., Mendonca C.O., Burden A.D., Griffiths C.E., Crook M.A., Barker J.N. ve Smith C.H., 2006. Apolipoprotein E Gene Polymorphisms Are Associated With Psoriasis But Do Not Determine Disease Response to Acitretin. *Br J Dermatol.*,154 (2) :345-352.
- Canpolati F., Akpinar H. ve Eskioğlu F., 2010. Mean Platelet Volume in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Rheumatol.*, 29 (3): 325-328.
- Capon F., Novelli G., Semprini S., Clementi M., Nudo M., Vultaggio P., Mazzanti C., Gobello T., Botta A., Fabrizi G. ve Dallapiccola B., 1999. Searching for Psoriasis Susceptibility Genes in Italy: Genome Scan and Evidence for a New Locus on Chromosome 1. *J Invest Dermatol.*, 112 (1): 32-35.
- Capon F., Bijlmakers M.J., Wolf N., Quaranta M., Huffmeier U., Allen M., Timms K., Abkevich V., Gutin A., Smith R., Warren R.B., Young H.S., Worthington J., Burden A.D., Griffiths C.E., Hayday A., Nestle F.O., Reis A., Lanchbury J., Barker J.N. ve Trembath R.C., 2008. Identification of ZNF313/RNF114 as a Novel Psoriasis Susceptibility Gene. *Hum Mol Genet.*, 17 (13) :1938-1945.
- Cerf E., Gustot A., Goormaghtigh E., Ruyschaert J.M. ve Raussens V., 2011. High Ability of Apolipoprotein E4 to Stabilize Amyloid- $\beta$  Peptide Oligomers, the Pathological Entities Responsible For Alzheimer's Disease. *FASEB J.* 25 (5): 1585-1595.
- Chamian F. ve Krueger J.G., 2004. Psoriasis Vulgaris: an Interplay of T Lymphocytes, Dendritic Cells, and Inflammatory Cytokines in Pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.*, 16 (4): 331-337.
- Chang Y.C., Liu P.H., Lee W.J., Chang T.J., Jiang Y.D., Li H.Y., Kuo S.S., Lee K.C. ve Chuang L.M., 2008. Common Variation in The Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Confers Risk of Obesity and Modulates BMI in the Chinese Population. *Diabetes.* 57 (8): 2245-2252.



- Cho S.S., Bacon C.M., Sudarshan C., Rees R.C., Finbloom D., Pine R. ve O'Shea J.J., 1996. Activation of STAT4 by IL-12 and IFN- $\alpha$ : Evidence for the Involvement of Ligand-Induced Tyrosine and Serine Phosphorylation. *J Immunol.*, 157 (11): 4781-4789.
- Cho K.A., Kim J.Y., Woo S.Y., Park H.J., Lee K.H. ve Pae C.U., 2012 Interleukin-17 and Interleukin-22 Induced Proinflammatory Cytokine Production in Keratinocytes via Inhibitor of Nuclear Factor  $\kappa$ B Kinase- $\alpha$  Expression. *Ann Dermatol.*, 24 (4): 398-405.
- Christophers E. ve Henseler T., 1992. Psoriasis Type I and Type II Are Subtypes of Nonpustular Psoriasis. *Semin Dermatol.* 11 (4): 261-6.
- Christophers E. ve Mrowietz U., 1995. The Inflammatory Infiltrate in Psoriasis. *Clin Dermatol.*, 13: 131-135.
- Christophers E., 2001. Psoriasis-Epidemiology and Clinical Spectrum. *Clin Exp Dermatol.*, 26: 314-320.
- Cohen A.D., Dreiherr J., Shapiro Y., Vidavsky L., Vardy D.A., Davidovici B. ve Meyerovitch J., 2008. Psoriasis and Diabetes: a Population-Based Cross-Sectional Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 22: 585-589.
- Corkb M.J., di Giovineb F.S., Duffb G.W. ve Grovesa R.W., 2006. Interleukin-1: A Key Inflammatory Mediator in Psoriasis? *Cytokine*, 33 (2): 72-78.
- Coto-Segura Coto-Segura ve ark., 2010. Campalani P., Coto E., Alvarez V., Morales B., Soto-Sánchez J., Corao A.I. ve Santos-Juanes J. 2010. Apolipoprotein Epsilon4 Allele Is Associated With Psoriasis Severity. *Arch Dermatol Res.*, 302 (2) :145-149.
- Couderc R. ve Bailleul S., 1998. Apolipoprotein E and Its Alleles in Healthy Subjects and in Atherosclerosis. *Ann Biol Clin (Paris)*, 56 (6): 651-659.
- Craven N.M., Jackson C.W., Kirby B., Perrey C., Pravica V., Hutchinson I.V. ve Griffiths C.E., 2001. Cytokine Gene Polymorphisms in Psoriasis. *Br J Dermatol.* 144 (4): 849-853.

- Creamer D., Sullivan D., Bicknell R. ve Barker J., 2002. Angiogenesis in Psoriasis. *Angiogenesis*, 5 (I): 231-236.
- Csép K., Vitay M., Dudutz G., Rosivall L. ve Korányi L., 2007. Relationship of FABP2-A54T Polymorphism and The Metabolic Syndrome in the Romanian Maros County. 148 (13): 597-602.
- Çalıkoğlu E. ve Alpay F.B., 2000. Psoriasis Vulgaris, Pruri Universalis, Alopesi Areata ve Kronik Ürtikerli Hastalarda Depresyon ve Anksiyete. *Türkiye Klinikleri Dermatol.*, 10: 229-223.
- Darnell J.E., 1997. STATs and Gene Regulation. *Science*. 277 (5332): 1630-1635.
- Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J.C., Puig L., Emery P., Barker J.N., van de Kerkhof P., Stähle M., Nestle F.O., Girolomoni G. ve Krueger J.G., 2010. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J Invest Dermatol*. 130 (7): 1785-1796.
- de Bakker P.I., Mc Vean G., Sabeti P.C., Miretti, M.M., Green T., Marchini J., Ke, X., Monsuur A.J., Whittaker P., Delgado M., Morrison J., Richardson A., Walsh E.C., Gao X., Galver L., Hart J., Hafler D.A., Pericak--Vance M., Todd J.A. ve Daly M.J., 2006. A High Resolution HLA and SNP Haplotype Map for Disease Association Studies in the Extended Human MHC. *Nat Genet.*, 38 (10): 1166-1172.
- de Boer O.J., van der Loos C.M., Hamerlinck F., Bos J.D., Das P.K., 1994. Reappraisal of In Situ Immunophenotypic Analysis of Psoriasis Skin: Interaction of Activated HLA-DR+ Immunocompetent Cells And Endothelial Cells Is a Major Feature of Psoriatic Lesions. *Arch Dermatol Res.*, 286 (2): 87-96.
- de Oliveira- S.T., Maragno L., Arnone M., Fonseca Takahashi M.D. ve Romiti R., 2010. Generalized Pustular Psoriasis in Childhood. *Pediatr Dermatol.*, 27 (4): 349-354.
- Deveci A., Ermertcan A.T., Deniz F., Madak B.G. ve Öztürkcan S., 2007. Psoriasisli Hastalarda Alkol Kullanımı ve İntihar Olasılığı *Türkiye'de Psikiyatri* 9 (2).103-107.

- Di Meglio P., 2010. The Role of IL-23 in The Immunopathogenesis of Psoriasis. *F1000 Biol Rep.*, 2: 40-45.
- Di Minno M.N., Iervolino S., Peluso R., Scarpa R. ve Di Minno G., 2012. Platelet Reactivity and Disease Activity in Subjects With Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 39 (2): 334-336.
- Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M., Kiess W., Vatin V., Lecoeur C., Delplanque J., Vaillant E., Pattou F., Ruiz J., Weill J., Levy-Marchal C., Horber F., Potoczna N., Hercberg S., Le Stunff C., Bougnères .P, Kovacs P., Marre M, Balkau B., Cauchi S., Chèvre J.C., Froguel P., 2007. Variation in FTO Contributes to Childhood Obesity and Severe Adult Obesity. *Nat Genet.*, 39 (6): 724-726.
- Dlouha D., Pitha J., Lanska V. ve Hubacek J.A., 2012. Association Between FTO 1st Intron Tagging Variant and Telomere Length in Middle Aged Females. 3 PMFs Study. *Clin Chim Acta.* 413 (15-16): 1222-1225.
- Doger F.K., Dikicioglu E., Ergin F., Unal E., Sendur N. ve Uslu M., 2007. Nature of Cell Kinetics in Psoriatic Epidermis. *J Cutan Pathol.* 34 (3): 257-263.
- Döner N., Yaşar Ş. ve Emekçi T.R., 2011. Obezite ile İlişkili Dermatolojilerin Obezlerde ve Aşırı Kilolularda Araştırılması. *Turkderm.* 45.146-151.
- Driessen R.J., Boezeman J.B., Van de Kerkhof P.C., De Jong E.M., 2009. Cardiovascular Risk Factors in High-Need Psoriasis Patients and Its Implications for Biological Therapies. *J Dermatolog Treat.*, 20 (1): 42-47.
- Duarte G.V., Oliveira M.D., Cardoso T.M., Follador I., Silva T.S., Cavalheiro C.M., Nonato W. ve Carvalho E.M., 2012. Association Between Obesity Measured by Different Parameters and Severity Of Psoriasis. *Int J Dermatol.* 52 (2): 177-181.
- Duffy D.L., Spelman L.S. ve Martin N.G., 1993 Psoriasis in Australian Twins *J. Am. Acad. Dermatol.* 29 (3): 428-434.

- Duman B.S., Oztürk M., Yilmazer S. ve Hatemi H., 2004. Apolipoprotein E Polymorphism in Turkish Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Allele Frequency and Relation to Serum Lipid Concentrations. *Diabetes Nutr Metab.* 17 (5): 267-274.
- Eastmond C.J., 1994. Psoriatic Arthritis. Genetics and HLA Antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 8(2): 263-276.
- Eckel R.H., Grundy S.M. ve, Zimmet P.Z., 2005. The Metabolic Syndrome. *Lancet*, 365 1415-1428.
- Eisenberg D.T., Kuzawa C.W. ve Hayes M.G., 2010. Worldwide Allele Frequencies of the Human Apolipoprotein E (APOE) Gene: Climate, Local Adaptations and Evolutionary History. *Am J Phys Anthropol.* 143 (1):100-111.
- el Barnawi N.Y., Giasuddin A.S., Ziu M.M. ve Singh M., 2001. Serum Cytokine Levels in Psoriasis Vulgaris. *Br J Biomed Sci.* 58 (1): 40-44.
- Elder D.E., Elenitsas R., Rubin A.I., Loffreda M., Miller J. ve Miller O.F., 2012. Disorders of Superficial Cutaneous Reactive Unit; Superficial Dermatitis With Psoriasiform Proliferation in LEVER'S Histopathology of the Skin. (3rd Ed.) Lippincott Williams & Wilkins, p.123.
- Enlund F., Samuelsson L., Enerbäck C., Inerot A., Wahlström J., Yhr M., Torinsson A., Riley J., Swanbeck G. ve Martinsson T., 1999. Psoriasis Susceptibility Locus in Chromosome Region 3q21 Identified in Patients From Southwest Sweden. *Eur J Hum Genet.*, 7 (7): 783-790.
- Erdem R.H. 2000. Psoriatik Artrtitin Klinik Özellikleri., 2000. *Romatizma*, 15 (1) : 31-38.
- Ergün A., 2005. Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 25: 412-420.
- Erkkilä A.T., Lindi V., Lehto S., Pyörälä K., Laakso M., Uusitupa M.I., 2002 Variation in the Fatty Acid Binding Protein 2 Gene Is Not Associated With Markers of Metabolic Syndrome in Patients With Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 12 (2): 53-9.

- FABP2 Fatty Acid Binding Protein 2, Intestinal [ Homo sapiens (human) ]. (n.d.) National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. April 12, 2013. from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2169>>.
- Fan X., Yang S., Huang W., Wang Z.M., Sun L.D., Liang Y.H., Gao M., Ren Y.Q., Zhang K.Y., Du W.H., Shen Y.J., Liu J.J. ve Zhang X.J., 2008. Fine Mapping of the Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Supports HLA-C As The Susceptibility Gene in the Han Chinese Population. *PLoS Genet.* 4 (3) :e1000038.
- Fang H., Li Y., Du S., Hu X., Zhang Q., Liu A. ve Ma G., 2010. Variant rs9939609 in the FTO Gene Is Associated With Body Mass Index Among Chinese Children. *BMC Med Genet* 11:136.
- Fantuzzi G., 2005. Adipose Tissue, Adipokines, and Inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115 (5) : 911-919.
- Farber E.M. ve Nall L., 1993. Nail psoriasis. *Cutis.* 50(3): 174-178.
- Farber E.M., Nall M.L. ve Watson W., 1974 Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs. *Arch Dermatol.* 109 (2):207-211.
- Farber E.M. ve Nall L., 1993. Pustular Psoriasis. *Cutis.* 51(1): 29-32.
- Farber E.M. ve Nall M.L., 1998. *Epidemiology: Natural History and Genetics. Psoriasis.* eds, (3rd ed.) Roenigk HH, Maibach HI, New York: Marcel, 107-158.
- Farkas A. ve Kemény L., 2010 Psoriasis and Alcohol: Is Cutaneous Ethanol One of the Missing Links? *Br. J. Dermatol.* 162 (4); 711-716.
- Feldman B., Chapman J. ve Korczyn A.D., 2006. Apolipoprotein Epsilon4 Advances Appearance of Psychosis in Patients With Parkinson's Disease. 113 (1):14-7.
- Feussner G., Funke H., Weng W., Assmann G., Lackner K.J. ve Ziegler R., 1992. Severe Type III Hyperlipoproteinemia Associated With Unusual Apolipoprotein E1 Phenotype And Epsilon 1/Null' Genotype. *Eur J Clin Invest.* 22 (9): 599-608.

- Feussner G., Feussner V., Hoffmann M.M., Lohrmann J., Wieland H. ve Marz W., 1998. Molecular Basis Of Type III Hyperlipoproteinemia in Germany. *Hum Mutat.* 11 (6): 417-423.
- Fischer J., Koch L., Emmerling C., Vierkotten J., Peters T., Brüning J.C. ve Rütter U., 2009. Inactivation of the Fto Gene Protects From Obesity. *Nature.* 458 (7240): 894-898.
- Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y. ve Jarvelin M.R., 2007. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science.* 316 (5826): 889-894.
- Fredriksson R., Häggglund M., Olszewski P.K., Stephansson O., Jacobsson J.A., Olszewska A.M., Levine A.S., Lindblom J. ve Schiöth HB., 2008. The Obesity Gene, FTO, is of Ancient Origin, Up-Regulated During Food Deprivation And Expressed in Neurons of Feeding-Related Nuclei of the Brain. *Endocrinology.* 149 (5): 2062-2071.
- Friedewald V.E., Carter J.C., Gelfand J.M., Gordon K.B., Gibbons G.H., Grundy S.M, Jarratt M.T, Krueger J.G. ve Ri P.M., 2008. AJC Editor's Consensus: Psoriasis and Coronary Artery Disease, *Am J Cardiol.*, 102: 1631-1643
- Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal F.J., Burrell M.A., 2010. The Adipocyte: A Model for Integration of Endocrine and Metabolic Signaling in Energy Metabolism Regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E827-E847.
- Furumoto H., Nakamura K., Imamura T., Hamamoto Y., Shimizu T., Muto M. ve Asagami C., 1997. Association of Apolipoprotein Allele Epsilon 2 With Psoriasis Vulgaris in Japanese Population. *Arch Dermatol Res.* 289 (9): 497-500.
- Gaur U. ve Aggarwal B.B., 2003. Regulation of Proliferation, Survival and Apoptosis by Members of the TNF Superfamily. *Biochem Pharmacol.* 66 (8): 1403-1408.

- Gelfand J.M., Mehta N.M. ve Langan S.M., 2011. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Strenght in Numbers. *JAMA* 131 (5): 1007-1010.
- Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J. ve Troxel A.B., 2006. Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA* 296 (14): 1735-1741.
- Gelfant S., 1976. The Cell Cycle in Psoriasis: A Reappraisal. *British Journal of Dermatology* 95 (6): 577-590.
- Gerken T., Girard C.A., Tung Y.C., Webby C.J., Saudek V., Hewitson K.S., Yeo G.S., McDonough M.A., Cunliffe S., McNeill L.A., Galvanovskis J., Rorsman P., Robins P., Prieur X., Coll A.P., Ma M., Jovanovic Z., Farooqi I.S., Sedgwick B., Barroso I., Lindahl T., Ponting C.P. ve Ashcroft F.M., 2007. The Obesity-Associated FTO Gene Encodes A 2 oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science*. 318 (5855): 1469-1472.
- Ghazizadeh R., Shimizu H., Tosa M. ve Ghazizadeh M., 2010. Pathogenic Mechanisms Shared between Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Int J Med Sci*. 7 (5): 284-289
- Ghebranious N., Ivacic L., Mallum J., and Dokken C., 2005. Detection of ApoE E2, E3 and E4 Alleles Using MALDI-TOF Mass Spectrometry and the Homogeneous Mass-Extend Technology. *Nucleic Acids Res*. 33 (17): e149.
- Ghiasi M., Nouri M., Abbasi A., Hatami P., Abbasi M.A. ve Nourijelyani K., 2011. Psoriasis and Increased Prevalence of Hypertension and Diabetes Mellitus. *Indian J Dermatol*. 56 (5): 533-536.
- Gibson S.H. ve Perry H.O., 1956. Diabetes and Psoriasis. *AMA Arch Derm*. 74 (5): 487-488
- Gladman D. ve Farewell V.T., 1995. The role of HLA Antigens As Indicators of Disease Progression in Psoriatic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 38 (6): 845-850.

