T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Metin Budak

PSÖRİAZİS HASTALARINDA SEROTONİN TAŞIYICI GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

PELİN GÜVEN

EDİRNE-2025

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Metin Budak

PSÖRİAZİS HASTALARINDA SEROTONİN TAŞIYICI GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

PELİN GÜVEN

Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2025/74

EDİRNE-2025

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ..... **İ**
ETİK BEYAN ..... **İİ**
İTHAF ..... **İİİ**
TEŞEKKÜR ..... **İV**
SİMGE VE KISALTMALAR ..... **V**
ÖZET ..... **Vİ**
ABSTRACT ..... **Vİİİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Psöriazis **3**
2.2. Psöriazis Tarihçesi **4**
2.3. Psöriazis Epidemiyolojisi **4**
2.4. Psöriazis Etiyolojisi **5**
2.5. Psöriazis Klinik Bulguları ve Tedavisi **6**
2.6. Psöriazis Hastalığının Diğer Hastalıklarla İlişkisi **8**
2.6.1. Psöriazis Hastalığının Psikiyatrik ve Psikolojik Hastalıklarla İlişkisi **9**
2.7. Serotonin ve İntron 2 VNTR **10**
2.8. Serotoninin Psikiyatrik Bozuklar ile İlişkisi **12**
2.9. Serotonin Psöriazis Hastalığı ile İlişkisi **12**
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **14**
3.1. Gereçler **14**
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler **14**
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar **15**
3.1.3. Çözeltiler **15**
3.1.4. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler **16**
3.2. Yöntem **16**
3.2.1. DNA İzolasyon **16**
3.2.2. DNA İzolasyon Protokolü **17**
3.3. SLC6A4 Intron 2 VTNR Polimorfizminin PZR Yöntemiyle Analizi **17**
3.3.1. PZR Amplifikasyonu **17**

3.3.2. Jel Elektroforezi……..19

3.4. İstatistiksel Analiz.……19

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA..... 25

KAYNAKLAR..... 28

EKLER I

EK 1: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.. I

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu …….....II

ÖZGEÇMİŞ VI

BENZERLİK RAPORU VII

ONAY SAYFASI

ETİK BEYAN

"Psöriazis hastalarında serotonin taşıyıcı gen polimorfizmlerinin araştırılması" adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Pelin Güven

İmza

İTHAF

"Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan aileme" ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tezinin hazırlanmasında bana rehberlik eden, bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan değerli tez danışmanım Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Metin Budak'a ve Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tammam Sipahi hocama ve tüm hocalarıma, hasta materyalini sağlamamda yardımcı olan Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yıldız Gürsel Ürün ve Ar. Gör. Dr. Berke Caner Kızmaz'a projemize olan desteği için TÜBAP birimine ve 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı'na teşekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SERT: Serotonin Geri Alım Taşıyıcısı

SLC6A4: Serotonin Taşıyıcı Gen

VNTR: Variable number tandem repeat (Değişken sayılı tandem tekrar)

5-HT: Serotonin

ÖZET

"Psöriazis hastalarında serotonin taşıyıcı gen polimorfizmlerinin araştırılması", Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2025.

Giriş ve Amaç: Psöriazis**,** keratinositlerin artmış proliferasyonu ile immün sistemin aracılık ettiği kronik inflamatuar bir hastalıktır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, enfeksiyon, travma ve psikolojik stres gibi çok faktörlü bir yapının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, SLC6A4 genindeki intron 2 VNTR polimorfizmlerinin psöriazis hastalığının gelişimi ve patogenezi ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 121 psöriazis tanılı hastadan ve 123 sağlıklı kontrol grubundan alınan venöz kan örnekleri ile Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılarak genotipleme işlemi gerçekleştirildi.

Psöriazis hastalarında ve sağlıklı bireylerde bu genetik varyantların dağılımı karşılaştırılarak, bu polimorfizmlerin hastalıkla ilişkili olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımları karşılaştırıldı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Metabolik sendrom varlığı olan psöriasiz hastaları ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. STin2.10/ STin2.10 genotipine sahip bireylerde metabolik sendromun beklenenden belirgin şekilde az olduğu görüldü.

Sonuç: Psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrollerin SLC6A4 genindeki intron 2 VNTR genotip karşılaştırılması yapıldığında metabolik sendroma sahip psöriasiz hastalarında STin2.10/ STin2.10 genotipine sahip bireylerde metabolik sendromun beklenenden belirgin şekilde az olduğu görülmüştür. Bu durum STin2.10/ STin2.10 genotipinin metabolik sendroma karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca STin2.9 genotipinin sadece kontrol grubunda gözlemlenmesi bu genotipleri olan bireyler üzerinde hastalık açısından koruyucu etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Kontrol grubunda yer alan ve aralarında akrabalık ilişkisi bulunan bireylerin (Anne ve iki çocuğu, kız-erkek) üçünde STin2.9 genotipine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, STin2.9 genotipinin genetik aktarım ile

geçebileceğini düşündürmüştür. Örneklem büyüklüğü arttırılarak ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Psöriazis, SLC6A4, intron 2 VNTR, Serotonin

Destekleyen Kurum: Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2025/74

ABSTRACT

"Investigation of serotonin transporter gene polymorphisms in psoriasis patients", Trakya University Institute of Health Sciences, Department of Biophysics, Master Thesis, Edirne, 2025.

Background and Aim: Psoriasis is a chronic inflammatory disease mediated by the immune system with increased proliferation of keratinocytes. Although the exact cause is unknown, it is thought that a multifactorial structure such as infection, trauma and psychological stress plays a role in its pathophysiology.

The aim of this study was to investigate the association of intron 2 VNTR polymorphisms in the SLC6A4 gene with the development and pathogenesis of psoriasis.

Material and Methods: In this study, genotyping was performed using Polymerase Chain Reaction (PCR) method with venous blood samples obtained from 121 patients with psoriasis and 123 healthy controls.

We compared the distribution of these genetic variants in psoriasis patients and healthy individuals and evaluated whether these polymorphisms are associated with the disease.