- Gladman D.D., Antoni C., Mease P., Clegg D.O. ve Nash P., 2005. Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Clinical Features, Course and Outcome. *Ann Rheum dis.* 64 (2): ii14-17.
- Gladman D.D., Anhorn K.A., Schachter R.K. ve Mervant H., 1986. HLA Antigens in Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 13 (3): 586-592.
- Gladman D.D., Farewell V.T., Kopciuk K.A. ve Cook R.J., 1998. HLA Markers and progression in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 25 (4): 730-733.
- Gladman, D.D., 2004. Psoriatic Arthritis. *Dermatol Ther.* 14 : 350-363.
- Goldminz A.M., Au S.C., Kim N., Gottlieb A.B. ve Lizzul P.F., 2013. NF- $\kappa$ B: An Essential Transcription Factor in Psoriasis. *J Dermatol Sci.* 69 (2): 89-94.
- Gomez L.C., Real S.M., Ojeda M.S., Gimenez S., Mayorga L.S. ve Roqué M., 2007. Polymorphism of the FABP2 Gene: A Population Frequency Analysis and an Association Study With Cardiovascular Risk Markers in Argentina. *BMC Med Genet.* 8:39.
- Gomi T., Shiohara T., Munakata T., Imanishi K. ve Nagashima M., 1991. Interleukin 1 $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , and Interferon gamma in Psoriasis. *Arch Dermatol.* 127 (6): 827-830.
- Goran M.I. ve Alderete T.L., 2012. Targeting Adipose Tissue Inflammation to Treat the Underlying Basis of the Metabolic Complications of Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 73: 49-60.
- Gottlieb D.J., DeStefano A.L., Foley D.J., Mignot E., Redline S., Givelber R.J. ve Young T., 2004. ApoE epsilon4 is Associated With Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 63 (4): 664-668.
- Götz K., Briscoe J. ve Rütter U., 2005. Homozygous Ft Embryos Are Affected in Floor Plate Maintenance and Ventral Neural Tube Patterning. *Dev Dyn.* 233 (2): 623-630.
- Grossman R.M., Krueger J., Yourish D., Granelli-Piperno A., Murphy D.P., May L.T., Kupper T.S., Sehgal P.B. ve Gottlieb A.B., 1989. Interleukin-6 is Expressed in



- High Levels in Psoriatic Skin and Stimulates Proliferation Cultured Human Keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86 (16): 6367-6371.
- Groves R.W., Allen M.H., Ross E.L., Barker J.N. ve MacDonald D.M., 1995. Tumour Necrosis Factor Alpha Is Pro-Inflammatory in Normal Human Skin and Modulates Cutaneous Adhesion Molecule Expression *Br J Dermatol.* 132 (3): 345-52.
- Grundy S.M., 2003. Inflammation, Metabolic Syndrome, and Diet Responsiveness. *Circulation* 108: 126-128.
- Grundy S.M., 2006. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *J Am Coll Cardiol.* 47 (6): 1093-1100.
- Gülekon A. ve Adışen E., 2008. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Türkderm* 42 (2): 23-25.
- Haake A.R. ve Polakowska R.R., 1993. Cell Death by Apoptosis in Epidermal Biology. *Journal of Investigative Dermatology* 101: 107-112.
- Haase I., Hobbs R.M. Romero R.M. Broad S. ve Watt F.M., 2001. A role for Mitogen-Activated Protein Kinase Activation by Integrins in the Pathogenesis of Psoriasis. *J Clin Invest.* 108 (4): 527-536.
- Han Z., Niu T., Chang J., Lei X., Zhao M., Wang Q., Cheng W., Wang J., Feng Y. ve Chai J., 2010. Crystal Structure of the FTO Protein Reveals Basis for Its Substrate Specificity. *Nature.* 464 (7292): 1205-1209.
- Han Y., Liu T. ve Lu L., 2013. Apolipoprotein E Gene Polymorphism in Psoriasis: A Meta-Analysis. *Arch Med Res.* 44 (1): 46-53.
- Hansson G.K. ve Hermansson A., 2011. The Immune system in Atherosclerosis, *Nature Immunology*, 12: 204–212.
- Hashimoto T., Serrano-Pozo A., Hori Y., Adams K.W., Takeda S., Banerji A.O., Mitani A., Joyner D., Thyssen D.H., Bacskai B.J., Frosch M.P., Spires-Jones T.L., Finn M.B., Holtzman D.M.ve Hyman B.T., 2012. Apolipoprotein E, Especially Apolipoprotein E4, Increases the Oligomerization of Amyloid  $\beta$  peptide. *J Neurosci.* 32 (43): 15181-15192.

- Hatters D.M., Peters-Libeu C.A. ve Weisgraber K.H., 2006. Apolipoprotein E Structure: Insights Into Function. *Trends Biochem Sci.* 8: 445-454.
- Heidenreich R., Röcken M. ve Ghoreschi K., 2009. Angiogenesis Drives Psoriasis Pathogenesis. *Int J Exp Pathol.* 90 (3): 232-2348.
- Heim M.H., 2003. The STAT protein family. In: *Signal Transducers and Activators of Transcription(STATs)*. Sehgal P., Levy D. E. ve Hirano T. Kluwer Academic Publishers, 11-27.
- Hellgren L., 1967. Psoriasis: the Prevalence in Sex, Age and Occupational Groups in Total Populations in Sweden: Morphology, Inheritance and Association With Other Skin and Rheumatic Diseases. Almqvist & Wiksell, Stockholm
- Henno A., Blacher S., Lambert C., Colige A., Seidel L., Noël A., Lapière C., de la Brassinne M. ve Nusgens B.V., 2009. Altered Expression of Angiogenesis and Lymphangiogenesis Markers in the Uninvolved Skin of Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol.* 160 (3): 581-590.
- Henseler T. ve Christophers E., 1985. Psoriasis of Early and Late Onset: Characterization of Two Types of Psoriasis Vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 13 (3): 450-456.
- Hertzel A.V. ve Bernlohr D., 2000. The Mammalian Fatty Acid-Binding Protein Multigene Family: Molecular and Genetic Insights into Function. *Trends Endocrinol Metab.* 11 (5): 175-180.
- Heymer J., Kuehn M. ve Rütter U., 1997. The Expression Pattern of Nodal And Lefty in the Mouse Mutant Ft Suggests a Function in the Establishment of Handedness. *Mech Dev.* 66 (1-2): 5-11.
- Higgins E. A., 2000. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 25 (2): 107-110.
- Hinney A., Nguyen T.T., Scherag A., Friedel S., Brönnner G., Müller T.D., Grallert H., Illig T., Wichmann H.E., Rief W., Schäfer H. ve Hebebrand J., 2007. Genome Wide Association (GWA) Study for Early Onset Extreme Obesity Supports the Role of Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO) Variants. *PLoS One* 2.e1361

- Ho P., Barton A. ve Worthington J., 2004. Genetic Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Mod Rheumatol.* 14 (2): 91-100.
- Ho P.Y., Barton A., Worthington J., Plant D., Griffiths C.E., Young H.S., Bradburn P., Thomson W., Silman A.J. ve Bruce I.N., 2008. Investigating the Role of the HLA-Cw\*06 and HLA-DRB1 Genes in Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Comparison With Psoriasis and Undifferentiated Inflammatory Arthritis. *Ann. Rheum Dis* 67: 677-682.
- Hoffmann M.M., Scharnagl H., Köster W., Winkler K., Wieland H., März W., 2001. Apolipoprotein E1 Baden (Arg(180)-->Cys). A New Apolipoprotein E Variant Associated With Hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta.* 303 (1-2): 41-48.
- Holm S., Sanchez F., Carlén L., Mallbris L., Ståhle M. ve O'Brien K., 2005. HLA-Cw\*0602 Associates More Strongly to Psoriasis in the Swedish Population Than Variants of the Novel 6p21.3 Gene PSORS1C3. *Acta Derm Venereol* 85 (1): 2-8.
- Horvath C.M., 2000. STAT Proteins and Transcriptional Responses to Extracellular Signals. *Trends Biochem Sci.* 25 (10): 496-502.
- Huang Z.H., Maeda N.ve Mazzone T., 2011. Expression of the Human ApoE2 Isoform in Adipocytes: Altered Cellular Processing and Impaired Adipocyte Lipogenesis. *J Lipid Res.* 52 (9): 1733-1741.
- Huffmeier U., Uebe S., Ekici A.B., Bowes J., Giardina E., Korendowych E., Juneblad K., Apel M., McManus R., Ho P., Bruce I. N., Ryan, A. W., Behrens F., Lascorz J., Böhm B., Traupe H., Lohmann J., Gieger C., Wichmann H.E., Herold C., Steffens M., Klareskog L., Wienker T.F., Fitzgerald O., Alenius G.M., McHugh N.J., Novelli G., Burkhardt H., Barton A. ve Reis A., 2010. Common Variants at TRAF3IP2 Are Associated With Susceptibility to Psoriatic Arthritis and Psoriasis *Nat Genet.* 2 (11): 996-999.
- Hunt S.C., Stone S., Xin Y., Scherer C.A., Magness C.L., Iadonato S.P., Hopkins P.N. ve Adams T.D., 2008. Association of the FTO gene with BMI *Obesity* 16 (4): 902-4

- Husted J.A., Thavaneswaran A., Chandran Eder L., Rosen C.F., Cook R.J., ve Gladman D.D., 2011. Cardiovascular and Other Comorbidities in Patients With Psoriatic Arthritis: a Comparison With Patients With Psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 (12): 1729-1735.
- IFNG Interferon, Gamma [Homo sapiens]. Gene ID: 3458 (n.d) Retrieved March 10, 2013, from . <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3458>>.
- Ikäheimo I., Tiilikainen A., Karvonen J. ve Silvennoinen-Kassinen S., 1996. HLA risk haplotype Cw6,DR7,DQA1\*0201 and HLA-Cw6 With Reference to the Clinical Picture of Psoriasis Vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 288 (7): 363-365.
- Imamura T., Takata I., Tominaga K., Yamamoto T., Ogasawara M., Asagami C., 1990. Apolipoprotein E Phenotypes and Psoriasis. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi.* 100 (9): 923-928.
- Iron A., Richard P., Beucler I., Thomas G., Pascual de Zulueta M., Bereziat G., Cassaigne A. ve de Gennes J.L., 1994. Pathology of the Human Apolipoprotein E Gene. *Bull Acad Natl Med.* 178 (3): 415-426.
- Ishii T., Hirose H., Kawai T., Hayashi K., Maruyama H., Saito I. ve Saruta T., 2001. Effects of Intestinal Fatty Acid-Binding Protein Gene Ala54Thr Polymorphism and Beta3-Adrenergic Receptor Gene Trp64Arg Polymorphism on Insulin Resistance and Fasting Plasma Glucose in Young to Older Japanese Men. *Metabolism.* 50 (11): 1301-1307.
- Işık S., Delbaşı T., Berker D., Aydın Y. ve Güler S., 2009. Kalp Hastalıklarında Diyabet Yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 9: 238-2347.
- Jacobson N.G., Szabo S.J., Weber-Nordt R.M., Zhong Z., Schreiber R.D., Darnell J.E., Murphy K.M., 1995. Interleukin 12 Signaling In T Helper Type 1 (Th1) Cells Involves Tyrosine Phosphorylation of Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)3 and STAT4 *J Exp Med.* 181 (5): 1755-1762.
- Jadali Z., Eslami M.B., Mansouri P., Safari R., Bayatian P., Mirshafiey A. ve Salehi Nodeh A.R., 2007. Th1/Th2 Cytokines in Psoriasis. *Iranian J Publ Health* 36 (2): 87-91.

- Ji J.D., Lee W.J., Kong K.A., Woo J.H., Choi S.J., Lee Y.H. ve Song G.G., 2010. Association of STAT4 Polymorphism With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Mol Biol Rep.* 37 (1): 141-147.
- Jia G., Yang C.G., Yang S., Jian X., Yi C., Zhou Z. ve He C., 2008. Oxidative Demethylation of 3-Methylthymine And 3-Methyluracil in Single-Stranded DNA and RNA by Mouse and Human FTO. *FEBS Lett.* 582 (23-24): 3313-3319.
- Kalix B., Meynet M.C., Garin M.C., James R.W., 2001. The Apolipoprotein Epsilon2 Allele and the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Diabet Med.* 18 (6): 445-450.
- Kaplan M.H., Sun Y.L., Hoey T., Grusby M J., 1996. Impaired IL-12 Responses And Enhanced Development of Th2 Cells in STAT4-Deficient Mice. *Nature.* 382 (6587): 174-177.
- Kapp A., 1993. The role of cytokines for the pathogenesis of psoriasis. *Hautarzt* 44 (4): 201-207.
- Karpouzis A., Caridha R., Tripsianis G., Michailidis C., Martinis G. ve Veletza S.V., 2009. Apolipoprotein E gene polymorphism in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 301 (6): 405-410.
- Kastelan M., Prpić-Massari L. ve Brajac I., 2009. Apoptosis in . *Acta Dermatovenerol Croat.* 17 (3): 182-186.
- Kawashima K., Doi H., Ito Y., Shibata M., Yoshinaka R. ve Otsuki Y., 2004. Evaluation of Cell Death and Proliferation in Psoriatic Epidermis. *J Dermatol Sci* 35(3): 207-214.
- Kershaw E.E. ve Flier J.S., 2004. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (6): 2548-2556.
- Kimhi O., Caspi D., Bornstein N.M., Maharshak N., Gur A., Arbel Y., Comaneshter D., Paran D., Wigler I., Levartovsky D., Berliner S. ve Elkayam, O., 2007. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 36: 203-209.

- Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani., 2008. Association of STAT4 With Susceptibility to Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in the Japanese Population 58 (7): 1940-1946.
- Kobori S., Nakamura N., Uzawa H. ve Shichiri M., 1998. Influence of Apolipoprotein E Polymorphism on Plasma Lipid and Apolipoprotein Levels, and Clinical Characteristics of Type III Hyperlipoproteinemia due to Apolipoprotein E Phenotype E2/2 in Japan. *Atherosclerosis*. 69 (1): 81-88.
- Konstantinova N.V., Duong D.M., Remenyik E., Hazarika P., Chuang A., Duvic M., 1996. Interleukin-8 is Induced in Skin Equivalents and is Highest in Those Derived From Psoriatic Fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 107 (4): 615-621.
- Korkmaz A. ve Topal T., 2006. Modern Life And New Diseases: Metabolic Syndrome. *TAF Prev Med Bull*, 5 (4): 307-316.
- Krueger G. ve Callis K., 2004. Potential of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arch Dermatol*. 140 (2): 218-225.
- Krueger J.G. ve Bowcock A., 2005. Psoriatic Arthritis and Psoriasis: Classification, Clinical Features, Pathophysiology, Immunology, Genetics. *Ann Rheum Dis*. 64 (2):ii30-36.
- Kuhel D.G., Konaniah E.S., Basford J.E., McVey C., Goodin C.T., Chatterjee T.K., Weintraub N.L. ve Hui D.Y., 2013. Apolipoprotein E2 Accentuates Postprandial Inflammation and Diet-Induced Obesity to Promote Hyperinsulinemia in Mice. *Diabetes*. 62 (2): 382-391.
- Kulluk P. ve Utaş S., 2009. Psoriatik Tırnak Tanı ve Tedavisi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 3: 83-88.

- Kumar S., Han J., Li T. ve Qureshi A.A., 2012. Obesity, Waist Circumference, Weight Change and The Risk Of Psoriasis In US Women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.12001.
- Kuroda K., Sapadin A., Shoji .T, Fleischmajer R. ve Lebwohl M., 2001. Altered Expression of Angiopoietins and Tie2 Endothelium Receptor in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 116 (5): 713-720.
- Kurzeja M., Rudnicka L. ve Olszewska M., 2011. New Interleukin-23 Pathway Inhibitors in Dermatology: Ustekinumab, Briakinumab, and Secukinumab. *Am J Clin Dermatol*. 12 (2): 113-125.
- Kuzu I., 2009. Bozulmuş Glukoz Toleransi Olan Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğunun İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Lavaroni G., Kokelj F., Pauluzzi P. ve Trevisan G., 1974. The Nails in Psoriatic Arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 186: 113.
- Lee Y.A., Rüschenndorf F., Windemuth C., Schmitt-Egenolf M., Stadelmann A., Nürnberg G., Ständer M., Wienker T.F., Reis A. ve Traupe H., 2000. Genomewide Scan in German Families Reveals Evidence for a Novel Psoriasis-Susceptibility Locus on Chromosome 19p13. *Am J Hum Gene.t* 67 (4): 1020-1024.
- Lee H.S., Park H., Yang S., Kim D. ve Park Y., 2008. STAT4 Polymorphism is Associated With Early-Onset Type 1 Diabetes, But Not With Late-Onset Type 1 Diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1150: 93-98.
- Leivo, T. Basement Membrane Zone Proteins Epithelial Integrins And Tgf-Beta System. in Reepithelialization, Dermatitis Herpetiformis and Psoriasis : Modulation by Isotretinoin, Betamethasone And Calcipotriol., 2000. PhD Dissertation (Doktora Tezi) Oulu University, Helsinki, Finland:
- Leonard W.J. ve O'Shea J.J., 1998. Jaks and STATs: Biological Implications. *Annu Rev Immunol.*, 16:293-322.

- Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., Li S., Dooley L.T. ve Gordon KB., 2008. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Psoriasis: 76-Week Results From a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 1). *Lancet.*, 371(9625): 1665-1674.
- Lew W., Bowcock A.M. ve Krueger J.G., 2004. Psoriasis Vulgaris: Cutaneous Lymphoid Tissue Supports T-Cell Activation and 'Type 1' Inflammatory Gene Expression. *Trends Immunol.* 25 (6): 295-305.
- Li A., Dubey S., Varney M.L., Dave B.J. ve Singh R.K., 2003. IL-8 Directly Enhanced Endothelial Cell Survival, Proliferation, and Matrix Metalloproteinases Production and Regulated Angiogenesis. *J Immunol.* 170 (6): 3369-3376.
- Li H., Wu Y., Loss R.J., Hu F.B., Liu Y., Wang J., Yu Z. ve Lin X., 2008. Variants in The Fat Mass- and Obesity-Associated (FTO) Gene Are Not Associated With Obesity in a Chinese Han Population. *Diabetes.* 57 (1): 264-268.
- Li H., Kilpeläinen T.O., Liu C., Zhu J., Liu Y., Hu C., Yang Z., Zhang W., Bao W., Cha S., Wu Y., Yang T., Sekine A., Choi B.Y., Yajnik C.S., Zhou D., Takeuchi F., Yamamoto K., Chan J.C., Mani K.R., Been L.F., Imamura M., Nakashima E., Lee N., Fujisawa T., Karasawa S., Wen W. ve Joglekar C., 2012. Association of Genetic Variation in FTO With Risk of Obesity and Type 2 Diabetes With Data From 96,551 East and South Asians. *Diabetologia.* 55 (4): 981-995.
- Li Y., Liao W., Chang M., Schrodi S.J., Bui N., Catanese J.J., Poon A., Matsunami N., Callis-Duffin K.P., Leppert M.F., Bowcock A.M., Kwok P.Y., Krueger G.G. ve Begovich A.B., 2009. Further Genetic Evidence for Three Psoriasis-Risk Genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol.* 129 (3) :629-634.
- Liang Y.L., Wu H., Shen X., Li P.Q., Yang X.Q., Liang L., Tian W.H., Zhang L.F. ve Xie X.D., 2012. Association of STAT4 rs7574865 Polymorphism With Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis. *Mol Biol Rep.* 39 (9): 8873-8882.