Results: The genotype distributions in the patient and control groups were compared, and no statistically significant difference was found between the groups. A statistically significant association was detected between genotype and the presence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. It was observed that individuals with the STin2.10/STin2.10 genotype had a notably lower than expected prevalence of metabolic syndrome.

Conclusion: When comparing the intron 2 VNTR genotypes of the SLC6A4 gene between psoriasis patients and healthy controls, it was observed that the STin2.10/STin2.10 genotype was significantly less frequent than expected among psoriasis patients with metabolic syndrome. This suggests that the STin2.10/STin2.10 genotype may have a protective effect against metabolic syndrome. Furthermore, the STin2.9 genotype was observed only in the control group, indicating that individuals with this genotype may have a protective advantage against the disease. Notably, three individuals in the control group who were biologically related (a mother and her two children, one male and one female) all possessed the STin2.9 genotype. This observation suggests that the STin2.9 genotype may be inherited genetically. We believe that increasing the sample size in future studies could contribute valuable insights to this field of research.

Keywords: Psoriasis, SLC6A4, intron 2 VNTR, Serotonin

Financial Support: The present study was supported by the Research Fund of Trakya University. Proje No: 2025/74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis**,** keratinositlerin artmış proliferasyonu ile immün sistemin aracılık ettiği kronik inflamatuar bir hastalıktır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, enfeksiyon, travma ve psikolojik stres gibi çok faktörlü bir yapının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin ve Serotoninin stres koşullarında güçlü bir role sahip olduğuna ve ayrıca psöriazis hastalığında doğrudan rol oynadığına inanılmaktadır (1). Günümüzde birçok çalışma, psikolojik ve nöroendokrin stresin atopik dermatit, alopesi, akne vulgaris, psoriasis gibi klinik belirtilerle immün yanıtları etkileyebileceğini kanıtlamaktadır. Zangeneh ve Fazeli, tüm stres hormonlarının, katekolaminlerin, kortikotropin salgılatıcı hormonların, dopaminin psöriaziste önemli ölçüde arttığını bulmuştur (2).

Serotonin (5 hidroksitriptamin; 5-HT), farklı reseptör etkileşimleri yoluyla aracılık edilen ve 14 alt tipten oluşan bir nörotransmitterdir (3). Serotonin, merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitterdir ve biliş ile hafızada dahil olmak üzere birçok süreçte rol oynar. Diğer taraftan, serotonin kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemlerde vazokonstriksiyon, kalp atış hızı gibi konularda önemli bir rol oynamaktadır (4). Psikolojik stres gibi faktörler serotonin sentezini azaltabilir ve birçok immünolojik süreci etkileyerek tümör nekroz faktörü (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlerde azalmaya neden olabilir (5), (6). TNF-α psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynar, serotonin reseptörlerinin 2,5-dimetoksi-4-iyodoamfetamin antagonisti (DOI) ile seçici aktivasyonu, İnterlökin-6 sitokin (Il-6) ve İnterlökin-1b (IL-1b) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin güçlü bir blokajına neden olur, daha sonra DOI antagonisti de TNF-α'yı önler ve IL-6 seviyesini artırır. Serotoninde bir azalma varsa, psöriazis gelişiminde rol oynayan inflamatuar sürecin de temelini oluşturan pro-inflamatuar sitokinlerde bir artış olacaktır (4-6).

Serotonin taşıyıcı gen (SLC6A4), serotonin metobilizmasında değişikliklere yol açarak psöriazis belirtilerini etkileyebilir. Psöriazis hastalığının tetikleyicilerinden birinin stres olduğu gösterilmiştir. Normalden daha yüksek oranda strese maruz kalmak bireylerde belirtilerin ortaya çıkmasına ya da ilerlemesine neden olabilmektedir. SLC6A4, serotoninin taşınmasından sorumlu olup, bu gendeki polimorfizmler serotonin metabolizmasını ve dolayısıyla inflamatuar yanıtları etkileyebilir. Bu gende yer alan intron 2 VNTR polimorfizmleri, serotonin taşınımı ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle

psöriazis ile ilişkili olabilecek varyasyonlardan biridir.

Bu çalışmanın amacı, SLC6A4 genindeki intron 2 VNTR polimorfizmlerinin psöriazis hastalığının gelişimi ve patogenezi ile olan ilişkisini araştırmaktır. Bu doğrultuda, psöriazisli bireyler ile sağlıklı kontrollerden alınan venöz kan örnekleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılarak araştırma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler ışığında psöriazis hastalığının gelişiminde rol oynayan mekanizmalara SLC6A4 genindeki intron 2 VNTR varyantlarının olası katkıları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak serotonin metabolizması, bağışıklık yanıtları ve psöriazis hastalığı arasındaki olası ilişkilerin ortaya konması ve gelecekteki kapsamlı moleküler çalışmalara temel oluşturulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriazis

Psöriazis (sedef hastalığı); her yaştan insanı etkileyen, cinsiyete bağlı olmayan anormal proliferasyon ve epidermal keratinositlerin değişmiş olgunlaşmasıyla karakterize, yaygın bir kronik, immünolojik aracılı, tekrarlayan papüloskuamöz dermatozdur ve bunların çoğu ilk semptomları <40 yaşlarında başlar (7). Psöriazisi olan hastalar tipik olarak keskin bir şekilde sınırlanmış ve gümüş beyazı pullarla kaplı kronik eritematöz papüller ve plaklarla gelirler. Bunlar genellikle dirseklerde, dizlerde ve kafa derisinde görülür (8).

Birkaç farklı Psöriazis formu, hastalığın başlangıcındaki hastanın yaşı, cilt lezyonlarının morfolojisi ve hastalığın seyri gibi klinik kriterlere göre ayırt edilebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda psoriazis vulgaris olarak adlandırılan kronik 'plak tipi' psöriazis hastalığı gelişir. Bu hastalardaki prototipik cilt lezyonları, kolayca ayrılabilen kalın, beyazımsı çok katmanlı pullarla kaplı, eritemli, iyi tanımlanmış plaklardır. Bu plaklar, dirsekler ve dizler, sırt ve gövde dahil olmak üzere ekstremitelerin geniş kısımlarını kaplayabilir (9). Ters psöriazis hastalığı, püstüler psöriazis hastalığı veya guttat psöriazis hastalığı gibi hastalığın çeşitli diğer formları tanımlanmıştır (10). Bu farklı bulgular sıklıkla ayrı klinik hastalık varlıkları olarak adlandırılsa da, bireysel bir hastada zaman içinde sırayla ortaya çıkabilirler. Etkilenen hastaların fiziksel, duygusal ve psikososyal yaşamı üzerinde önemli olumsuz etkileri görülür (11).

Hastalığın yaygınlığı etnik kökene ve coğrafi bölgelere göre değişir. Psöriazis, Dünya nüfusunun %1 ile %3'ünü etkileyen bir cilt rahatsızlığıdır (12). Ülkeler arasında değişmekle birlikte, yaygınlık çocuklarda %0 ila %2,2 ve yetişkinlerde %1,3 ila %8,5 arasında değişmektedir (13). Güçlü bir genetik bileşeni vardır ancak enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerde hastalığın ortaya çıkışında önemli rol oynayabilir (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün yakın zamanda bildirdiğine göre, önemli eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde yüksek oranda olumsuz etkiye sahiptir (14). Psöriazis hastalığının ifadesi gen-çevre etkileşimine bağlıdır, yani hastalık stres, enfeksiyon, alkol kullanımı, sigara kullanımı, sıtma ilaçları ve steroid olmayan iltihaplı ajanlar gibi ilaçlara maruz kalma ve bazı durumlarda güneş ışığı gibi çevresel bir tetikleyici olmadığı sürece ortaya çıkmaz (9).

2.2. Psöriazis Tarihçesi

Psöriazis tanımlanmasının kökleri Antik Yunan'a dayanmaktadır. Tıp alanında öncülük eden Yunanlılar, deri hastalıklarını psora, lepra ve lichen kategorilerine ayırmışlardır. (15). Psora kaşıntı anlamına gelirken, lepra Yunanca lopos (epidermis) ve lepo (pullanmak) kelimelerinden türetilmiştir (16). Hipokrat (MÖ 460-377) deri hastalıklarının tanımlarını yazan ilk yazarlardan biriydi. Psöriazis hastalığı, cüzzam ve diğer iltihaplı deri hastalıklarının kuru, pullu, şekilsiz döküntülerini tanımlamak için lopoi kelimesini kullanmıştır (17).

Psöriazis terimini ilk kez Galen (MS 133-200) kullanmıştır ancak onun açıklaması günümüzde psöriazis dediğimiz hastalıkla tutarlı değildi. Psöriazisi; göz kapakları ve skrotumun kaşıntılı, pullu bir deri hastalığı olarak tanımlamıştı. Psöriazis terimini kullanmasına rağmen, tanımının artık büyük olasılıkla seboreik dermatiti temsil ettiğine inanılmaktadır(17-19). Sonunda Gibert ve Hebra, Psöriazis terimiyle eşleştirerek birçok karışıklığa son verdi. Psöriazis artık nihayet bir hastalık olarak kabul edilmiştir ve Gibert (1797-1866) kitaplarında psöriazis terimini kullanmıştır (18, 20, 21). Modern dermatolojinin babası olan Robert Willan, psöriazis hastalığının ilk ayrıntılı klinik tanımını yapmış kişi olarak kabul edilir ve bu nedenle Willan'slepra olarak da adlandırılır. Artrit ve psöriazis arasındaki ilişki ilk kez 1818'de Alibert tarafından tanımlanmış ve Amerikan Romatoloji Derneği bunu 1964'te ayrı bir varlık olarak tanımıştır (22).

2.3. Psöriazis Epidemiyolojisi

Psöriazis dünya çapında görülmekle birlikte, sıklığı farklı etnik gruplar arasında büyük ölçüde değişmektedir. Yayımlanmış raporlara göre, farklı popülasyonlardaki yaygınlık %0 ile %11,8 arasında değişmektedir (23). Dünya çapında yaklaşık 60 milyon insanın psöriazise sahip olduğu tahmin ediliyor ve ülkeye özgü yaygınlık oranı Tayvan'da genel nüfusun %0,05'i ile Avustralya'da %1,88 arasında değişiyor (24, 25). Yüksek gelirli bölgelerde ve yaşlı nüfusa sahip olanlarda daha yaygındır (24).

Psöriazis hem kadınları hem de erkekleri eşit derecede etkilemektedir. Bazı çalışmalar kadınlarda ve aile öyküsü olanlarda daha erken başladığını bildirmiştir. Başlangıç yaşı, erkeklerde 30-39 ve 60-69 yaşlarında artış gösteren ve kadınlarda 10 yıl daha erken olan bimodal bir dağılım göstermektedir (24). Epidemiyolojik çalışmalar, belirli bir hastalık grubunun psöriazisle oldukça sık ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin artrit, kolit, diyabet ve hipertansiyon. Buna karşılık, atopik dermatit ve alerjiler normal görülme oranlarına

kıyasla daha az sıklıkta görülmektedir (11). Diğer epidemiyolojik çalışmalar ise bireyleri psöriazise yatkın hale getirebilecek veya önceden var olan hastalığı kötüleştirebilecek birkaç değiştirilebilir risk faktörü belirlemiştir. Bunlara sigara içme, obezite, alkol tüketimi, diyet, enfeksiyonlar, ilaçlar ve stresli yaşam şartları dahildir (26).

2.4. Psöriazis Etiyolojisi

Psöriazis, içsel faktörlerin yanı sıra dışsal faktörlerin de rol oynadığı çok faktörlü bir hastalıktır. Koebner fenomeni olarak adlandırılan durumun da kanıtladığı gibi, başlıca roller: spesifik olmayan-dışsal tetikleyiciler tipik psoriatik lezyonların lokal olarak ortaya çıkmasına neden olur. Hastaların derisi, doğası gereği bu tür lezyonlar geliştirmeye ayarlıdır. Buna ek olarak, çok sayıda genel bir şiddetlenme için tetikleyiciler tanımlanmıştır. Bilinen faktörler arasında psöriazis hastalığını tetikleyen veya kötüleştiren faktörler şunlardır: Çizilme, piercing, dövme, güneş yanığı, kimyasal yanıklar gibi hafif lokalize travmalar tahriş edici maddeler (klasik koebner fenomeni), lityum, antimalaryaller ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar dahil olmak üzere ilaçlar, HIV enfeksiyonu, Streptokok farenjiti (27-29).