- Liberopoulos , Miltiadous , Hatzivassiliou , Ayrton , Bairaktari , Cariolou M. ve Elisaf M., 2004. Apolipoprotein E Polymorphism in Northwestern Greece: Frequency and Effect on Lipid Parameters. *Ann Clin Lab Sci.* 34 (4): 347-354
- Liew S.C., Das-Gupta E., Chakravarthi S., Wong S.F., Lee N., Safdar N., Jamil A., 2012. Differential Expression of the Angiogenesis Growth Factors in Psoriasis Vulgaris. *BMC Res Notes* 5: 201 (In press).
- LightMix® Kit ApoE C112R R158C Roche Diagnostics (n.d.). Retrieved April 21, 2013, from . [http://www.roche-as.es/logs/LightMix%C2%AE\\_40-0445-16\\_ApoE-112-158\\_V080904.pdf](http://www.roche-as.es/logs/LightMix%C2%AE_40-0445-16_ApoE-112-158_V080904.pdf).
- Liu Y., Krueger J.G. ve Bowcock A.M., 2007. Psoriasis: Genetic Associations and Immune System Changes. *Genes Immun.* 8 (1): 1-12.
- Liu Y., Helms C., Liao W., Zaba L.C., Duan S., Gardner J., Wise C., Miner A., Malloy M.J., Pullinger C.R., Kane J.P., Saccone S., Worthington J., Bruce I., Kwok P.Y., Menter A., Krueger J., Barton A., Saccone N.L., Bowcock A.M., 2008. Leal, Suzanne M.. ed. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PloS Genet.* 4 (3): e1000041.
- Liu C.C., Kanekiyo T., Xu H. ve Bu G., 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: Risk, Mechanisms and Therapy. *Nat Rev Neurol.* 9 (2): 106-118.
- Lomholt G., 1954. Psoriasis on the Faroe Islands; a Preliminary Report. *Acta Dermato Venereologica* 34 (1-2): 92.
- Longo R., Sarmiento R., Fanelli M., Capaccetti B., Gattuso D. ve Gasparini G., 2002. Anti-Angiogenic Therapy: Rationale, Challenges and Clinical Studies. *angiogenesis* 5 (4): 137-156.
- Loos R.J. ve Bouchard C., 2008. FTO: the First Gene Contributing to Common Forms of Human Obesity. *Obes Rev.* 9 (3): 246-250.
- López M., Guerrero J., Yescas P., Boll M.C., Familiar I., Ochoa A., Rasmussen A. ve Alonso M.E., 2007. Apolipoprotein E epsilon4 Allele is Associated With Parkinson Disease Risk in a Mexican Mestizo Population. *Mov Disord.* 22 (3): 417-420.

- Love T.J., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L., Ogdie A., Gelfand J.M. ve Choi H.K., 2012. Obesity and The Risk of Psoriatic Arthritis: A Population-Based Study. *Ann Rheum Dis.* 71 (8): 1273-1277.
- Lowes M.A., Bowcock A.M. ve Krueger J.G., 2007. Pathogenesis and Therapy of Psoriasis. *Nature* 445 (1): 866-873.
- Lucke C., Zhang F., Hamilton J.A., Sacchettini J.C. ve Ruterjans H., 2000. Solution Structure of Ileal Lipid Binding Protein in Complex With Glycocholate. *Eur J Biochem.* 267 (10): 2929-2938.
- Luptáková L, Siváková D, Cvičelová M, Wsólóvá L, Danková Z, Michnová A, Blažíček P., 2013. Power of Biomarkers and Their Relative Contributions to Metabolic Syndrome in Slovak Adult Women. *Ann Hum Biol.* 40 (2): 132-138.
- Luu M., Cordero K.M., 2013. The Evolving Role of Biologics in The Treatment of Pediatric Psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 18 (2): 1-4.
- Madanagobalane S. ve Anandan S., 2012. Prevalence of Metabolic Syndrome in South Indian Patients With Psoriasis Vulgaris and The Relation Between Disease Severity and Metabolic Syndrome: A Hospital-Based Case-Control Study. *Indian J Dermatol.* 57 (5): 353-357.
- Magaudda L., Mondello M.R., Vaccaro M., Pergolizzi S., Cannavò S.P., Guarneri B. ve Santoro A., 1997. Changes in The Distribution of Actin-Associated Proteins in psoriatic keratinocytes. Immunohistochemical Study Using Confocal Laser Scanning Microscopy. *Arch Dermatol Res.* 289 (7): 378-383.
- Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall S.C. ve Weisgraber K H., 1984. Plasma Lipoproteins; Apolipoprotein Structure and Function. *J Lipid Res.* 25 (12): 1277-1294.
- Mahley R.V., 1988. Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein With Expanding Role in Cell Biology. *Science.* 240 (4852): 622-630.
- Mallon E., Bunce M., Wojnarowska F. ve Welsh K., 1997. HLA-CW\*0602 is a Susceptibility Factor in Type I Psoriasis, and Evidence Ala-73 is Increased in Male type I Psoriatics. *J Invest Dermatol.* 109 (2): 183-186.

- Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., Bu Z.Y. ve Zheng M., 2008. Overexpression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptors on Keratinocytes in Psoriasis: Regulated by Calcium Independent of VEGF. *J Cell Mol Med.* 12 (2): 649-660.
- Mansego M.L., Martinez F., Martínez-Larrad M.T., Zabena C., Rojo G., Morcillo S., Soriguer F., Martín-Escudero J.C., Serrano-Ríos M., Redon J. ve Chaves F.J., 2012. Common Variants of the Liver Fatty Acid Binding Protein Gene Influence the Risk of Type 2 Diabetes and Insulin Resistance in Spanish Population . *PLoS One* 7 (3): e31853.
- März W., Hoffmann M.M., Scharnagl H., Fisher E., Chen M., Nauck M., Feussner G. ve Wieland H., 1998. Apolipoprotein E2 (Arg136 --> Cys) Mutation in the Receptor Binding Domain of ApoE Is Not Associated With Dominant Type III Hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res.* 39 (3): 658-669.
- Matthews D., Fry L., Powles A., Weber J., McCarthy M., Fisher E., Davies K., Williamson R., 1996. Evidence That A Locus For Familial Psoriasis Maps to Chromosome 4q. *Nat Genet.* 14 (2): 231-233.
- McFadden J., Fry L., Powles A.V. ve Kimber I., 2012. Concepts in Psoriasis: Psoriasis and The Extracellular Matrix. *Br J Dermatol.* 167 (5): 980-986.
- McGeachy M.J. ve Cua D.J., 2007. The link between IL-23 and Th17 Cell-Mediated Immune Pathologies. *Semin Immunol.* 19 (6): 372-376.
- McHugh N.J., Laurent M.R., Treadwell B.L.J., Treadwell B.L., Tweed J.M. ve Dagger J., 2009. Other seronegative spondyloarthropathies. *Medicine* 38 (4): 190-193.
- McKenzie R.C. ve Sauder D.N., 1990. The Role of Keratinocyte Cytokines in Inflammation and Immunity. *Journal of Investigative Dermatology* 95: 105S-107S.
- McMurray F., Church C.D., Larder R., Nicholson G., Wells S., Teboul L., Tung Y.C., Rimmington D., Bosch F., Jimenez V., Yeo G.S., O'Rahilly S., Ashcroft F.M., Coll A.P. ve Cox R.D., 2013. Adult Onset Global Loss of the Fto Gene Alters Body Composition and Metabolism in the Mouse. *PLoS Genet* 9 (1): e1003166 (In press).

- McTaggart J.S., Lee S., Iberl M., Church C., Cox R.D., ve Ashcroft F.M., 2011. FTO Is Expressed in Neurones Throughout The Brain and Its Expression Is Unaltered by Fasting. *PLoS One*. 6 (11): e27968.
- Mhurchu C.N., 2009. Obesity: Global Causes Require Global Solutions. *Health Aff* 28 (3): 918-919.
- Moll J.M. ve Wright V., 1973. Familial Occurrence of Psoriatic Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 32: 181.
- Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A. ve Coffman R.L., 1986. Two Types of Murine Helper T Cell Clones I. Definition According to Profiles of Lymphokine Activities and Secreted Proteins. *J Immunol*. 136 (7) :2348-2357.
- Murase J.E., Chan K.K., Garite T.J., Cooper D.M. ve Weinstein G.D., 2005. Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Post Partum. *Arch Dermatol*. 141 (5): 601-606.
- Murdoch N., Navsaria H., Blackwell F., Trousdale J. ve Leigh I., 1998. Tumour Necrosis Factor and Psoriasis. *Br J Dermatol* 119 (3): 46.
- Murphy T.L., Geissal E.D., Farrar J.D. ve Murphy K.M., 2000. Role of The Stat4 N domain in Receptor Proximal Tyrosine Phosphorylation. *Mol Cell Biol*. 20 (19): 7121-7131.
- Murray M.L., Bergstresser P.R., Adams-Huet B. ve Cohen J.B., 2009. Relationship of Psoriasis Severity to Obesity Using Same-Gender Siblings As Controls for Obesity. *Clin Exp Dermatol*. 34 (2): 140-144.
- Naldi L. ve Gambini D., 2007. The Clinical Spectrum of Psoriasis. *Clinics in Dermatology* 25 (6): 510-518.
- Naylor S.L., Sakaguchi A.Y., Shows T.B., Law M.L., Goeddel D.V. ve Gray P.W., 1983. Human Immune Interferon Gene Is Located on Chromosome 12. *J Exp Med*. 157 (3): 1020-1027.

- Neimann A.L., Porter S.B. ve Gelfand J.M., 2006. The Epidemiology of Psoriasis. *Expert Rev. Dermatol.* 1 (1): 63-75.
- Newport M., 2003. A Schematic Representation of The Interleukin-12 Receptor (IL-12R) and Its Signalling Pathway. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 5: Figure 3.A.
- Nguyen S., McCulloch C., Brakeman P., Portale A. ve Hsu C.Y., 2008. Being Overweight Modifies The Association Between Cardiovascular Risk Factors and Microalbuminuria in Adolescents. *Pediatrics.* 121 (1) : 37-45.
- Nickoloff B.J., 2001. Creation of Psoriatic Plaques: the Ultimate Tumor Suppressor Pathway. A new Model for An Ancient T Cell-Mediated Skin Disease. Viewpoint. *J Cutan Pathol.* 28 (2): 57-64.
- Nisa N. ve Qazi M.A., 2010. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients With Psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 76 (6): 662-665.
- Nogales K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E., Fuentes-Duculan J., Suárez-Fariñas M, Cardinale I., Khatcherian A., Gonzalez J., Pierson K.C., White T.R., Pensabene C., Coats I., Novitskaya I., Lowes M.A. ve Krueger J.G.I., 2008. Th17 Cytokines Interleukin (IL)-17 and IL-22 Modulate Distinct Inflammatory and Keratinocyte-Response Pathways. 159 (5): 1092-1102.
- Oguz A., Uzunlulu M. ve Sevük A., 2011. Metabolic Syndrome and Its Importance in The Elderly. *Akad Geriatri* 3 (2): 63-70.
- Obesity and Overweight Fact Sheet. No:311, WHO.: World Health Organization (n.d.). Retrieved March 2, 2013; from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Olivieri I., Padula A., D'Angelo S., ve Cutro M.S., 2009. Psoriatic Arthritis Sine Psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 83: 28-29.
- Olszewski P.K., Fredriksson R., Eriksson J.D., Mitra A., Radomska K.J., Gosnell B.A., Solvang M.N., Levine A.S. ve Schiöth H.B., 2011. Fto Colocalizes With a Satiety

- Mediator Oxytocin in the Brain and Upregulates Oxytocin Gene Expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 408 (3): 422-426.
- Onsun N., Su Ö., Eriş Z., Davutoğlu M., Cebeci F. ve Şenocak M., 2010. Psoriasis ve Diyabet, Diyabette Psoriasis Sıklığı. *Türkderm* 44 (1): 12-14.
- Ordovas J.M., Litwack-Klein L., Wilson P.W., Schaefer M.M. ve Schaefer E.J., 1987. Apolipoprotein E Isoform Phenotyping Methodology and Population Frequency With Identification of ApoE1 and ApoE5 Isoforms. *J Lipid Res.* 28 (4): 371-380.
- Ortonne J.P., 1999. Recent Developments in The Understanding of The Pathogenesis of Psoriasis. *Br J Dermatol.* 140 (54): 1-7.
- Özcan Ş. (b.t.) Diyabet Hemşireliği Dersi Kronik Komplikasyonlar,. Nisan 5, 2013, Diyabet Hemşireliği Derneği. [http://www.tdhd.org/dhd\\_kitap/13blm.pdf](http://www.tdhd.org/dhd_kitap/13blm.pdf).
- P01579 (IFNG\_HUMAN) UniProtKB/Swiss-Prot (n.d.) Reviewed March 10, 2013, from <http://www.uniprot.org/uniprot/P01579>>.
- Panza F., Solfrizzi V., Torres F., Mastroianni F., Del Parigi A., Colacicco A.M., Basile A.M., Capurso C., Noya R. ve Capurso A., 1999. Decreased Frequency of Apolipoprotein E Epsilon4 Allele From Northern to Southern Europe in Alzheimer's Disease Patients and Centenarians. *Neurosci Lett.* 277 (1): 53-56.
- Pearce D.J., Lucas J., Wood B., Chen J., Balkrishnan R., Feldman S.R., 2006. Death From Psoriasis: Representative US Data. *J Dermatolog Treat.* 17 (5): 302-303.
- Pedersen O.B., Svendsen A.J., Ejstrup L., Skytthe A. ve Junker P., 2008. On the Heritability of Psoriatic Arthritis. Disease Concordance Among Monozygotic And Dizygotic Twins. 67 (10): 1417-1421.
- Peñas P.F., Gómez M., Buezo G.F., Rios L., Yáñez-Mo M., Cabañas C., Sánchez-Madrid F. ve García-Díez A., 1998. Differential Expression of Activation Epitopes of Beta1 Integrins in Psoriasis and Normal Skin. *J Invest Dermatol.* 111 (1):19-24.

- Pérez-Bravo F., Fuentes M., Angel B., Sanchez H., Carrasco E., Santos J.L., Lera L., Albala C., 2006. Lack of Association Between the Fatty Acid Binding Protein 2 (FABP2) Polymorphism With Obesity and Insulin Resistance in Two Aboriginal Populations From Chile. *Acta Diabetol.* 43 (4): 93-98.
- Pessinaba S., Yayehd K., Pio M., Baragou R., Afassinou Y., Tchérou T., Damorou F., 2012. Obesity in Cardiology Consultation in Lome: Prevalence and Risk Factors Associated With Cardiovascular Disease Study in 1200 Patients *Pan Afr Med J.* 12: 99 (In press).
- Peters T., Ausmeier K. ve Rüter U., 1999. Cloning of Fatso (Fto), a Novel Gene Deleted by the Fused Toes (Ft) Mouse Mutation. *Mamm Genome.* 10 (10): 983-986.
- Phillips T.J., 1994. Keratinocyte Grafts for Wound Healing. *Clinics in Dermatology* 12 (1): 171-181.
- Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma A., Nockowski P., Osemlak P., Paszkowski T. ve RRolinski J.M., 2008. Cytokines and Anticytokines in Psoriasis, *Clinica Chimica Acta*, 394, 7-21.
- Pietrzak A., Chodorowska G., Jazienicka I., Osemlak P., Wawrzycki B., Terlecki P., Mieczkowska J., Mosiewicz J., Zubilewicz T., Szubstarski F., Krupski W., Hercogova J., Szepietowski J.C. ve Lotti T., 2011. Psoriatic Erythroderma Coexisting With Erythema Multiforme-Like Lesions Induced by Retinoids or Retinoids Combined With an Antibiotic: Case Report. *Dermatol Ther.* 24 (6): 587-590.
- Piskin G., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B., 2006. In vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *J Immunol.* 176 (3): 1908-1915.
- Poirier J., Davignon J., Bouthillier D., Kogan S., Bertrand P. ve Gauthier S., 1993. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 342 (8873): 697-699.

- Poirier P., 2008. Targeting Abdominal Obesity in Cardiology: Can we be effective? *Can J Cardiol.* 24(Suppl D): 13D-17D.
- Pollex R.L., Hanley A.J., Zinman B., Harris S.B., Khan H.M. ve Hegele R.A., 2006. Metabolic syndrome in Aboriginal Canadians: Prevalence and Genetic Associations. *Atherosclerosis.* 184 (1): 121-129.
- Potenza M.V., Mechanick J.I., 2009. The Metabolic Syndrome: Definition, Global Impact, and Pathophysiology. *Nutr Clin Pract* 24 (5): 560-577.
- Prodanovich S., Kirsner R.S., Kravetz J.D., Ma F., Martinez L. ve Federman D.G., 2009. Asociation of Psoriasis With Coronaryartery, Cerebrovascular and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. 145 (6): 700-703.
- Quatresooz P., Hermanns-Lê T., Piérard G.E., Humbert P., Delvenne P. ve Piérard-Franchimont C., 2012. Ustekinumab in Psoriasis Immunopathology With Emphasis on the Th17-IL23 Axis: A Primer. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012:147413. (In press).
- Qureshi A.A., Choi H.C., Choi A.R. ve Curhan G.C., 2009. Psoriasis and the Risk of Diabetes and Hypertension: A Prospective Study of US Female Nurses. *Arch Dermatol.* 145 (4): 379-382.
- Rahman P., Elder J.T., 2005. Psoriatic Arthritis and Psoriasis: Classification, Clinical Features, Pathophysiology, Immunology, Genetics. *Ann Rheum Dis.*, 64.(2): 37-39.
- Raj D., Brash D.E. ve Grossman D., 2006. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Development and Disease. *J Invest Dermatol.* 126 (2): 243-257.
- Rall S.C., Weisgraber K.H., Innerarity T.L. ve Mahley R. W., 1982. Structural Basis for Receptor Binding Heterogeneity of Apolipoprotein E From Type III Hyperlipoproteinemic Subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 79 (15): 4696-700.
- Ravindran J.S., Owen P., Lagan A., Lewis J., Korendowych E., Welsh K. ve McHugh N., 2004. Interleukin 1alpha, Interleukin 1beta and Interleukin 1 Receptor Gene Polymorphisms in Psoriatic Arthritis. *Rheumatology* 43 (1): 22-26.