Bazı araştırmacılar, ultraviyole indeksinin bilinen değerlere dayanarak ilgi çekici olduğunu öne sürmektedir. Hava koşullarının kutanöz psöriazis ve psoriatik artrit üzerindeki etkileri hem kış aylarında kötüleşir hem de yaz aylarında iyileşir (30, 31) ve başlıca öneme sahip faktörlerden biri de genetiktir. Nüfus çalışmaları, hastaların birinci ve ikinci derece akrabaları arasında psoriasis görülme sıklığının genel nüfusa göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (32). Monozigotik ikizler arasındaki uyum oranları, dizigotik ikizlere göre 3 kata kadar daha yüksektir (33). Erken hastalık başlangıcı olan hastalar daha şiddetli bir seyir ve pozitif bir aile öyküsü sergilerken, geç başlangıçlı hastalığı olan hastalar daha az şiddetli bir sunum ve seyir yaşama eğilimindedir ve genellikle negatif bir aile öyküsü sergilerler (34). Genellikle %2 civarında olmasına rağmen, psoriasis prevalansı farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Temelde psoriasis görülmeyen etnik gruplar arasında Amerikan Samoası (32) ve Şili'deki Mapuche'ler bulunmaktadır (35).

2.5. Psöriazis Klinik Bulguları ve Tedavisi

Psöriazis tanısı genellikle kliniktir ve cilt lezyonlarının öyküsü, morfolojisi ve dağılımına dayanır. Hastanın öyküsünün alınması, ailede psöriazis hastalığı öyküsü olup olmadığını, olası tetikleyicileri, psöriazisin semptomlarının başlangıcını ve psoriatik artriti düşündüren kas-iskelet sistemi semptomlarının olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmalıdır. Kapsamlı bir cilt muayenesi tırnakların, kafa derisinin, fleksürlerin ve intergluteal yarıkların incelenmesini içermelidir (36).

Psöriazis, klinik görünüme göre çeşitli alt tiplere ayrılabilir: Plak, fleksural, guttat, püstüler veya eritrodermik psöriazis hastalığı . En yaygın formu, genellikle simetrik bir dağılımda olan ve ekstansör yüzeyleri gövdeyi ve kafa derisini etkileyen, gümüş-beyaz pullu, somon pembesi plaklar olarak görülen plak psöriazis hastalığıdır (Şekil 2.1.).

Guttat psoriasis sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Lezyonlar küçük damlacıklar şeklinde aniden başlar ve daha az sıklıkla skuamöz psoriatik papüller şeklinde görülür, genellikle streptokok enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkar. Enfeksiyonun gerilemesiyle birlikte lezyonlar genellikle 3-4 ay içinde kendiliğinden kaybolur. Lezyonlar genellikle gövde, ekstremitelerin proksimal kısmı, yüz ve saçlı deride görülür (37).

Eritrodermik psöriazis formunda psoriatik lezyonlar vücut yüzeyinin yaklaşık %80'ini etkiler. Ağırlıklı olarak eritematöz lezyonlar görülür. Deskuamasyon çok belirgin değildir. Eritrodermik psöriazisli hastalarda yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi görülebilir. Deskuamasyon ayrıca protein kaybına yol açabilir ve alt ekstremitelerde ödem, kardiyak, hepatik ve renal yetmezlik gibi sistemik sorunlar ortaya çıkabilir. Dermatopatik lenfadenopati ve şiddetli kaşıntı görülebilir. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Kardiyovasküler şok veya septik şok için önemli risk vardır; bu nedenle bu bulgular yakından takip edilmelidir (38-40).



Şekil 2.1. Kronik plak psoriazisi (41)

Püstüler psöriazis, klinik olarak steril püstüller şeklinde görülen ikinci en yaygın psöriazis hastalığı türüdür (42). Genellikle 40'lı yaşlardaki hastalarda görülür ancak bebeklerde ve küçük çocuklarda da vakalar bildirilmiştir. Püstüler psöriazis kadınlarda daha yaygın olarak görülür (43). Yaygın püstüler psöriazis tipik olarak eritemli, ağrılı cildin üzerinde 2 ila 3 mm steril püstüllerle karakterizedir. Genelleştirilmiş formda, lezyonlar yaygın olarak dağılmıştır ve hastalar halsizlik, yüksek ateş, nötrofilik lökositoz, periferik eozinofili ve yüksek C-reaktif protein ile ortaya çıkar. Ek olarak, kolanjit, epigastrik ağrı, kolestasis, artrit, akut böbrek yetmezliği ve interstisyel pnömonit gibi ekstrakutanöz belirtiler hastaneye yatmayı gerektirir (43-46).

Psöriazis için tedavi seçimi hastalığın şiddeti, eşlik eden hastalıklar ve uygulama biçimine göre değişir. Psöriazis hastaları genellikle lezyonların klinik şiddeti, etkilenen vücut yüzey alanının oranı ve hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine göre hafif, orta veya şiddetli olmak üzere sınıflandırılır (47). Hafif - orta şiddette psöriazis hastalığı, glukokortikoidler, D vitamini ve fototerapiyle tedavi edilebilir. Orta - şiddetli psöriazis hastalığı genellikle sistemik tedavi gerektirir. Psöriazis artriti gibi eşlik eden hastalıkların varlığı da tedavi seçiminde oldukça önemlidir (44).

Ek olarak, tedavinin etkinliğini artırmak ve yan etkileri azaltmak için geleneksel ilaçlar için daha yeni taşıyıcı sistemler geliştirilmektedir. Biyolojiklerin ve gen terapisinin geliştirilmesi, bu cilt hastalığının tedavisinde devrim yaratmıştır fakat psöriazisi bastırmak için bir dizi terapi mevcut olsa da hiçbiri henüz tam tedavi edici değildir (48).