- Rees S.D., Islam M., Hydrie M.Z., Chaudhary B., Bellary S., Hashmi S., O'Hare J.P., Kumar S., Sanghera D.K., Chaturvedi N., Barnett A.H., Shera A.S., Weedon M.N., Basit A., Frayling T.M., Kelly M.A. ve Jafar T.H., 2011. An FTO Variant Is Associated With Type 2 Diabetes in South Asian Populations After Accounting for Body Mass Index and Waist Circumference. *Diabetic Medicine* 28 (6): 673-680.
- Renström F., Payne F., Nordström A., Brito E.C., Rolandsson O., Hallmans G., Barroso I., Nordström P. ve Franks P.W., 2009. Replication and Extension of Genome-Wide Association Study Results for Obesity in 4923 Adults From Northern Sweden. *Hum Mol Genet.* 18 (8): 1489-1496.
- Richard P., Beucler I., Pascual De Zulueta M., Biteau N., De Gennes J.L. ve Iron A., 1997. Compound Heterozygote for Both Rare Apolipoprotein E1 (Gly127-->Asp, Arg158-->Cys) and E3(Cys112-->Arg, Arg251-->Gly) Alleles in a Multigeneration Pedigree With Hyperlipoproteinaemia. *Clin Sci (Lond).* 93 (1): 89-95.
- Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. ve Rifai N., 2003. C-reactive Protein, The Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events: an 8-year follow-up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation* 107 (3): 391-397.
- Rolls E.T., 2007. Understanding the Mechanisms of Food Intake and Obesity. *Obes Rev.*, 8(1): 67-72.
- Romiti R., Maragno L., Arnone M. ve Takahashi M., 2009. Psoriasis in Childhood and Adolescence. *An. Bras. Dermatol* 84 (1): 9-20.
- Romphruk A.V., Oka A., Romphruk A., Tomizawa M., Choonhakarn C., Naruse T.K., Puapairoj C., Tamiya G., Leelayuwat C. ve Inoko H., 2003. Corneodesmosin Gene: No Evidence For Psors 1 Gene in North-Eastern Thai Psoriasis Patients. *Tissue Antigens.* 62 (3): 217-224.
- Rosenbach M., Hsu S., Korman N.J., Lebwohl M.G., Young M., Bebo B.F. Jr, Van Voorhees A.S. ve National Psoriasis Foundation Medical Board., 2010. Treatment of Erythrodermic Psoriasis: From The Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 62 (4): 655-662.

- Rowlett J., 2008. Obesity in The Adolescent in Essential Adolescent Medicine. In: Greydanus, Patel D.R., Pratt H.D., Eds. McGraw-Hill Medical Publishers, New York. 656-657.
- Ruchusatsawat K., Wongpiyabovorn J., Protjaroen P., Chaipipat M., Shuangshoti S., Thorner P.S. ve Mutirangura A., 2011. Parakeratosis in Skin Is Associated With Loss of Inhibitor of Differentiation 4 via Promoter Methylation. *Hum Pathol.* 42 (12): 1878-1887.
- Russell T.J., Schultes L.M. ve Kuban D.J., 1972. Histocompatibility (HL-A) Antigens Associated With Psoriasis. *N Engl J Med* 287 (15): 738-740.
- Russolillo A., Iervolino S., Peluso R., Lupoli R., Di Minno A., Pappone N., Di Minno M.N., 2012. Obesity and Psoriatic Arthritis: From Pathogenesis to Clinical Outcome and Management. *Rheumatology (Oxford)* 52 (1): 62-67.
- Safer J.D., Fraser L.M., Ray S. ve Holick M.F., 2001. Topical Triiodothyronine Stimulates Epidermal Proliferation, Dermal Thickening, and Hair Growth in Mice and Rats. *Thyroid* 11 (8): 717-24.
- Safer J.D., Crawford T.M., Fraser L.M., Hoa M., Ray S., Chen T.C., Persons K. ve Holick M.F., 2003. Thyroid Hormone Action on Skin: Diverging Effects of Topical Versus Intraperitoneal Administration. *Thyroid* 13 (2): 159-165.
- Salomon J., Szepietowski J.C. ve Proniewicz A., 2003. Psoriatic Nails: A Prospective Clinical Study. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology* 7 (4): 317-321.
- Sanchez-Pulido L. ve Andrade-Navarro M.A., 2007. The FTO (Fat Mass and Obesity Associated) Gene Codes for a Novel Member of The Non-Heme Dioxygenase Superfamily. *BMC Biochem.* 8: 23.
- Schlaak J.F., Buslau M., Jochum W., Hermann E., Girndt M., Gallati H., Meyer zum Büschenfelde K.H. ve Fleischer B., 1994. T Cells Involved in Psoriasis Vulgaris Belong to the Th1 Subset. *J Invest Dermatol.* 102 (2): 145-149.

- Schofield C.J., 2013. 2-Oxoglutarate Dependent Oxygenases, 12 Mart 2013, <http://research.chem.ox.ac.uk/christopher-schofield.aspx>.
- Schön Michael P. ve W-Henning Boehncke., 2005. Medical Progress: Psoriasis. *The New England Journal of Medicine* 352: 1899-1912.
- Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T.ve Hume D.A., 2003. Interferon- $\gamma$ : an Overview Of Signals, Mechanisms and Functions. *J Leukoc Biol.* 75 (2): 163-189.
- Scihmitt J.M. ve Ford D.E., 2007. Role of Depression in Quality of Life for Patients With Psoriasis. *Dermatology.* 215 (1): 17-27.
- Scuteri A., Sanna S., Chen W.M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orrú M., Usala G., Dei M., Lai S., Maschio A., Busonero F., Mulas A., Ehret G.B., Fink A.A., Weder A.B., Cooper R.S., Galan P., Chakravarti A., Schlessinger D., Cao A., Lakatta E., Abecasis G.R., 2007. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated With Obesity-Related Traits. *PLoS Genet* 3 (7): e115.
- Sen A., Alkon D.L. ve Nelson T.J., 2012. Apolipoprotein E3 (ApoE3) But Not ApoE4 Protects Against Synaptic Loss Through Increased Expression of Protein Kinase C Epsilon. *J Biol Chem.* 287 (19): 15947-15958.
- Sena C.M., Bento C.F., Pereira P. ve Seiça R., 2010. Diabetes Mellitus: New Challenges and Innovative Therapies. *EPMA Journal* 1 (1):138-116.
- Shapiro J., Cohen A.D., David M., Hodak E., Chodik G., Viner A., Kremer E. ve Heymann A., 2007. The Association Between Psoriasis, Diabetes Mellitus, and Atherosclerosis in Israel: A Case-Control. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56 (4): 629-634.
- Sharma N., Koranne R.V. ve Singh R.K., 2001. Psychiatric Morbidity in Psoriasis and Vitiligo: A Comparative Study. *J Dermatol.* 28 (8): 419-423.
- Shuai K. ve Liu B., 2003. Regulation of JAK\_STAT Signaling in the Immun System. *Nat Rev Immunol.* 3 (11): 900-911.

- Shukla R., Santoro J., Bender F.C. ve Laterza O.F., 2013. Quantitative Determination of Human Interleukin 22 (IL-22) in Serum Using Singulex-Erenna® Technology. *J Immunol Methods*. 390 (1-2): 30-34.
- Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E. ve Weichenthal M., 2009. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe Psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 298 (7): 321-328.
- Spiotta R.T. ve Luma G.B., 2008. Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Am Fam Physician* 78 (9) : 1052-8.
- Stan C., Cîmpean A. ve Iordăchescu D., 2004. Cellular And Molecular Changes of Psoriatic Keratinocytes In Response To Uva In Vitro Treatment. *Romanian J. Biophys* 14 (1-4):1-12.
- Steinberger J. ve Daniels S.R., 2003. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. *Circulation*. 107 : 1448-1453.
- Stratakis C.A., Lafferty A., Taymans S.E., Gafni R.I., Meck J.M. ve Blacato J., 2000. Anisomastia Associated With Interstitial Duplication of Chromosome 16, Mental Retardation, Obesity, Dysmorphic Facies, and Digital Anomalies: Molecular Mapping of a New Syndrome by Fluorescent In Situ Hybridization and Microsatellites to 16q13 (D16S419-D1). *J Clin Endocrinol Metab*. 85 (9): 3396-3401.
- Stratigopoulos G., Padilla S.L., LeDuc C.A., Watson E., Hattersley A.T., McCarthy M.I., Zeltser L.M., Chung W.K. ve Leibel R.L., 2008. Regulation of Fto/Ftm Gene Expression in Mice and Humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 294 (4): R1185-96.
- Stratigopoulos G., LeDuc C.A., Cremona M.L., Chung W.K. ve Leibel R.L., 2011. Cut-Like Homeobox 1 (CUX1) Regulates Expression of the Fat Mass and Obesity-Associated and Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator-Interacting Protein-1-like (RPGRIP1L) Genes and Coordinates Leptin Receptor Signaling. *J Biol Chem*. 286 (3): 2155-2170.

- Sunilkumar G., Campbell L.M., Puckhaber L., Stipanovic R.D. ve Rathore K.S., 2006. Engineering Cottonseed for Use in Human Nutrition by Tissue-Specific Reduction of Toxic Gossypol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103 (58): 18054-18059.
- Szepietowski J.C., Bielicka E., Nockowski P., Noworolska A. ve Wasik F., 2000. Increased Interleukin-7 Levels in the Sera of Psoriatic Patients: Lack of Correlations With Interleukin-6 Levels and Disease Intensity. *Clin Exp Dermatol.* 25 (8) :643-647.
- Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y., Ishida-Yamamoto A. ve Iizuka H., 2010. Serum Cytokines and Growth Factor Levels in Japanese Patients With Psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 35 (6): 645-9.
- Takeda K. ve Akira S., 2000. STAT Family of Transcription Factors in Cytokine-Mediated Biological Responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 11 (3): 199-207.
- Talamonti M., Botti E., Galluzzo M., Teoli M., Spallone G., Bavetta M., Chimenti S. ve Costanzo A., 2013. Pharmacogenetics of Psoriasis: HLA-Cw6 But Not LCE3B/3C Deletion Nor TNFAIP3 Polymorphism Predisposes to Clinical Response to IL12/23 Blocker Ustekinumab *Br J Dermatol.* (In press).
- Tamagawa-Mineoka R., Katoh N. ve Kishimoto S., 2010. Platelet Activation in Patients With Psoriasis: Increased Plasma Levels of Platelet-Derived Microparticles And Soluble P-Selectin. *J Am Acad Dermatol.* 62 (4): 621-626.
- Tan J.T., Dorajoo R., Seielstad M., Sim X.L., Ong R.T., Chia K.S., Wong T.Y., Saw S.M., Chew S.K., Aung T. ve Tai E.S., 2008. FTO Variants Are Associated With Obesity in the Chinese and Malay Populations in Singapore. *Diabetes.* 57 (10): 2851-2857.
- Tanaka M., Yoshida T., Bin W., Fukuo K. ve Kazumi T., 2012. FTO, Abdominal Adiposity, Fasting Hyperglycemia Associated With Elevated HbA1c in Japanese Middle-Aged Women. *J Atheroscler Thromb.* 19 (7): 633-642.
- Tang P., Hung M.C. ve Klostergaard J., 1996. Human Pro-Tumor Necrosis Factor Is a Homotrimer. *Biochemistry.* 35 (25): 8216-8225.

- Tangürek B., Özer N., Sayar N., Terzi S., Yaka Yılmaz H., Asiltürk R., Aksu H., Çiloğlu F., Aksoy Ş. ve Çağıl A., 2005. Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz (eNOS) Gen Polimorfizminin (T-786 C) Koroner Arter Hastalığı İle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 33: 467-472.
- Taş E., Canpolat F., Eskiöglu F. ve Alper M., 2012. Psoriatik Deri Örneklerinde Lenfatik ve Kan Damarı Yoğunluğunun Araştırılması. *Türkderm* 46 (s.I): 231-236.
- Tatıcan S., Türker S. ve Gülbahar Ö., 2009. Psoriatik Epidermiste Keratinosit Apoptozisi Azalmıştır. *Türkderm* 43 (s.I): 167-70.
- Tekin N.S., Koca R., Altınyazar C., Çınar S., Muhtar Ş. ve Aslaner N., 2005. Zonguldak Bölgesindeki Psoriasis Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 15 (3): 141-146.
- Thiel D.J., le Du M.H., Walter R.L., D'Arcy A. ve Chène C., 2000. Observation of an Unexpected Third Receptor Molecule in The Crystal Structure of Human Interferon-Gamma Receptor Complex. *structure.* 8 (9): 927-936.
- Timpson N.J., Harbord R., Davey Smith G., Zacho J., Tybjaerg-Hansen A. ve Nordestgaard B.G., 2009. Does Greater Adiposity Increase Blood Pressure and Hypertension Risk?: Mendelian Randomization Using the FTO/MC4R Genotype. *Hypertension.* 54 (1): 84-90.
- Tkac I., 2005. Metabolic Syndrome in Relationship to Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 68 (1): 2-9.
- Tobin A.M. ve Kirby B., 2005. TNF Alpha Inhibitors in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *BioDrugs.* 19 (1): 47-57.
- Tomfohrde J., Silverman A., Barnes R., Fernandez-Vina M.A., Young M., Lory D., Morris L., Wuepper K.D., Stastny P., Menter A ve ark., 1994. Gene for Familial Psoriasis Susceptibility Mapped to The Distal End of Human Chromosome 17q. *Science.* 264 (5162): 1141-1145.
- Tosun N., Satman İ., Erkoç Y., Buzgan T., Çom S., Keskinçılıç B., Güler S., Yardım N., İmamecioğlu R.A., Soylu M., Sarıoğlu G.ve Çobanoğlu N., 2011. Türkiye Diyabet

Önleme ve Kontrol Programı. Nisan 5, 2013, from [http://www.diyabet.gov.tr/content/files/news/2011/eylul/diyabet\\_kitap.pdf](http://www.diyabet.gov.tr/content/files/news/2011/eylul/diyabet_kitap.pdf).

Toussirot E., 2012. The IL23/Th17 Pathway as a Therapeutic Target in Chronic Inflammatory Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 11 (2): 159-168.

Trembath R.C., Clough R.L., Rosbotham J.L., Jones A.B., Camp R.D., Frodsham A., Browne J., Barber R., Terwilliger J., Lathrop G.M. ve Barker .JN., 1997. Identification of a Major Susceptibility Locus on Chromosome 6p and Evidence for Further Disease Loci Revealed by a Two Stage Genome-Wide Search in Psoriasis. *Hum Mol Genet.* 6 (5): 813-820.

Tuncer C., Ersül Ç., Beyazyürek M., Kalyoncu A. ve Beşikçi N., 1987. Alkol bağımlılığı ve Psoriasis. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, Bilimsel Çalışmaları. İstanbul, 195-197.

Tung Y.C., Ayuso E., Shan X., Bosch F., O'Rahilly S., Coll A.P. ve Yeo G.S., 2010. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats. *PLoS One* 5(1): e8771.

Turkovic L.F., Pizent A., Dodig S., Pavlovic M. ve Pasalic D., 2012. FABP2 Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in Elderly People of Croatian Descent. *Biochem Med (Zagreb).* 22 (2): 217-224.

Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A.ve Mikhailidis D.P., 2010. Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome: Prevalence, Pathogenesis and Management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20 (2): 140-146.

Utheim Ø.A., Ritland J.S, Utheim T.P, Espeseth T., Lydersen S., Rootwelt H., Semb S.O. ve Elsås T., 2008. Apolipoprotein E Genotype and Risk for Development of Cataract and Age-Related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmol.* 86 (4): 401-403.

Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., Modlin R.L. ve Nickoloff B.J., 1993. The Cytokine Network in Lesional and Lesion-Free Psoriatic Skin is Characterized by a T-Helper Type 1 Cell-Mediated Response. *J Invest Dermatol.* 101 (5): 701-705.

- Van Scott E.J. ve Ekel T.M., 1963. Kinetics of Hyperplasia in Psoriasis. *Arch Dermatol.* 88 (4): 373-381.
- Veal C.D., Clough R.L., Barber R.C., Mason S., Tillman D., Ferry B., Jones A.B., Ameen M., Balendran N., Powis S.H., Burden A.D., Barker J.N. ve Trembath R.C., 2001. Identification of a Novel Psoriasis Susceptibility Locus at 1p and Evidence of Epistasis Between PSORS1 and Candidate Loci. *J Med Genet.* 38 (1): 7-13.
- Veale D. ve Fitzgerald O., 2002. Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 16 (4 ): 523-535.
- Veale D.J., Ritchlin C. ve FitzGerald O., 2005. Immunopathology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 64 (2): 26-29.
- Végh C., Langmár Z., Szerző M., Agota A., Marosi K., Szabolcs Z. ve Nagy Z.B., 2012. Connections Between Apolipoprotein E Genotypes and the Development of Cardiovascular Diseases. *Orv Hetil.* 153 (52): 2070-2076.
- Victor F.C. ve Gottlieb A.B., 2002. TNF-alpha and Apoptosis: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 1 (3): 264-275.
- Vimalaswaran K.S., Radha V. ve Mohan V., 2006. Thr54 Allele Carriers of the Ala54Thr Variant of FABP2 Gene Have Associations With Metabolic Syndrome and Hypertriglyceridemia in Urban South Indians. *Metabolism.* 55 (9) :1222-1226.
- Vinkemeier U., Moarefi I., Darnell J.E. ve Kuriyan J., 1998. Structure of the Amino-Terminal Protein Interaction Domain of STAT-4. *Science.* 279 (5353): 1048-1052.
- Wang H., Dong S., Xu H., Qian J. ve Yang J., 2012. Genetic Variants in FTO Associated With Metabolic Syndrome: A Meta- and Gene-Based Analysis. *Mol Biol Rep.* 39 (5): 5691-5698.
- Wang W.J., Yin X.Y., Zuo X.B., Cheng H., Du W.D., Zhang F.Y., Yang S., Zhang X.J., 2012. Gene-gene Interactions in IL23/Th17 Pathway Contribute to Psoriasis Susceptibility in Chinese Han Population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27 (9): 1156-1162.