2.6. Psöriazis Hastalığının Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Psöriazis, dünya genelinde nüfusun yaklaşık %2 ila %3'ünü ve 125 milyondan fazla hastayı etkileyen en yaygın sistemik inflamatuar hastalıklardan biridir (49, 50). Önceki çalışmalar, psöriazisi olan hastalarda genel popülasyona kıyasla daha fazla otoimmün hastalık sıklığı olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır ve birçok inflamatuar otoimmün hastalık, çoklu sitokin yollarındaki bozuklukların bir sonucudur (51-54). İki veya daha fazla kronik rahatsızlığın varlığı olarak tanımlanan multimorbidite, psöriazisi olan bireylerde yaygın olarak gözlemlenir (41).

Psöriazis hastalarının; obezite, kardiyovasküler hastalık, inme, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, diyabet olma olasılığı genel popülasyona göre daha yüksektir (55, 56). Böbrek hastalığı , kötü huylu tümör , enfeksiyon ve ruh hali bozuklukları arasında ek ilişkiler olduğunu desteklemektedir (57). Ek epidemiyolojik çalışmalar, psöriazis ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı, peptik ülser hastalığı, cinsel işlev bozukluğu ve obstrüktif uyku apnesi dahil olmak üzere diğer ortaya çıkan komorbid durumlar arasında ilişki olduğunu ileri sürmüştür (58-62). Sonuç olarak psöriazis, hastaların yaşamları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve hastaların nispeten büyük bir kısmında depresif semptomlarla ilişkilidir (50).

Tablo 2.1. Psöriazis komorbiditelerinin sınıflandırılması (63)

Yaygın hastalıklar
Sedef artriti
Crohn hastalığı
Kutanöz T hücrelerinin kalıcı aktivasyonu
Kutanöz T hücreli lenfoma
Kronik/Sistemik cilt iltihabı
Metabolik sendrom
Aterojenik dislipidemi
Hipertansiyon
Karın obezitesi
Diyabet ve insülin direnci
Tromboza yatkınlık
Alkolsüz hepatik steatoz
Yaşam kalitesinin bozulmasına neden olan eşlik eden hastalıklar

Kaygı, depresyon
Sigara, alkolizm
Tedaviye bağlı eşlik eden hastalıklar
Nefrotoksisite, hepatotoksisite, dislipidemi, cilt kanseri

2.6.1. Psöriazis Hastalığının Psikiyatrik ve Psikolojik Hastalıklar ile İlişkisi

Dermatolojik hastaların en az %30'unda önemli psikiyatrik ve psikolojik morbiditenin mevcut olduğu tahmin edilmektedir (64, 65). stresin psöriazis, atopik dermatit, seboreik egzama, prurigo nodularis, kronik ürtiker ve alopesi areata gibi deri hastalıklarını kötüleştirdiği ve yayılmasına yardımcı olduğu bilinmektedir (66) ayrıca yara iyileşmesini geciktirdiği ve herpes simpleks ve herpes zoster virüsleri tarafından tekrarlayan enfeksiyonları artırdığı bilinmektedir (67) Cilt rahatsızlığının etkili yönetimi için bu faktörlerin dikkate alınması esastır çünkü psikolojik eş tanı genellikle cilt rahatsızlığıyla ilişkili genel sakatlığın en önemli göstergelerinden biridir (64, 68-70). Ayrıca, psikososyal ve psikiyatrik müdahalelerin bazı cilt rahatsızlıklarının sekonder ve üçüncül önlenmesindeki rolü, yani sırasıyla hastalığın ilerlemesinin veya tekrarlamasının önlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi de önemlidir. Birincil dermatopatolojik temeli olan ancak psikososyal ve psikiyatrik faktörlerden etkilenen dermatolojik rahatsızlıklar arasında psöriazis hastalığı, akne, atopik dermatit, ürtiker ve anjiyoödem bulunur. Bu durumlar genellikle iki özellik gösterir: (i) sıklıkla psikososyal stresle şiddetlenirler; ve (ii) depresif hastalık gibi majör psikiyatrik sendromlarla eş zamanlı olabilirler. Psikososyal ve psikiyatrik komorbidite geliştirme riski yüksek olabilecek dermatolojik hastanın tanınması, bu nedenle bu hastaların genel yönetiminin çok önemli bir bileşenidir (71).

Psöriazis hastalarının bozulmuş psikosomatik sağlığına ilişkin ilk raporları 1960 yıllarına dayanmaktadır (72). Psöriazis hastalığı ile yüksek depresyon skorları, anksiyete, takıntı ve duyguları (özellikle öfke) ifade etme zorluğu arasında ilişki olduğu bilinmektedir (71); ayrıca, şiddetli psöriazis hastalığı ile klinik depresyon ve hastaneye yatırılan hastaların %7,2'sinde intihar düşüncesi arasında bir ilişki bildirilmiştir (73). Psöriazis hastalığındaki psikolojik komorbidite muhtemelen hareketsiz bir yaşam tarzına , alkolizme ve sigaraya katkıda bulunur ve bunların hepsi bu hastalarda diğer

komorbidite riskini artırır. Birleşik Krallık'taki Genel Uygulama Araştırma Veritabanı'na kayıtlı hastalar arasında yapılan çalışmada, yılda 10.400 depresyon vakası, 7100 anksiyete vakası ve 350 intihar vakasının eş zamanlı psöriazis hastalığıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (49). Depresyon, genç, erkek ve ciddi bir hastalıktan muzdarip psöriazis hastalığı hastalarında daha yaygındır (74). Depresyonun şiddeti pruritus (kaşıntı) ile ilişkilidir. Kaşıntının hafifletilmesi depresyonun seyrini iyileştirebilir ve depresyonun tedavisi kaşınıtıyı azaltabilir (75). Psöriazis hastalığı ile tanıdan önceki yılda stresli yaşam olayları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir ve bu, psikolojik stresin psöriazis hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (76). Psöriazis hastalığıyla ilişkili stres psöriazis hastalığının alevlenmesinde rol oynayabilir ve daha fazla stres tepkisi psöriazis hastalığının daha erken yaşta başlamasıyla ilişkilendirilmiştir (71).