- Wang X.L. ve Wang J., 2000. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Sequence Variations and Vascular Disease. *70* (4): 241-251.
- Wang X.S., Bai H., Fan P., Liu R., Liu Y. ve Liu B.W., 2011. Analysis of the FABP2 Gene Ala54Thr Polymorphism in Non-Obese and Obese Chinese. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 42 (1): 19-23.
- Watford W.T., Hissong B.D., Bream J.H., Kanno Y., Muul L. ve O'Shea J.J., 2004. Signaling by IL-12 and IL-23 and the Immunoregulatory Roles of STAT4. *Immunol Rev.* 202:139-516.
- Watt F.M., 2002. The Stem Cell Compartment in Human Interfollicular Epidermis. *Journal of dermatological science* 28 (3): 173-80.
- Weinstein G.D., McCullough J.L. ve Ross P.A., 1985. Cell Kinetic Basis for Pathophysiology of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 85 (3): 579-583.
- Weisgraber K. H., Innerarity T. L. ve Mahley R. W., 1982. Abnormal Lipoprotein Receptor-Binding Activity of the Human E Apoprotein Due To Cysteine-Arginine Interchange at a Single Site. *J Biol Chem.* 257 (5): 2518-2521.
- Weisgraber K.H., Rall S.C., Innerarity T.L., Mahley R.W., Kuusi T. ve Ehnholm C., 1984. A Novel Electrophoretic Variant of Human Apolipoprotein E. Identification and Characterization of Apolipoprotein E1. *J Clin Invest.* 73 (4): 1024-1033.
- Weiss E.P., Brown M.D., Shuldiner A.R. ve Hagberg J.M., 2002. Fatty Acid Binding Protein-2 Gene Variants and Insulin Resistance: Gene and Gene-Environment Interaction Effects. *Physiol Genomics.* 10 (3): 145-157.
- White S.H., Newcomer V.D., Mickey M.R. ve Terasaki .P.I., 1972. Disturbance of HL-A Antigen Frequency In Psoriasis. *N Engl J Med.* 287 (15): 740-743.
- Williamson L., Dalbeth N., Dockerty J.L., Gee B.C., Weatherall R. ve Wordsworth B. P., 2004. Extended Report: Nail Disease in Psoriatic Arthritis—Clinically Important, Potentially Treatable and Often Overlooked. *Rheumatology* 43(6): 790-794.

- Williamson L., Dockerty J.L., Dalbeth N., McNally E., Ostlere S. ve Wordsworth B.P., 2004. Clinical Assessment of Sacroiliitis and HLA-B27 Are Poor Predictors of Sacroiliitis Diagnosed by Magnetic Resonance Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 43 (1): 85-88.
- Wilson C., Wardell M.R., Weisgraber K.H., Mahley R.W. ve Agard D.A., 1991. Three-Dimensional Structure of the LDL Receptor-Binding Domain of Human Apolipoprotein E. *Atherosclerosis*. 126 (2): 177-184.
- Wing M.R., Ziegler J.M., Langefeld C.D., Roh B.H., Palmer N.D., Mayer-Davis E.J., Rewers M.J., Haffner S.M., Wagenknecht L.E., Bowden D.W., 2011. Analysis of FTO Gene Variants With Obesity and Glucose Homeostasis Measures in the Multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study Cohort. *int j obes (lond)*. 35 (9): 1173-1182.
- Wiwanitkit V., 2010. Apolipoprotein Epsilon4 Allele and Psoriasis Severity. *Archives of Dermatological Research* 302 (2): 153.
- Wrone-Smith T., Mitra R.S., Thompson C.B., Jasty R., Castle V.P. ve Nickolo B.J., 1997. Keratinocytes Derived From Psoriatic Plaques Are Resistant to Apoptosis Compared With Normal Skin. *Am J Pathol*. 151 (5): 1321-1329.
- Wuepper K.D., Coulter S.N. ve Haberman A., 1990. Psoriasis vulgaris: a Genetic Approach. *J Invest Dermatol*. 95 (5): 2S-4S.
- Wyatt S.B., Winters K.P. ve Dubbert P.M., 2006. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Am J Med Sci*. 331 (4): 166-174.
- Xi B., Shen Y., Zhang M., Liu X., Zhao X., Wu L., Cheng H., Hou D., Lindpaintner K., Liu L., Mi J. ve Wang X., 2010. The Common Rs9939609 Variant of the Fat Mass and Obesity-Associated Gene Is Associated With Obesity Risk in Children and Adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet*. 11:107

- Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A. ve Chen H., 2003. Chronic Inflammation in Fat Plays. *J Clin Invest.*, 112 (12): 1821-1830.
- Xu J., LiN L., Qian Z., Hong J., Shen S. ve Huang W., 2005. Reduction of PTP1B by RNAi Upregulates The Activity of Insulin Controlled Fatty Acid Synthase Promoter. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 329 (2): 538-543.
- Yajnik C.S., Janipalli C.S., Bhaskar S., Kulkarni S.R., Freathy R.M., Prakash S., Mani K.R., Weedon M.N., Kale S.D., Deshpande J., Krishnaveni G.V., Veena S.R., Fall C.H., McCarthy M.I., Frayling T.M., Hattersley A.T., Chandak G.R., 2009. FTO Gene Variants Are Strongly Associated With Type 2 Diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia.* 52 (2): 247-252.
- Yang Y.W, Keller J.J. ve Lin H.C., 2011. Medical Comorbidity Associated With Psoriasis in Adults: a Population Based Study. *Br J Dermatol.* 165 (5): 1037-1043.
- Yazır Y., Gonca S., Filiz S. ve Dalçık H., 2004. Endotel Hücreleri İçin Önemli Bir Protein Ailesi; Vasküler Endotel Büyüme Faktörü. *C.M.J.* 26 (4): 181-184.
- Yıldırım M., Baysal V. ve Arıcan A., 2000. Psoriasisde Oksidan-Antioksidan Sistemin Rolünün Araştırılması. *Türkderm* 34 (2): 110-113.
- Yu Z.Q., Zhang C., Cai R., Lao X.Y., Wang H., Gao X.H., Han Y.F., Zhang X.Q., Cao G.W. ve Fu C.G., 2012. Down Regulation of Multidrug Resistance Associated Protein 4 Expression by Rna Interference Enhances Radiosensitivity of Colorectal Carcinoma cell lines in vitro. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 15 (1): 67-71.
- Yudkin J.S., Alberti K.G., McLarty D.G. ve Swai A.B., 1990. Impaired Glucose Tolerance. *BMJ* 301 (6749): 397-402.
- Zaher H.A.E.M., Amin M.E. ve Rakhawy M.Y., 2010. Coping with Depression and Anxiety In Patients with Psoriasis. *Egypt. J. Psychiatry* 31 (2).57-63.

- Zervou M.I., Goulielmos G.N., Castro-Giner F., Tosca A.D. ve Krueger-Krasagakis S., 2009. STAT4 Gene Polymorphism Is Associated With Psoriasis in The Genetically Homogeneous Population of Crete, Greece. *Hum Immunol.* 70 (9): 738-7341.
- Zhang X.J., He P.P., Wang Z.X., Zhang J., Li Y.B., Wang H.Y., Wei S.C., Chen S.Y., Xu S.J., Jin L., Yang S. ve Huang W., 2002. Evidence for a Major Psoriasis Susceptibility Locus at 6p21(PSORS1) and a Novel Candidate Region at 4q31 by Genome-Wide Scan in Chinese Hans. *J Invest Dermatol.* 119 (6): 1361-1366.
- Zhang F., Lücke C., Baier L.J., Sacchettini J.C. ve Hamilton J.A., 2003. Solution Structure of Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein with a Naturally-Occurring Single Amino Acid Substitution (A54T) that Is Associated with Altered Lipid Metabolism. *Biochemistry* 42 (24): 7339-7347
- Zhang F., Wu S., Lu X., Wang M. ve Liu M., 2008. Gene Transfer of Endothelial Nitric Oxide Synthase Attenuates Flow-Induced Pulmonary Hypertension in Rabbits. 85 (2): 581-585.
- Zhao T., Zhao J. ve Yang W., 2010. Association of The Fatty Acid-Binding Protein 2 Gene Ala54Thr Polymorphism With Insulin Resistance and Blood Glucose: A Meta-Analysis In 13451 Subjects., 2010. *Diabetes Metab Res Rev.* 26 (5): 357-364.
- Zhu J.W., Wu X.J., Lu Z.F., Luo D., Cai S.Q. ve Zheng M., 2013. Role of VEGF Receptors in Normal and Psoriatic Human Keratinocytes: Evidence from Irradiation with Different UV Sources. *PLoS One.* 8 (1): e55463.
- Zhu K.J., Lv Y.M., Yin X.Y., Wang Z.X., Sun L.D., He S.M., Cheng H., Hu D.Y., Zhang Z., Li Y., Zuo X.B., Zhou Y.W., Yang S., Fan X., Zhang X.J. ve Zhang F.Y., 2011. Psoriasis Regression Analysis of MHC Loci Identifies Shared Genetic Variants With Vitiligo. *PLoS One.* 6 (11): e23089.
- Zhu K.J., Zhu C.Y., Shi G. ve Fan Y.M., 2013. Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Int* 33 (7): 1785-1790.

Zindancı I., Albayrak O., Kavala M., Kocaturk E., Can B., Sudogan S. ve Koç M., 2012.  
Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients With Psoriasis. *Scientific World Journal*. 2012: 312463.

## EKLER

### EK 1 Etik Kurul İzin Belgesi



T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

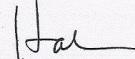
Sayı : KLI.ARŞ.ETİK.KURUL.BŞK./050-99/22  
Konu : Başvuru İncelemesi

21.02.2012

Sayın Doç. Dr. Cüneyt AKI

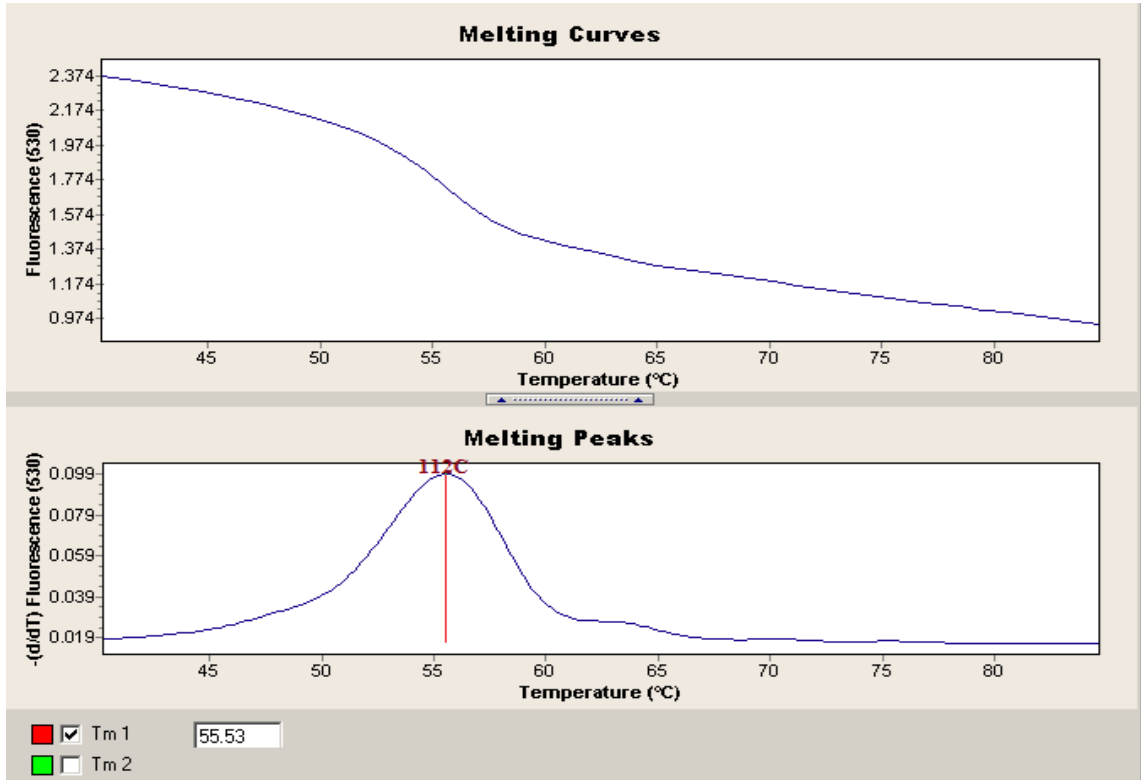
“Psoriasis (Sedef) Hastalığında Tek Nükleotid Polimorfizmleri ile Hastalık Şiddeti, Kardiyovasküler ve Metabolik Tutulum Arasındaki Bağlantının Belirlenmesi.” başlıklı çalışmanızda Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, etik kurallara aykırı bir husus bulunmadığına karar vermiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

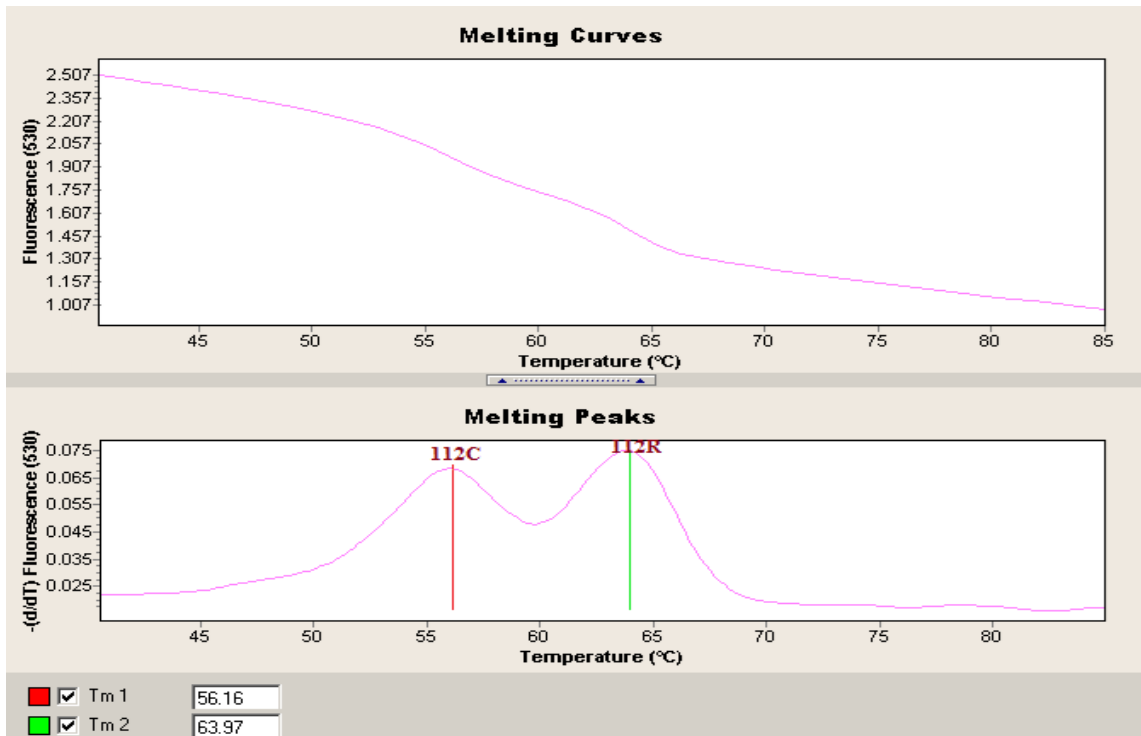
  
Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU  
Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

20.02/2012 Bilgisayar İşletmeni : K. MUTLU *KM*

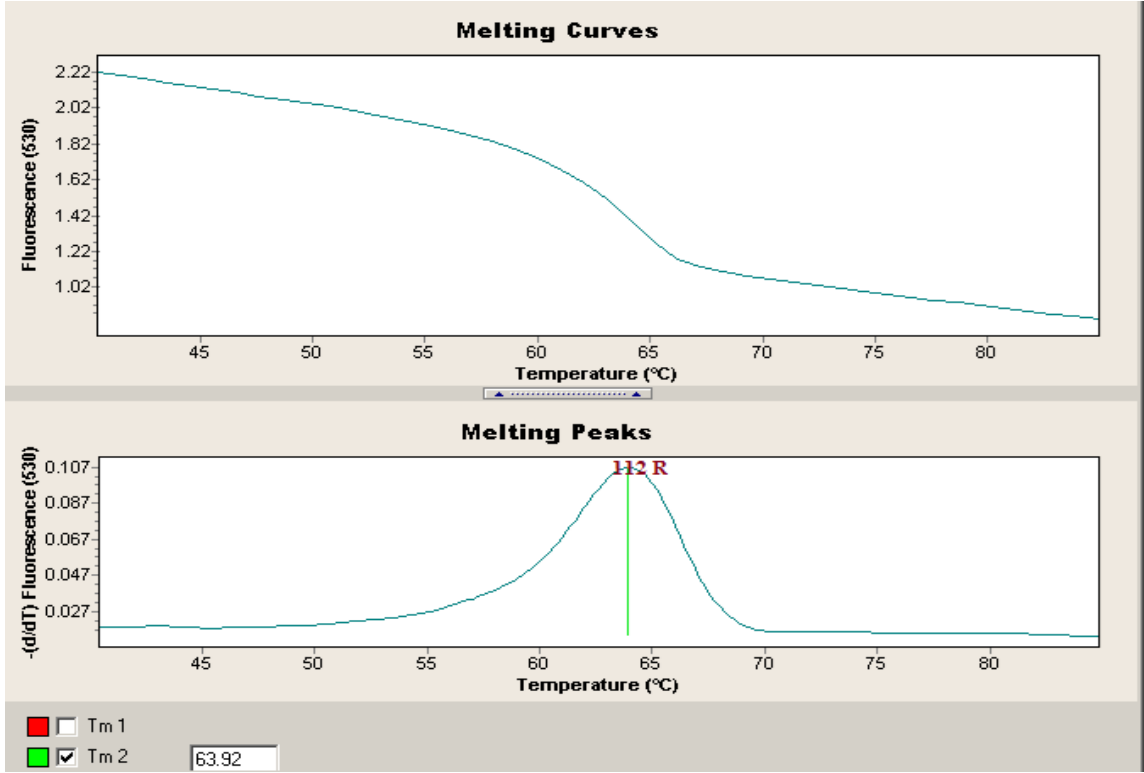
## EK 2 Örnek Erime Eğrisi Analizleri



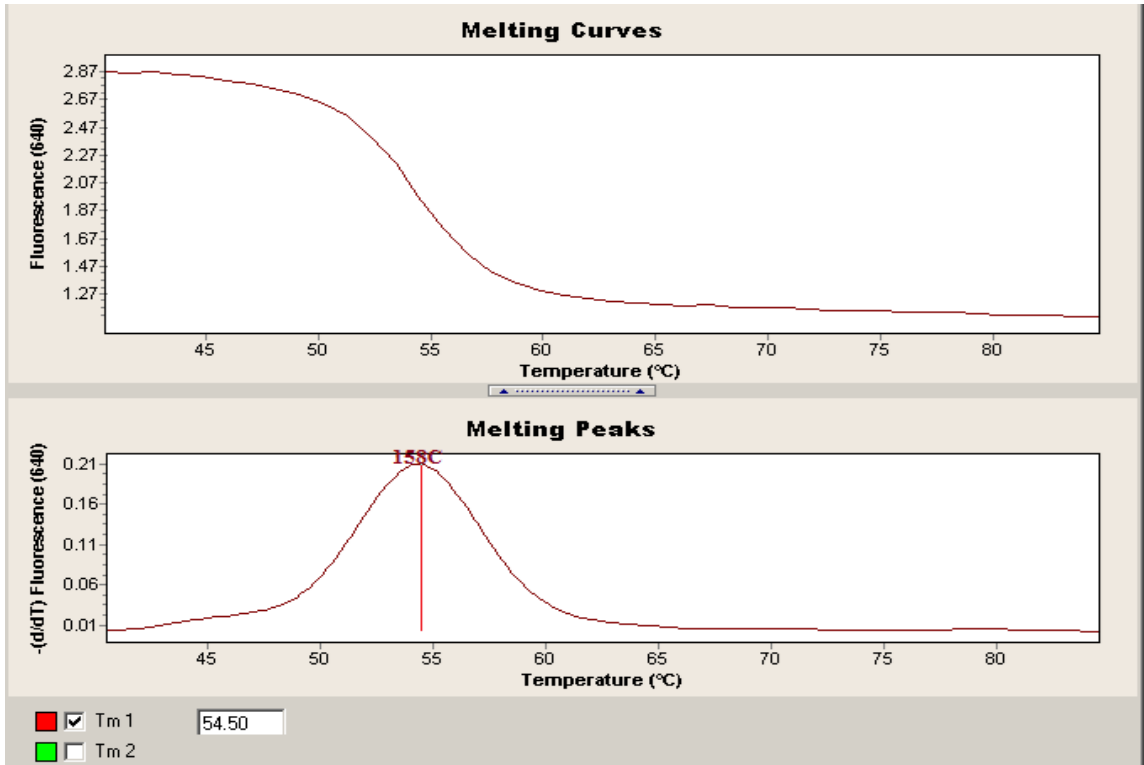
Şekil 32. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 112C varyasyonu için 530.kanalda örnek erime eğrisi analizi.