2.7. Serotonin ve İntron 2 VNTR

Serotonin, diğer adıyla 5-hidroksitriptamin (5-HT), 1948 yılında Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole edilerek yapısal özellikleri tanımlanmıştır (77, 78). Merkezi sinir sisteminin serotoninerjik nöronlarında (79) ve gastrointestinal sistemin enterokromafin hücrelerinde (80) sentezlenen bir monoamin nörotransmitterdir.

Rapport ve arkadaşları, 1948'de hipertansiyona neden olan vazokonstriktör araştırmaları esnasında serotonin molekülünü keşfettiler. Serumdaki varlığı (sero) ve vazoaktif özellikleri (tonin) nedeniyle bu ismi verdiler (81). Serotonin ismi, Latince serum ve Yunanca tonik kelimelerinden gelmektedir (82). Serotonin, bitkilerde ve hayvanlarda çeşitli şekillerde bulunur. Hayvanlar aleminde, Drosophila'dan insanlara kadar tüm organizmaların nöronal sistemlerinde bulunabilir (83, 84). Serotonin kanın yanı sıra birçok dokuda da bulunabilir. Memelilerde, gastrointestinal enterokromafin hücrelerinde, kan trombositlerinde ve beyin ve sinir dokusunda bulunur (85). 1937 yılında Vittorio Erspamer, gastrointestinal sistemde bulunan enterokromafin hücrelerinden düz kas kasılmasına yol açan ve ‘enteramin’ adını verdiği bir maddeyi izole etmiştir (86). 1952 yılında enteramin ve serotoninin aynı moleküller olduğunu gösterdi (87). Ayrıca karotis arter, göz kapağı, rahim ve ince bağırsak zarları gibi çeşitli düz kas liflerinin kasılmasına neden olduğunu göstermiştir (87, 88). Ardından yapılan pek çok çalışmada serotoninin; akciğer, böbrek, beyin, gastrointestinal ve trombositler sistem başta olmak üzere birçok dokuda bulunduğu gösterilmiştir

(82). Trombositlerin fonksiyonlarının araştırıldığı çalışmalarda Brodie ve Shore, serotoninin bir nörotransmitter olarak rolünün olabileceğini öne sürdü (89).

Serotonin iki basamaklı bir reaksiyonla üretilir. Esansiyel amino asitlerden olan triptofanın, triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana (5-HTP) döünştürülmesi birinci basamaktır. İkinci basamakta da 5-HTP, 5-HT oluşturmak üzere dekarboksile edilir (90).

Periferik serotoninin yaklaşık %95'i gastrointestinal sistem villuslarında bulunan enterokromafin hücreler tarafından sentezlenir ve depolanır (80) ayrıca toplam vücut serotoninin sadece küçük bir kısmı raphe çekirdeklerinin beyin sapı nöronlarında üretilir (91). Raphe çekirdekleri, hem ön beyne uzanan, yükselen serotoninerjik liflere hem de medulla ve omuriliğe kadar inen liflere sahip majör çekirdekleri temsil eder (92).

Serotonin, gastrointestinal sistemdeki peristaltizme katkıda bulunur (93). 7 ana serotonin reseptörü türü (5-HT_1 ile 5-HT_7) ve birçok farklı alt türü vardır . Reseptörün yeri ve alt türü, fizyolojik etkisini belirlemede kritik bir rol oynar. 5-$HT_{1A'nın}$ uyarılması , anksiyolitik ve antidepresan etkilere neden olur. Liserjik asit dietilamid gibi ajanlar tarafından 5-HT_2 reseptörlerinin uyarılması, halüsinasyonların indüklenmesinden sorumlu olabilir (94, 95).

Serotonin Taşıyıcısı Gen Değişken Sayılı Tandem Tekrarı İntron 2'de (STin2-VNTR) ve Serotonin Taşıyıcısı Bağlantılı Promotör Bölgesi (5-HTTLPR) gibi genetik varyantlara sahiptir ve bunlar, SERT'in serotoninin geri alımı ve biyoyararlanımındaki işlevselliği üzerinde etkilidir (96). 5-HTT geninin en çok çalışılan duyarlılık bölgeleri, iki adet değişken sayıdaki ardışık tekrar dizisidir (VNTR). Bunlardan ilki, genin ikinci intron bölgesinde yer alan ve Stin2.9, Stin2.10 ve Stin2.12 olmak üzere üç farklı aleli bulunan intron 2 VNTR'dir. İkincisi ise, genin promotor bölgesinde bulunan ve 44 baz çifti uzunluğunda bir insersiyon/delesyon içeren, 5-HTT genine bağlı polimorfik bölge (5-HTTLPR) olarak adlandırılan kısımdır (97). 5-HTT gen promotörünün mRNA transkripsiyon verimliliğini azalttığı, bunun sonucunda da gen ifadesinde azalma ve serotonin geri alım aktivitesinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (98, 99). STin2.12 aleli, 10 tekrarlı alelden daha yüksek bir transkripsiyonel aktivite gösterebilirken, STin2.12 alel homozigotları daha düşük serotonin bulunabilirliğine eğilimli olabilir (100, 101). STin2 VNTR genetik polimorfizminin bipolar bozukluk veya depresyondaki bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğuna dair bazı raporlar vardır (101, 102). Her ne kadar biyolojik işlevi hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, bu VNTR'nin serotonin taşıyıcısının transkripsiyonel düzenleyici yollarında rol oynadığı

bulunmuştur (99, 103) Özellikle, 12 tekrar içeren alelin, 10 tekrar aleline göre daha güçlü bir düzenleyici gibi davrandığı saptanmıştır (104). Ayrıca, bu VNTR'nin farklı popülasyonlarda 5-HTTLPR ile bağlantı dengesizliği içinde olduğu görülmüştür (105)

2.8. Serotoninin Psikiyatrik Bozuklar ile İlişkisi

Serotonin, birden fazla reseptörü aktive ederek çok çeşitli fizyolojik işlevleri düzenler ve bu reseptör sistemlerindeki anormallikler, anksiyete, depresyon, psikoz, migren, cinsel işlev bozuklukları, uyku, biliş ve beslenme dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta rol oynar (106). 1970'lerde depresyonun 5-HT nörotransmisyonunun eksikliğinden kaynaklandığına inanılıyordu (107, 108). 5-HT reseptör alt tiplerinden, 5-HT $_{1C}$ reseptörleri merkezi kaçınma sistemlerinde ve anksiyete/depresyonda rol oynayabilirken; 5-HT $_{2}$ reseptörlerinin depresyon, anksiyete, iştah, uyku, vazokonstriksiyon ve hipertansiyonda rol oynadığı görülmektedir (109).

Mevcut çok sayıda nörotransmitter arasında serotonin; uyku, iştah, termoregülasyon, ağrı algısı, solunum ve bağırsağın düzgün çalışması dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler (110). Serotonerjik sistem işlev bozukluğunun yaygın psikiyatrik sendromlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür ve çeşitli psikofarmakolojik ajanların terapötik etkinliğinin serotonin modülasyonuna dayandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, serotoninerjik sistem için olası aday genlerin ve polimorfizmlerin tanımlanması önemli olabilir, çünkü bu sistemin ruh halini, duyguyu ve bilişi etkilediği bilinmektedir (111, 112).

2.9. Serotonin Psöriazis Hastalığı ile İlişkisi

Psöriazis, stres veya ruh hali bozukluklarıyla bağlantılı olarak ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir (113, 114). Serotonin, depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları ve bağımlılık gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde uzun süredir önemli bir rol oynamaktadır (115-117). Serotonin, stres mediatörleriyle birlikte, psikolojik stresin cilt homeostazının bozulması üzerindeki etkilerine de katkıda bulunur (118)

Stresin psöriazis hastalığı ve atopik dermatit gibi cilt hastalıklarını kötüleştirebildiği (66) yara iyileşmesini geciktirebildiği ve tekrarlayan viral enfeksiyonlara katkıda bulunduğu yaygın olarak bilinmektedir (67) Ek olarak, 5-HT aynı zamanda psöriazis hastalığının ana komorbiditelerinden biri olan depresyonda da ana faktördür. psöriazis

hastalığının %39 oranında depresyon artışı ve %31 oranında anksiyete artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (119). Depresyon da merkezi sinir sistemindeki 5-HT gibi monoamin nörotransmitterlerinin bulunabilirliğindeki azalma ile ilişkilidir (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, dermatoloji polikliniğe başvuran klinik olarak psöriazis tanısı almış 123 hasta ve 18 yaşını doldurmuş sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet bakımından benzer özellikte 121 sağlıklı bireyler kontrol grubuna dahil edildi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu, 04.11.2024, TUTF-GOBAEK 2024/426 alınan Etik Kurul Onay Belgesi (EK 1) ile birlikte Çalışmaya katılan gönüllülere poliklinik görüşmesi sonrasında Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (EK 2) doldurulup imza ile kayıt altına alınmıştır. Hastalardan rutin laboratuvar tetkikleri için kan verme işlemi esnasında alınan 2 ml kan mor kapaklı EDTA'lı antikoagülan içeren kan tüpüne alınmıştır. Alınan kan örnekleri tuz-çöktürme yöntemi ile DNA izole edilmiştir. İzolasyondan sonra SLC6A4 Intron 2 VNTR bölge Polimorfizmi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) gerçekleştirilip % 2'lik agaroz jellere yükleyip ultraviyole ışık altında gözlemlenerek STin2.12/ STin2.10/ STin2.9 allel ve genotipleri belirlenmiştir.

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Agaroz (Sigma)

dNTP (deoksi Nükleotid Tri Fosfat; dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (MBI)

Proteinaz K (BioBasic)

Taq Polimeraz Seti (BioBasic)

Etilendiamintetraasetikasit (EDTA) (Sigma)

Etanol %100 (Promega)

Borik Asit (Sigma)

Sodyum Dodesil Sülfat SDS (Sigma)

Magnezyumklorur (Sigma)

Trisma Base (Sigma

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Agaroz Elektroforez Tankı (Bio-Metra)

Distile Su Cihazı (Nüve)

Derin Dondurucu (Vestel)

Spektrofotometre (Biotech)

Otoklav (Nüve)

Otomatik Mikro Pipetler (Socorex)

Dijital Fotoğraf makinesı (Kodak EasyShare 2330)

Manyetik Karıştırıcı (Nüve)

pH metre (Schott)

Güç Kaynağı (Bio-Metra)

Terazi (Scaltec)

Vorteks (Nüve)

Santrifüj (Hettich)

ThermalCycler (Techne)

3.1.3. Çözeltiler

Agaroz Jel Elektroforezi çözeltisi

10X Yükleme Çözeltisi

4 gr Sukroz 25 mg

BPB (Bromofenolmavisi)

dH2O ile 10 ml'ye tamamlanır.

10X TEB (Tris Borat Elektroforez Çözeltisi) (1 litre için) pH 7.4

54 gr Tris bazı

3.32 gr EDTA

27.5 gr Borik Asit

3.1.4. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

Hücre Parçalama Çözeltisi

155 mM NH_4Cl

10 mM $KHCO_3$

0.1 mM EDTA

Çekirdek Parçalama Çözeltisi (pH; 8.2)

mM Tris-HCl

400 mM NaCl

1mM EDTA SDS (Sodyum Dodesil Sülfat): %10

Proteinaz K: 20 mg /ml

3.2. Yöntem

3.2.1. DNA İzolasyon

Venöz kan örnekleri (2 ml) antikoagülan içermeyen tüplere toplandı ve DNA izolasyonu için kullanıldı. Genomik DNA, üreticinin talimatlarına göre bir DNA çıkarma kiti kullanılarak tam kandan çıkarıldı. DNA örnekleri genotipleme analizi için kullanılana kadar -20 °C'de saklandı. DNA verimi 260 nm'de UV ile ve kalite kontrolü olarak 260/280 oranıyla ölçüldü.

Tüm bireylerden alınan kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) ile yapılmıştır. Bu kit; yüksek saflıkta, inhibitörlerden arındırılmış ve PZR'a uygun kalitede DNA eldesini mümkün kıldığı için tercih edilmiştir. Silika membran teknolojisine dayalı olan bu yöntem, standardizasyonu yüksek ve klinik örneklerle uyumlu olması açısından avantaj sağlar.