Şekil 33. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 112C ve 112R varyasyonu için 530.kanalda örnek erime eğrisi analizi

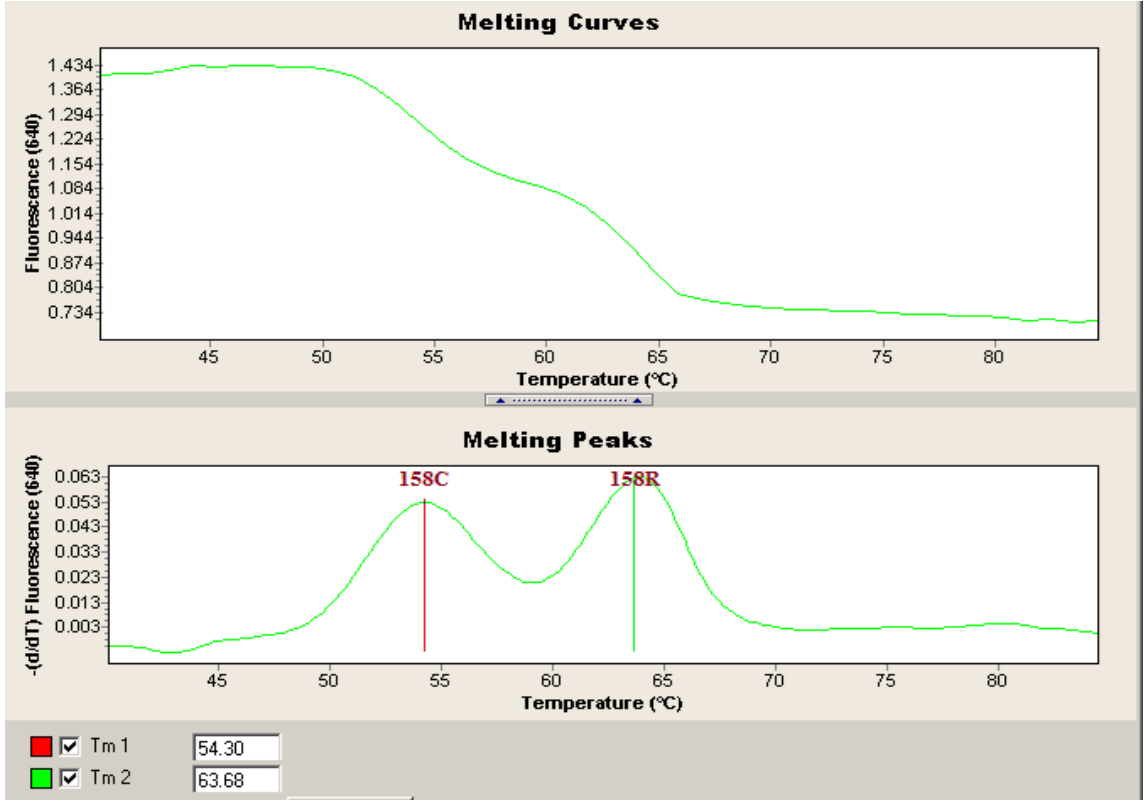


Şekil 34. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 112R varyasyonu varyasyonu için 530.kanalda örnek erime eğrisi analizi

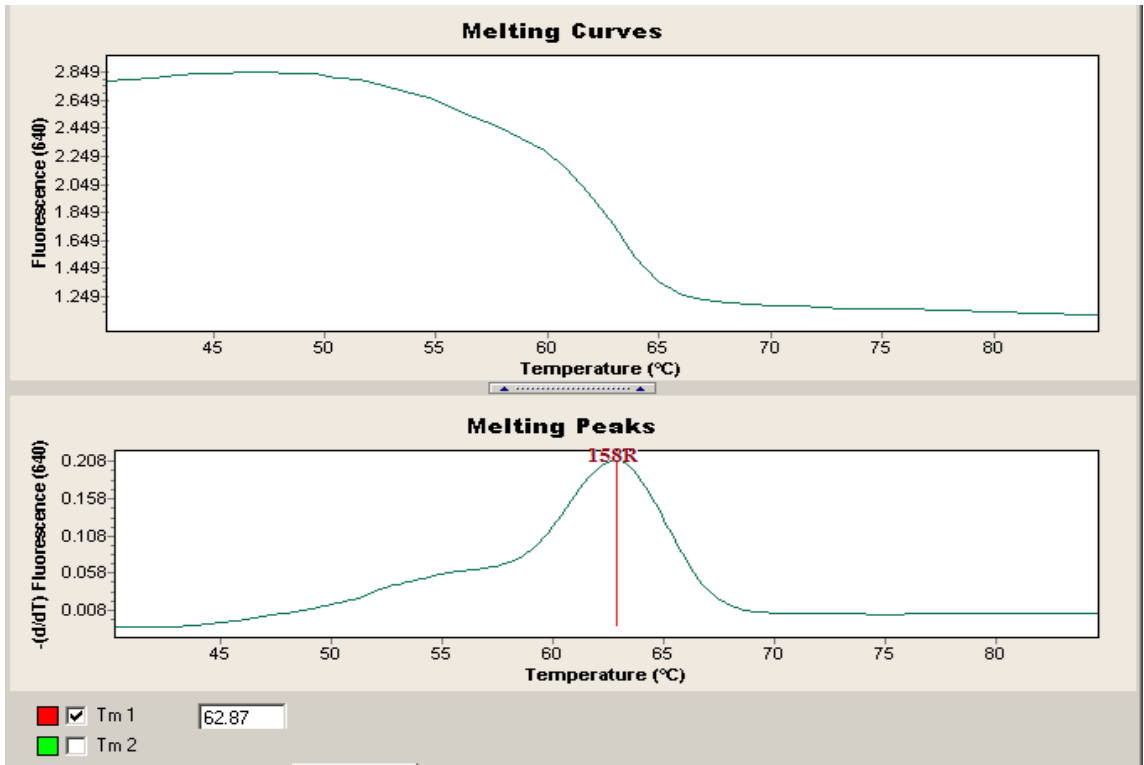


Şekil 35. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 158C varyasyonu için 640.kanalda örnek erime eğrisi analizi

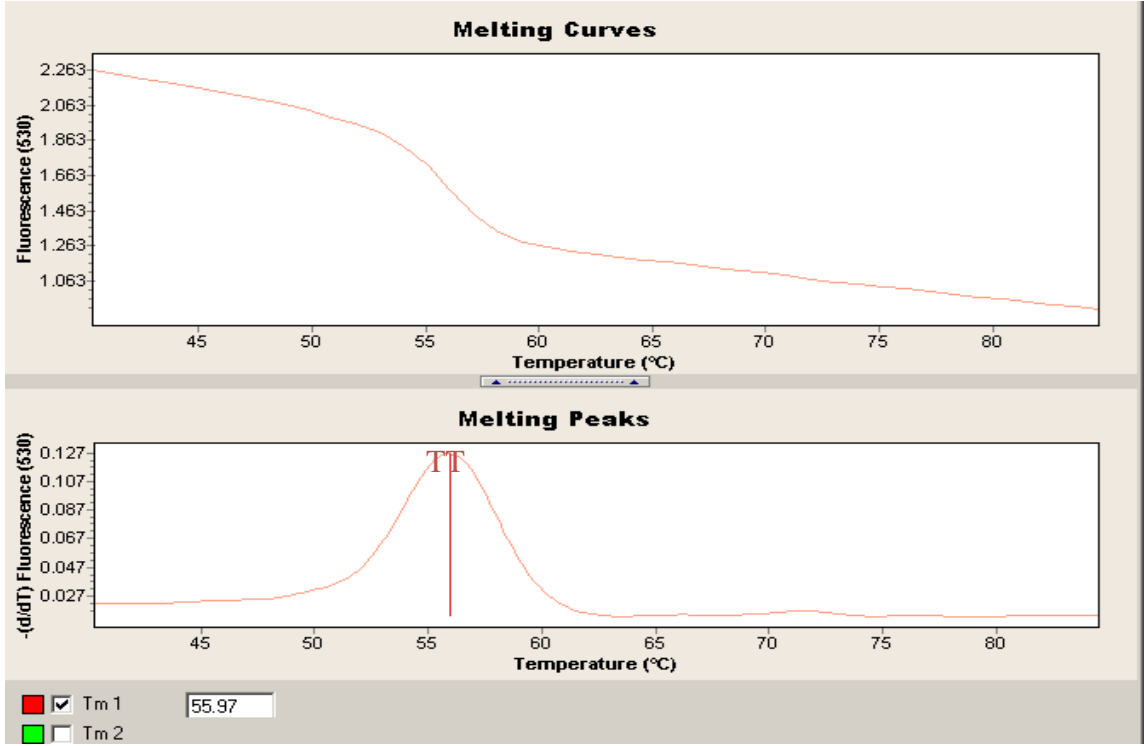




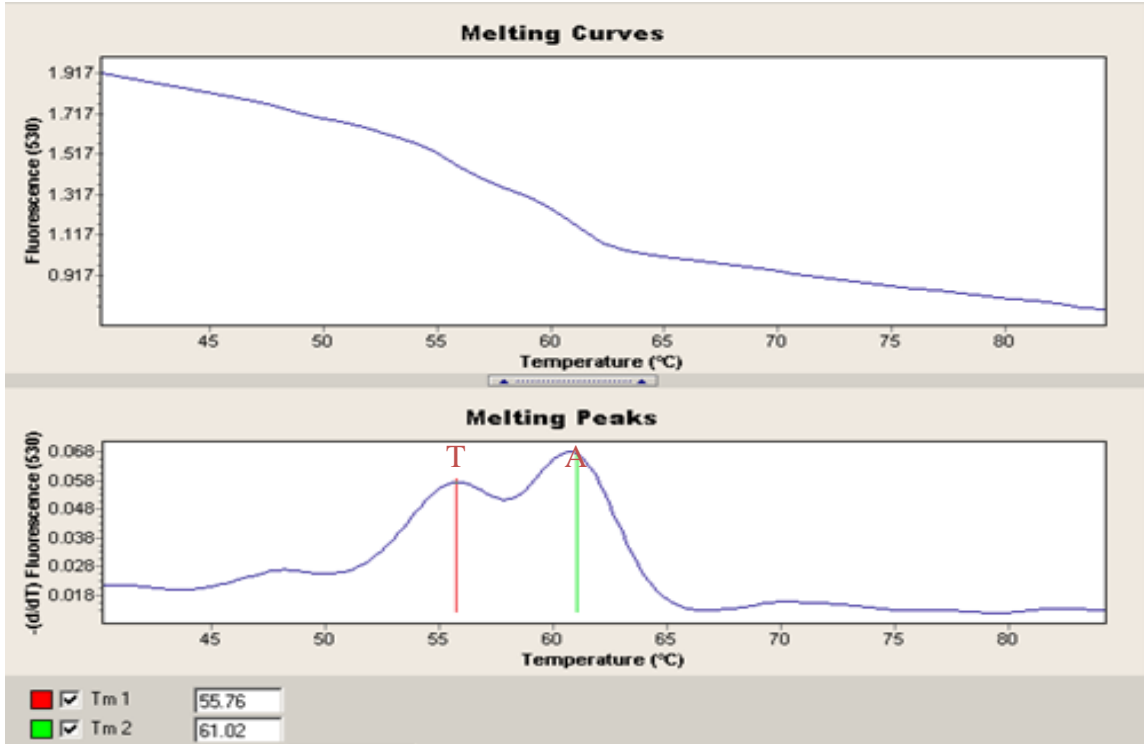
Şekil 36. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 158C ve 158R varyasyonu için 640.kanalda örnek erime eğrisi analizi



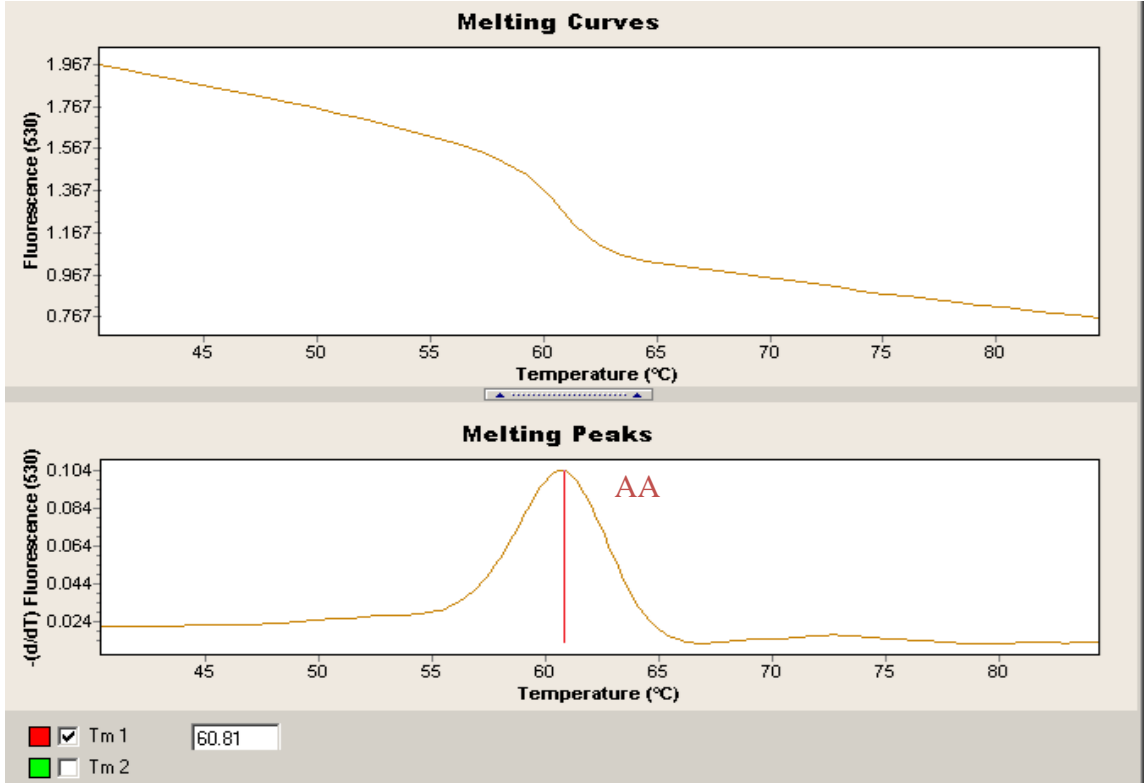
Şekil 37. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 158R varyasyonu için 640.kanalda örnek erime eğrisi analizi



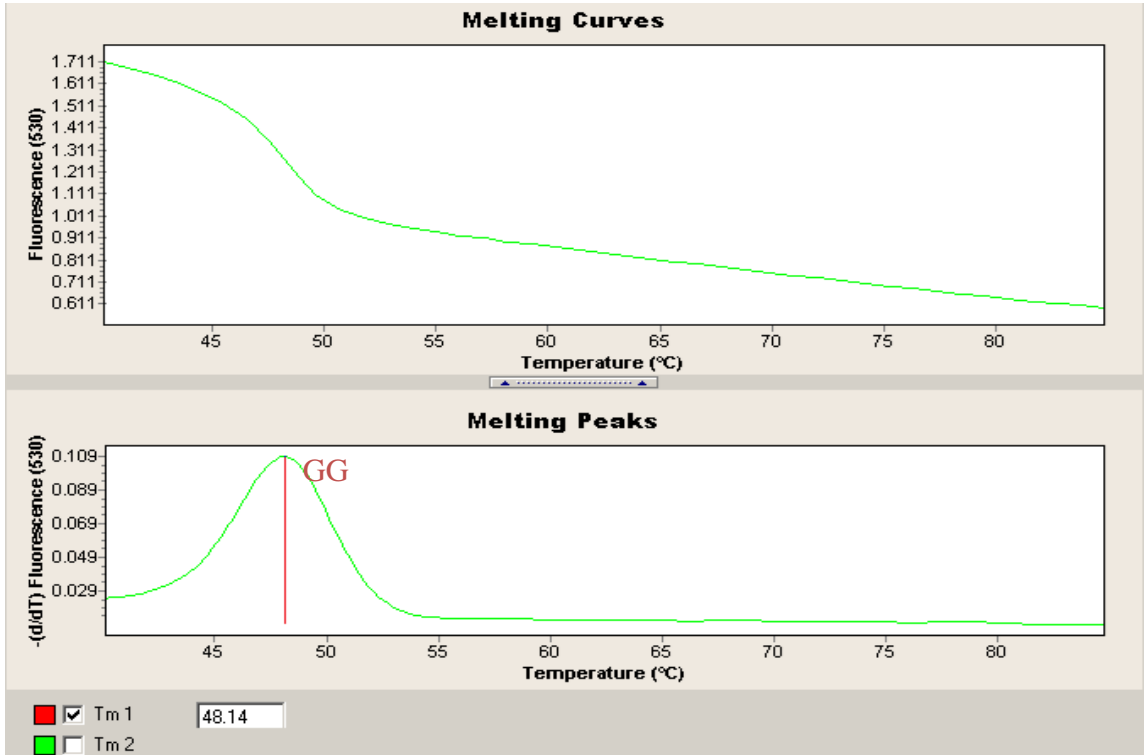
Şekil 38. FTO rs9939609 markırını kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde yabancı (TT) genotip tespiti.



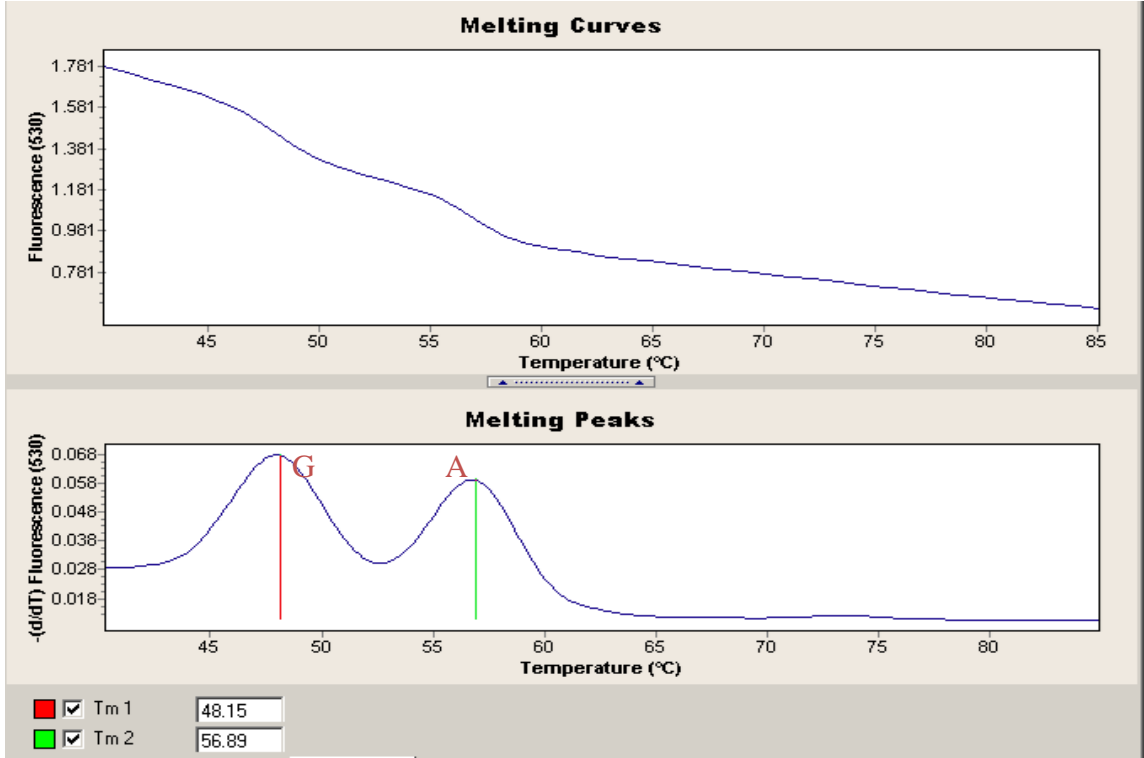
Şekil 39. FTO rs9939609 markırını kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde heterozigot genotip(AT) tespiti.



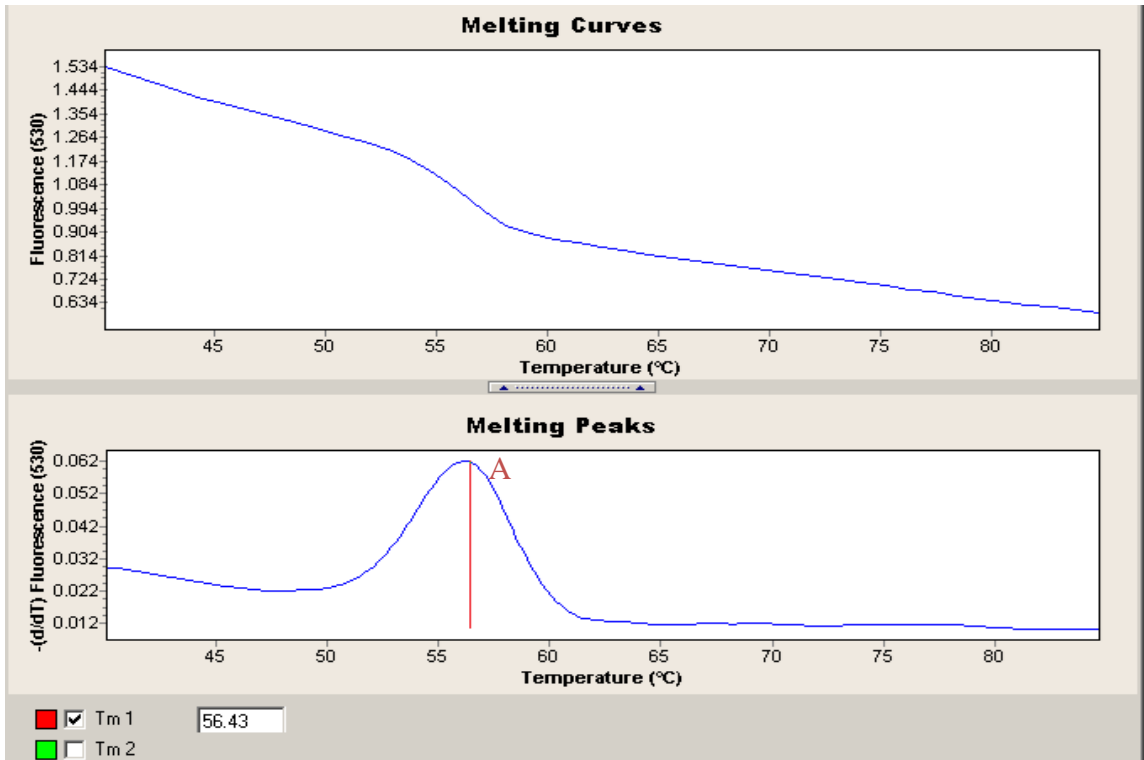
Şekil 40. FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde mutant genotip (AA) tespiti.



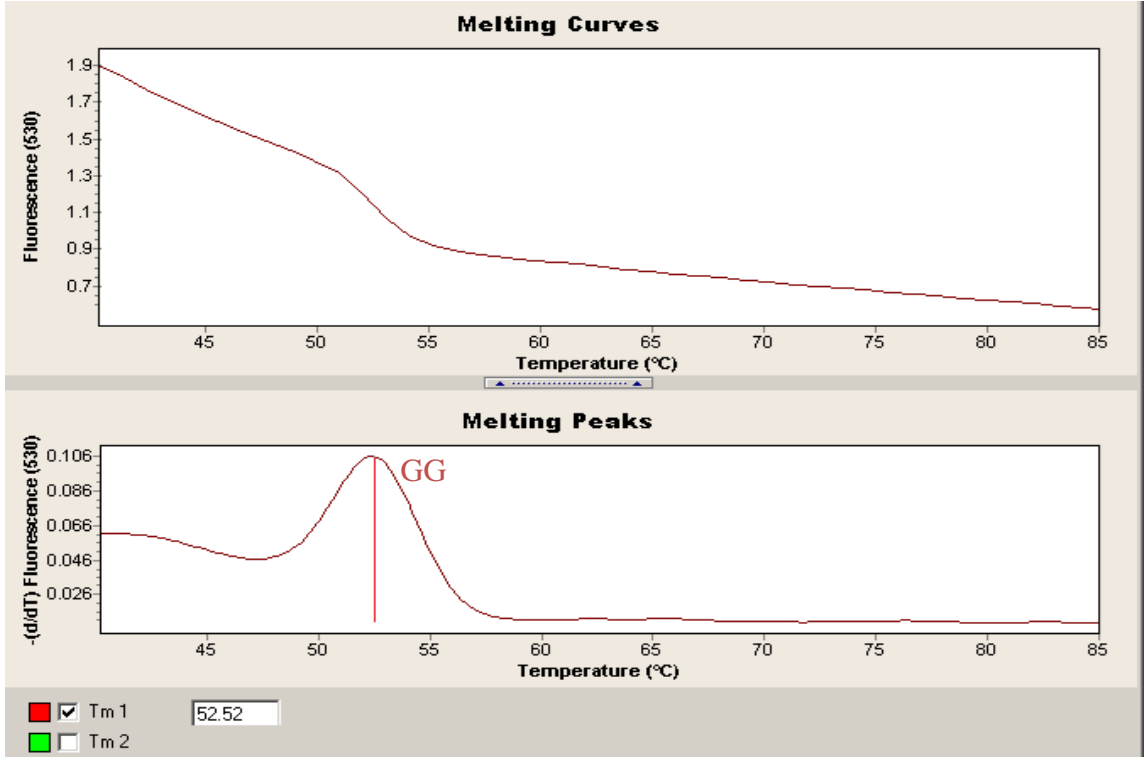
Şekil 41. FABP2 rs 1799883 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde yabancı (GG) genotip tespiti.



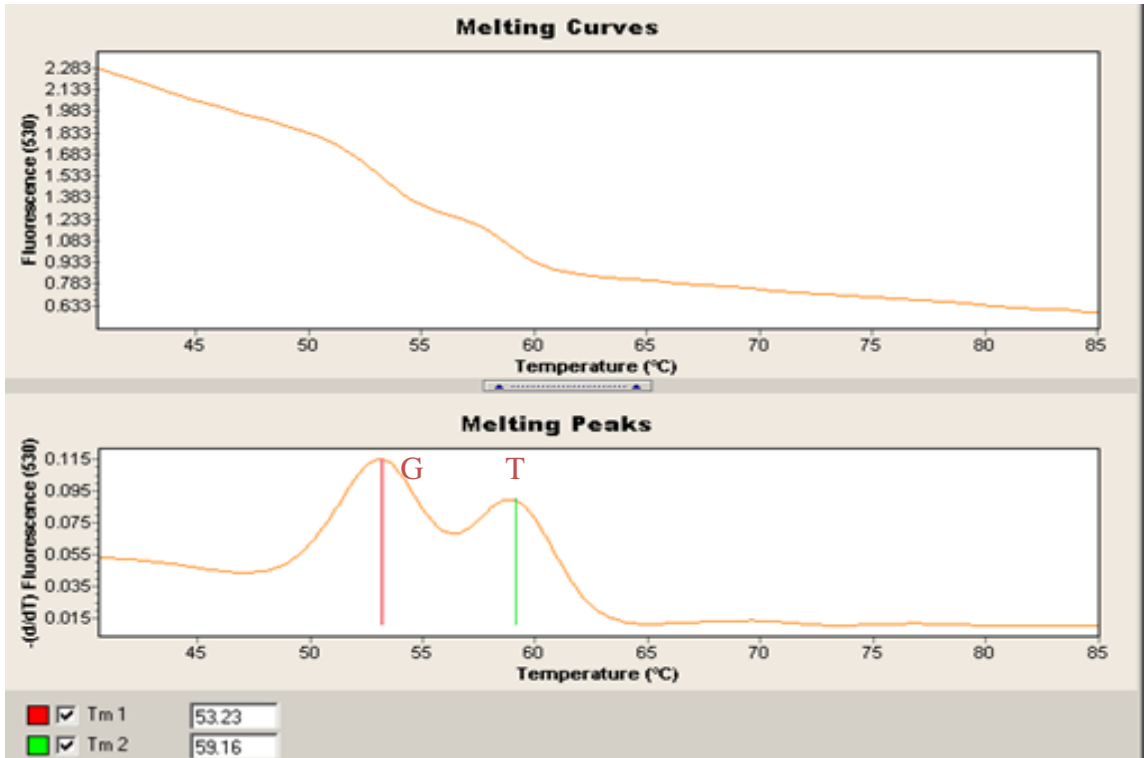
Şekil 42. FABP2 rs 1799883 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde heterozigot genotip (AG) tespiti.



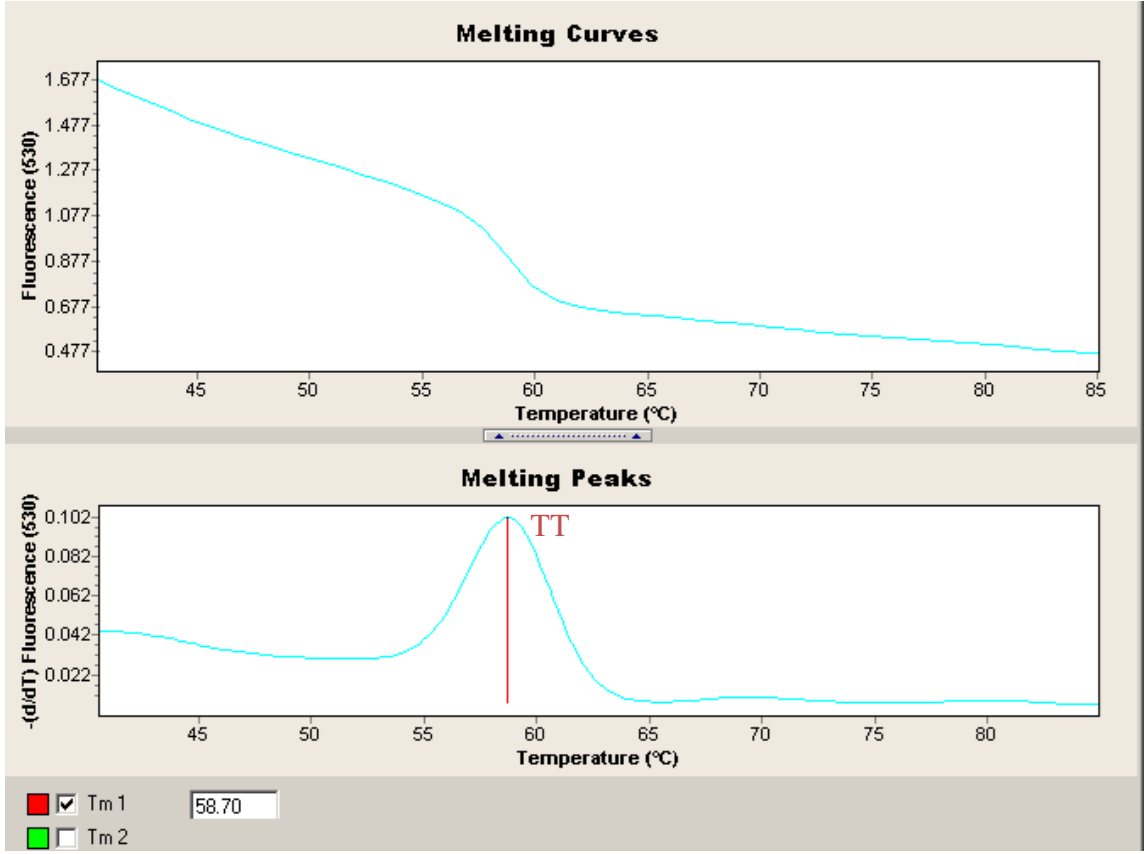
Şekil 43. FABP2 rs 1799883 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde mutant genotip (AA) tespiti.



Şekil 44. STAT4 rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde yabancı (GG) genotip tespiti.



Şekil 45. STAT4 rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde heterozigot genotip (GT) tespiti.



Şekil 46. STAT4 rs7574865 markırını kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde mutant genotip (TT) tespiti.

Çizelge 1. Hedef gen bölgeleri ve çalışılacak gen varyasyonları .....	53
Çizelge 2. ApoE Real-Time PCR karışımı .....	53
Çizelge 3. FTO Real-Time PCR karışımı .....	55
Çizelge 4. FABP2 Real-Time PCR karışımı .....	57
Çizelge 5. STAT4 Real-Time PCR karışımı .....	59
Çizelge 6 Odds ratio hesaplanmasında kullanılan örnek tablo .....	65
Çizelge 7. Klinik tabloya bağlı olarak homozigot yabancı, heterozigot ve homozigot mutant genotipteki bireylerin dağılım tablosu .....	66
Çizelge 8. Hasta ve kontrol grubunda demografik verilerin dağılımı .....	68
Çizelge 9. Hasta ve kontrol grubunda ApoE allel sıklıkları ve % oranları.....	69
Çizelge 10. Hasta ve kontrol grubunda ApoE genotiplerinin dağılımı ve % oranları .....	69
Çizelge 11. Hasta ve kontrol grubunda FTO allel sıklıkları ve % oranları .....	70
Çizelge 12. Hasta ve kontrol grubunda FTO genotiplerinin dağılımı ve % oranları.....	70
Çizelge 13. Hasta ve kontrol grubunda FABP2 allel sıklıkları ve % oranları .....	71
Çizelge 14. Hasta ve kontrol grubunda FABP2 genotiplerinin dağılımı ve % oranları .....	71
Çizelge 15. Hasta ve kontrol grubunda STAT4 allel sıklıkları ve % oranları .....	72
Çizelge 16. Hasta ve kontrol grubunda STAT4 genotiplerinin dağılımı ve % oranları .....	72
Çizelge 17. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi.....	73
Çizelge 18. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi.....	74
Çizelge 19. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO genotip profiline bağlı psoriasis riski gelişimi .....	75
Çizelge 20. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan FTO allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi .....	75
Çizelge 21. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi.....	76
Çizelge 22. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasis riski gelişimi.....	77
Çizelge 23. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı psoriasis riski gelişimi .....	77

Çizelge 24. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı psoriasis riski gelişimi.....	78
Çizelge 25. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	79
Çizelge 26 ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	79
Çizelge 27. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi.....	80
Çizelge 28. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerinin psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi.....	81
Çizelge 29. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasis alan şiddetinin değerlendirilmesi .....	82
Çizelge 30. ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan ApoE allel profiline bağlı psoriasis alan şiddetinin değerlendirilmesi .....	82
Çizelge 31. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	83
Çizelge 32. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	84
Çizelge 33. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi.....	84
Çizelge 34. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı psoriasis başlangıç yaşı ile ilişkisi.....	85
Çizelge 35. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profili ile PASI skoru ile ilişkisi .....	86
Çizelge 36. FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profili ile PASI skoru ile ilişkisi .....	87
Çizelge 37. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	87
Çizelge 38 FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profillerine bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	88
Çizelge 39. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı hastalık başlangıç yaşı dağılımı .....	89
Çizelge 40. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı hastalık başlangıç yaşı dağılımı.....	90



Çizelge 41. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profili ile PASI skoru ile ilişkisi.....	90
Çizelge 42. FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profili ile PASI skoru ile ilişkisi.....	91
Çizelge 43. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski	92
Çizelge 44. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı psoriasisli olgularda ailesel geçiş riski.....	93
Çizelge 45. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan genotip profili ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi.....	93
Çizelge 46. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizme (Rs: 7574865) bağlı oluşan allel profili ile psoriasis başlangıç yaşı ilişkisi.....	94
Çizelge 47. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan genotip profili ile psoriasis şideti arasındaki ilişki.....	95
Çizelge 48. STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan allel profili ile psoriasis şideti arasındaki ilişki.....	96
Çizelge 49. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi.....	97
Çizelge 50. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi.....	97
Çizelge 51. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi.....	98
Çizelge 52. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi.....	98
Çizelge 53. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi	99
Çizelge 54. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi.....	100
Çizelge 55. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm(Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi.....	100
Çizelge 56. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı hipertansiyon riski gelişimi...	101

Çizelge 57. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi .....	102
Çizelge 58. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi .....	102
Çizelge 59. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi .....	103
Çizelge 60. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi .....	103
Çizelge 61. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi.....	104
Çizelge 62. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi.....	105
Çizelge 63. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi.....	105
Çizelge 64. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı hipertansiyon risk gelişimi.....	106
Çizelge 65. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi .....	107
Çizelge 66. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi .....	107
Çizelge 67. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi .....	108
Çizelge 68. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi .....	108
Çizelge 69. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi .....	109
Çizelge 70. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İtronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi.....	110

Çizelge 71. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profillerine bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi .....	110
Çizelge 72. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık riski gelişimi.....	111
Çizelge 73. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi.....	112
Çizelge 74. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi.....	112
Çizelge 75. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi.....	113
Çizelge 76. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı kardiyovasküler hastalık risk gelişimi.....	113
Çizelge 77. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi.....	114
Çizelge 78. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi.....	115
Çizelge 79. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi.....	115
Çizelge 80. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı kardiyovasküler risk gelişimi.....	116
Çizelge 81. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı obezite riski gelişimi.....	117
Çizelge 82. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı obezite riski gelişimi.....	117
Çizelge 83. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı obezite riski gelişimi.....	118
Çizelge 84. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı obezite riski gelişimi.....	118

Çizelge 85. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı obezite riski gelişimi .....	119
Çizelge 86. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı obezite riski gelişimi .....	120
Çizelge 87. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı obezite riski gelişimi.....	120
Çizelge 88. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı obezite riski gelişimi .....	121
Çizelge 89. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı obezite risk gelişimi .....	122
Çizelge 90. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı obezite risk gelişimi .....	122
Çizelge 91. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı obezite risk gelişimi .....	123
Çizelge 92. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı obezite risk gelişimi .....	123
Çizelge 93. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı obezite risk gelişimi .....	124
Çizelge 94. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı obezite risk gelişimi ...	124
Çizelge 95. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline obezite risk gelişimi .....	125
Çizelge 96. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline obezite risk gelişimi .....	125
Çizelge 97. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet riski gelişimi.....	126
Çizelge 98. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profiline bağlı diyabet riski gelişimi.....	126
Çizelge 99. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı diyabet riski gelişimi .....	127
Çizelge 100. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı diyabet riski gelişimi .....	127

Çizelge 101. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet riski gelişimi.....	128
Çizelge 102. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı diyabet riski gelişimi.....	129
Çizelge 103. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizmi (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet riski gelişimi.....	129
Çizelge 104. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizmi (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı diyabet riski gelişimi.....	130
Çizelge 105. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi .....	131
Çizelge 106. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi .....	131
Çizelge 107. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi .....	132
Çizelge 108. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi .....	132
Çizelge 109. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi .....	133
Çizelge 110. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi .	133
Çizelge 111. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı diyabet risk gelişimi.....	134
Çizelge 112. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı diyabet risk gelişimi.....	134
Çizelge 113. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi .....	135
Çizelge 114. Kontrol grubunda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi.....	136
Çizelge 115. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan genotip profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi .....	136

Çizelge 116. Psoriasisli olgularda ApoE genindeki C130R ve R176C polimorfizimleri ile oluşan allel profillerine bağlı metabolik sendrom riski gelişimi.....	137
Çizelge 117. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi.....	137
Çizelge 118. Kontrol grubunda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi .....	138
Çizelge 119. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi.....	138
Çizelge 120. Psoriasisli olgularda FTO geninin 1. İntronunda gerçekleşen polimorfizm (Rs9939609) ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom riski gelişimi .....	139
Çizelge 121. Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi .....	140
Çizelge 122 Kontrol grubunda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi .....	140
Çizelge 123. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi .....	141
Çizelge 124. Psoriasisli olgularda FABP2 genindeki T55A polimorfizimi ile oluşan allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi .....	141
Çizelge 125. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi.....	142
Çizelge 126. Kontrol grubunda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi.....	143
Çizelge 127. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 genotip profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi .....	143
Çizelge 128. Psoriasisli olgularda STAT4 geninin 3. intronununda gerçekleşen polimorfizm (Rs: 7574865) ile oluşan STAT4 allel profiline bağlı metabolik sendrom risk gelişimi .....	144

Şekil 1 Hiperplasia ve Parakeratoz yapının gösterimi (Elder ve ark., 2012).....	7
Şekil 2. Psoriasisli olguların deri yapısında meydana gelen değişiklikler.....	8
Şekil 3. Olgun psoriastik plak ile normal deri yapısının histolojik karşılaştırılması.....	9
Şekil 4. Normal ve psoriasisli olguların epidermal tabakalarının ve hücreler arası bağlantılarının yapısal farklılıklarının karşılaştırılması.....	10
Şekil 5. Psoriasis fenotipinde tetikleyiciler ve sitokin aracılı fenotip farklılaşması.....	13
Şekil 6. Psoriasisli lezyonda T hücrelerine bağlı inflamasyon yolağında hücresel ve moleküler ilişkiler.....	15
Şekil 7. TNF- $\alpha$ kristalize şekli(a) ve TNF- $\alpha$ homotrimer oluşturması ve reseptörüne bağlanması (b). .....	18
Şekil 8. TNF- $\alpha$ ile ilişkili Metabolik yolaklar <a href="http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=TNF_Signaling">http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=TNF_Signaling</a> .....	19
Şekil 9 IFN- $\gamma$ monomerinin monomerik(a) ve dimerik formu(b) .....	21
Şekil 10 Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) yanıt yolağı ve psoriasisli plaklarda aktive olan birincil ve ikincil cevap genleri.....	22
Şekil 11. Türkiye’de metabolik sendromlu bireylerin dağılım grafiği. ....	29
Şekil 12. ApoE Geninin sitogenetik lokasyonu. ....	33
Şekil 13. ApoE izoformları ve gerçekleşen aminoasit değişimleri. ....	33
Şekil 14. ApoE moleküler yapısının gösterilişi. ....	34
Şekil 15. ApoE2 158. Pozisyonun LDL-reseptör bağlama kapasitesi üzerindeki etkisi. ....	35
Şekil 16. FTO Geninin sitogenetik lokasyonu.....	37
Şekil 17. FTO ve RPGRIP1L genlerinin yerleşimi. ....	38
Şekil 18. RNA molekülünde bulunan metil grubunun FTO enzimiyle uzaklaştırılması	38
Şekil 19. DNA hasarının FTO’nın demetilaz aktivitesine bağlı olarak giderilmesi .....	39
Şekil 20. Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (FTO) proteininin kristal ve aktif bölgenin 3 boyutlu yapısı .....	39
Şekil 21. FTO rs9939609 varyasyonunun gösterilmesi.....	41
Şekil 22. Yağ asitlerinin FABP aracılı ince bağırsak epitel hücrelerinden taşınması. ....	43
Şekil 23. FABP2 proteinin kristal yapısı. ....	43
Şekil 24. STAT4 geninin kromozomal lokasyonu.....	44

Şekil 25. STAT protein ailesinin yapısal formunun gösterilişi. ....	45
Şekil 26. STAT4 proteinin 3 boyutlu yapısı .....	45
Şekil 27. IL12 Reseptörü ve JAK/STAT sinyal yolağı .....	46
Şekil 28. Apo ε2, ε 3 ve ε 4 polimorfizmlerine ilişkin genotiplerin kodon 112(a) ve kodon 158(b) ait erime eğrisi analizleri.....	62
Şekil 29. FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan erime- eğrisi analizi .....	62
Şekil 30. FABP2 rs1799883markırı kullanılarak yapılan erime- eğrisi analizi .....	63
Şekil 31. STAT rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime- eğrisi analizi .....	63
Şekil 32. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 112C varyasyonu için 530.kanalda örnek erime eğrisi analizi.....	II
Şekil 34. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 112C ve 112R varyasyonu için 530.kanalda örnek erime eğrisi analizi .....	II
Şekil 35. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 112R varyasyonu varyasyonu için 530.kanalda örnek erime eğrisi analizi .....	III
Şekil 36. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 158C varyasyonu için 640.kanalda örnek erime eğrisi analizi.....	III
Şekil 37. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 158C ve 158R varyasyonu için 640.kanalda örnek erime eğrisi analizi .....	IV
Şekil 38. ApoE polimorfizimlerinin belirlenmesinde 158R varyasyonu için 640.kanalda örnek erime eğrisi analizi.....	IV
Şekil 39. FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde yabancı (TT) genotip tespiti.....	V
Şekil 40. FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde heterozigot genotip(AT) tespiti.....	V
Şekil 41. FTO rs9939609 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde mutant genotip (AA) tespiti. ....	VI
Şekil 42. FABP2 rs 1799883 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde yabancı (GG) genotip tespiti. ....	VI
Şekil 43. FABP2 rs 1799883 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde heterozigot genotip (AG) tespiti. ....	VII
Şekil 44. FABP2 rs 1799883 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde mutant genotip (AA) tespiti. ....	VII
Şekil 45. STAT4 rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde yabancı (GG) genotip tespiti. ....	VIII



Şekil 46. STAT4 rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde heterozigot genotip (GT) tespiti.....	VIII
Şekil 47. STAT4 rs7574865 markırı kullanılarak yapılan erime eğrisi analizinde mutant genotip (TT) tespiti.....	IX

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER:

Adı Soyadı: Meliha Merve HIZ

Doğum Yeri: Samsun

Doğum Tarihi: 25.06.1985

### EĞİTİM DURUMU:

Lisans Öğrenimi: İstanbul Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2003-2007)

Yüksek Lisans Öğrenimi: İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,  
Moleküler Biyoloji, Genetik ve Biyoteknoloji Programı (2007-2010)

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce,

### BİLİMSEL FAALİYETLERİ:

1)Yayınlar-SCI-Diğer

**Hız M.M.,** Akı C., Gene Regulation Control by RNA, Annals of Biological Research,  
3(11) :5119-5126

2) Uluslararası Bildiriler

**Hız M.M,** Çakar P.Z., "How to obtain hydrogen peroxide resistant *Saccharomyces cerevisiae* by evolutionary engineering? 3rd International Congress of Cell Membranes and Oxidative Stress, (22-27 June 2010), Süleyman Demirel Üniversitesi,Isparta

**Hız M M.,** Akı C., II. "*Pichia pastoris*'in jelatin üretiminde kullanılması" Ulluslararası TİM Gıda-ARGE Proje Pazarı, 3-4 Haziran 2013, İzmir, 2012

Akı C., **Hız M M.,** "*N-methylnucleosidase: A Novel Target to Produce Decaffeinated Tea by Antisense Gene Transfer* Ulluslararası TİM Gıda-ARGE Proje Pazarı, 3-4 Haziran 2013, İzmir, 2012

2) Bildiriler- Ulusal:

Öztürk O., **Hız M M.**, Akı C.” DNA’nın Elektrik İletkenlik Özelliğinin Manyetik Alan Kuvveti ile Değiştirilmesi” II. Ulusal Nanoteknoloji Kongresi. (27-28 Eylül 2012), Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul. (2012)

**Hız M M.**, Öztürk O., Akı C.” Gerçek Zamanlı Ağır Metal Dekontaminasyonu” II. Ulusal Nanoteknoloji Kongresi. (27-28 Eylül 2012), Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul. (2012)

**Hız MM.**, Öğretmen Z., Silan F., Koşar S., Özdemir Ö.”H LA\_B27: Psoriasis Hastalığı İçin bir risk Faktörü?” (19-23 Aralık 2012) 10. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, Bursa, (2012)

Öğretmen Z., **Hız MM.**, “”Psoriasis ve Tiroid fonksiyon bozuklukları” (9-13 Ekim 2012) XXIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Gaziantep, (2012)

Öğretmen Z., **Hız MM.**, “”Psoriasis ve sigara ve alkol bağımlılığı ile depresyon birlikteliği” (9-13 Ekim 2012) XXIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Gaziantep, (2012)

Öğretmen Z., **Hız MM.**, “”Psoriasis ve metabolik sendrom dışı hastalıklar” (9-13 Ekim 2012) XXIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Gaziantep, (2012)

Öğretmen Z., **Hız MM.**, Fatma Silan, ., Silan F., Koşar S., Özdemir Ö.”, Psoriasis’de HLA B27 Gen Polimorfizminin Psoriatik artrit ile ilişkisi, (19-22 Eylül 2012) 4. Dermatoimmünoloji Güz Okulu, Fethiye

Öğretmen Z., Atik-Yalçın-tepe, **Hız MM.**, Silan F., Kırılmaz B, Özdemir Ö.”, Psoriasis’de TNF-alfa G308A ve G238A Gen Polimorfizmlerinin Hipertansiyon ile ilişkisi, (19-22 Eylül 2012) 4. Dermatoimmünoloji Güz Okulu, Fethiye

Ceylan Ş., **Hız M M.**, Akı C., "Altın Nanoparçacıklar ile Fototermal Terapi". (17-18 Haziran 2011) I. Ulusal Nanoteknoloji Kongresi. Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

Akı C., Cakır C., **Hız M M.** "Pulmonar Hastalıkların Tedavisinde Nanotıp". (17-18 Haziran 2011) I. Ulusal Nanoteknoloji Kongresi. Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

**Hız M.M.**, Ceylan Ş., Akı, C. “MDR1 Gen Polimorfizminin İlaç Metabolizması Üzerine Etkisi” (17-18 Kasım 2011) 3.DETAE Günleri, İstanbul Üniversitesi, İstanbul,

- Hız M.M.**, “Hedeflendirilmiş Nanoparçacıklar ile Kanser Terapisinin: RNAi Temelli Terapötiklerle Çözümü” (20-23 Haziran 2010) NABİTEK-2010 'Nanobilim ve Nanoteknoloji Öğrenci Kongresi' Fatih Üniversitesi, İstanbul
- Kıprak R.Ö., **Hız M.M.**, “DNA'nın yapısı ve elektrik iletkenliği” (20-23 Haziran 2010) NABİTEK-2010 'Nanobilim ve Nanoteknoloji Öğrenci Kongresi' Fatih Üniversitesi, İstanbul
- Çakır C., Öney B., **Hız M.M.** “Deinococcus radiodurans Bakterisinin Biyoteknoloji ve Biyoteknoloji ‘de Kullanım Alanları” (20-23 Haziran 2010) NABİTEK-2010 'Nanobilim ve Nanoteknoloji Öğrenci Kongresi' Fatih Üniversitesi, İstanbul
- Hız M.M.**, Akı C. "Pex17 deficient Hansenula polymorpha'da Peroksizom Homeostasisi ve Peroksizomal Protein Taşınımı". (12-17 Temmuz,2010) Proteom İstanbul Proteomik Çalıştayı İstanbul Üniversitesi, 2010.
- Hız MM.** Akı C., “Pichia pastoris Mayasından Heterolog Protein Üretimi". (12-17 Temmuz,2010) Proteom İstanbul Proteomik Çalıştayı İstanbul Üniversitesi, 2010.
- Hız M.M.**, Akı C.; "RNAi Based Therapeutic Agents" 4. Moleküler Biyoloji ve Genetik Araştırma ile Uygulama Platformu (27-30 Ağustos2010), Ege Üniversitesi, İzmir,
- Hız M.M.**, Akı C.; "MikroRNA'lar ile Gen Anlatımının Düzenlenmesi". 4. Moleküler Biyoloji ve Genetik Araştırma ile Uygulama Platformu (27-30 Ağustos2010), Ege Üniversitesi, İzmir,
- Hız M.M.**, Akı C. “Kanserde Nanoteknoloji ile Moleküler Hedefli Terapi” 4. Moleküler Biyoloji ve Genetik Araştırma ile Uygulama Platformu (27-30 Ağustos2010), Ege Üniversitesi, İzmir,
- Hız M.M.**, Cüneyt AKI.: “Ekolojik Dengenin Korunmasında Biyolojik Islah” II. Ulusal Ekoloji ve Çevre Öğrenci Kongresi. (23-25 Eylül 2010) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale
- Hız M.M.**, Akı C. “Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar ve Bilgi Düzeyinin Tespiti”. II. Ulusal Ekoloji ve Çevre Öğrenci Kongresi. (23-25 Eylül 2010) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale

## **ALANINDAKİ ULUSAL ÖDÜLLERİ**

**Sözlü Bildiri Teşvik Ödülü:** “Psoriasis'de TNF-alfa G308A ve G238A Gen

Polimorfizmlerinin Hipertansiyon ile İlişkisi” 4. Dermatoimmünoloji Güz Okulu  
19-22 Eylül 2012, Fethiye

**En İyi Poster Sunum Ödülü:** “ DNA'nın Elektrik İletkenlik Özelliğinin Manyetik Alan

Kuvveti ile Değiştirilmesi” II. Ulusal Nanoteknoloji Kongresi- NANOKON 2012 27-  
28 Eylül 2012 ,Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.

**En İyi Poster Sunum Ödülü** “Altın Nanoparçacıklar ile Fototermal Terapi" I. Ulusal

Nanoteknoloji Kongresi - NANOKON-2011 17-18 Haziran 2011, Yıldız Teknik  
Üniversitesi, İstanbul.

**En İyi Poster Sunum Ödülü** ““Hedeflendirilmiş Nanoparçacıklar ile Kanser Terapisinin:

RNAi Temelli Terapötiklerle Çözümü” Uluslararası Katılımlı 4. Moleküler Biyoloji  
ve Genetik Araştırma ve Uygulama Platformu Bilimsel Poster Yarışması 27-30  
Agustos 2010 Ege Ünivesitesi, İzmir

**X. Ulusal Biyoloji Olimpiyatları Karadeniz 3.sü**

**İŞ DENEYİMİ:**

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl:

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Araştırma Görevlisi  
15 Kasım 2009-

**İLETİŞİM:** mervemeliha@comu.edu.tr