3.2.2. DNA İzolasyon Protokolü

200 µl kan numunesine 20µl proteinaz K ilave edildi.

Numuneye 20µl RNAse A ilave edilerek, vortekslendi ve 2 dakika bekletildi.

Numuneye 200µl PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer ilave edildi ve vorteksleme tekrar edildi.

Numune 55ºC'de 10 dakika bekletildi.

Numuneye 200µl etonol ilave edildi ve 5 saniye vorteksleme işlemi yapıldı.

Numune kolona alındı.

10000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi yapıldı.

500µl Wash Buffer 1 ilave edildi ve 10000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi tekrar yapıldı.

500µl Wash Buffer 2 ilave edildi ve 10000 g'de 3 dakika santrifüj işlemi yapıldı.

Kolon steril ependorfun içine kondu.

200µl Elution Buffer ilave edildi ve 1 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

En yüksek hızda 10000 g'de 1 dakika santrifüj işlemi yapıldı.

Bu işlemlerin sonucunda saflaştırılmış DNA elde edilmiş oldu.

3.3. SLC6A4 Intron 2 VTNR Polimorfizminin PZR Yöntemiyle Analizi

3.3.1. PZR Amplifikasyonu

1985 yılında Henry A. Erlich, Kary Mullis ve Randall K. Saiki tarafından geliştirilmiş olan polimeraz zincir reaksiyonu methodu, DNA'nın invitro koşullarda çoğaltılmasına olanak tanıyan bir yöntemdir (121).

PZR temelde üç temel aşamadan oluşur ve bu üç adım çalışılan bölgeye özgü olarak farklı sayılarda ve döngüler halinde tekrarlanır.

İlk adım olan denatürasyonda 90-95°C arası sıcaklıkta DNA'nın çift sarmalı açılarak tek sarmallar oluşur. İkinci adımda 50-70°C sıcaklıkta primerler hedef DNA'ya bağlanır. Son adımda 70-75°C sıcaklıkta, magnezyum iyonları ve DNA polimerazın da tepkimede görev almasıyla, nükleotidler zincire eklenerek DNA sentezi ya da primer uzaması gerçekleşir (122).

Bu polimorfizm, SLC6A4 geninin intron 2 bölgesindeki tekrar sayılarına dayalıdır. Yine PZR ile çoğaltılmıştır.

Kullanılacak primerler:

- İleri primer: 5′- GGGCAATGTCTGGCGCTTCCCCTACATA -3′
- Ters primer**:** 5′- TTCTGGCCTCTCAAGAGGACCTACAGC -3′

PZR karışımı (25 µl):

- 12.5 µl 2X PZR Master Mix
- 0.15 µl ileri primer
- 0.15 µl ters primer
- 3 µl DNA örneği
- 9 µl steril distile su

PZR döngü protokolü:

- Başlangıç denatürasyonu: 94°C, 3 dakika
- 35 döngü:
  - Denatürasyon: 94°C, 30 saniye
  - Annealing: 62°C, 30 saniye
  - Uzama: 72°C, 30 saniye
- Final uzama: 72°C, 5 dakika

Tablo 3.1. Beklenen PZR ürünleri

Allel	Tekrar Sayısı	Ürün Boyutu
STin2.12	10 tekrar	~300 bp
STin2.10	12 tekrar	~267 bp
STin2.9	Nadir varyantlar	~250 bp

3.3.2. Jel Elektroforezi

PZR ürünleri, %2 agaroz jel üzerinde Etidyum bromur boyasıyla elektroforez edilerek ayrıştırılmıştır. Genotipler, bant boylarına göre aşağıdaki şekilde belirlenir:

- Homozigot bireyler: Tek bant (örneğin STin2.9/ STin2.9, STin2.10/ STin2.10, STin2.12/ STin2.12)
- Heterozigot bireyler: İki farklı bant (örneğin STin2.12/ STin2.9, STin2.12/ STin2.10, STin2.10/ STin2.9) 100 bp DNA ladder ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma, psöriazis hastalarında serotonin taşıyıcı gen polimorfizminin incelenmesi amacıyla kesitsel ve karşılaştırmalı bir araştırma olarak planlanmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 26.0 yazılımı kullanıldı. Çalışmada elde edilen demografik ve klinik özellikler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak rapor edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla Shapiro-Wilk testi uygulandı, normal dağılıma uygun olan verilerde bağımsız gruplar t-testi kullanıldı, uygun olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare (χ^2) testi ile değerlendirildi, hücre beklenen frekanslarının düşük olduğu durumlarda ise Fisher'in kesin testi uygulanadı. Ayrıca, serotonin taşıyıcı gen polimorfizminin psöriazis ile olan ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendi ve genotiplerin hastalık riskine etkisi odds oranları ile rapor edildi. Tüm analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Psöriazis tanısına sahip olan 121 hasta grubu ve Psöriazis tanısı almamış 123 kontrol grubunun yaş ortalamaları Kruskal-Wallis testi kullanılarak hesaplanmıştır. Yaş ile genotip arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş açısından karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları	**Hasta grubu (n=121)**	**Kontrol grubu (n=123)**	p*
Yaş(ortalama ± SS)	44,84 ± 14,84	41,31 ± 14.30	0.354

* Kruskal-Wallis testi

Psöriazis tanısına sahip olan hasta grubu ve Psöriazis tanısı almamış kontrol grubunun Cinsiyeti ile genotip arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	**Hasta grubu (n=121)**	**Kontrol grubu (n=123)**	p*
Kadın	53 (% 43,80)	62 (% 50,41)	0.648
Erkek	68 (% 56,20)	61 (% 49,59)	

* Kruskal-Wallis testi

Hasta ve kontrol grubunun sigara içme durumu, alkol kullanımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında bu değişkenler ile genotip arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Sigara kullanımı	**Hasta grubu (n=120)**	**Kontrol grubu (n=120)**	p*
İçiyor	65 (% 53,72)	22 (% 17,89)	0.781
İçmiyor	34 (% 28,10)	75 (% 60,98)	
Bırakmış	21 (%18,18)	26 (% 21,14)	

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının alkol kullanımı açısından karşılaştırılması

Alkol kullanımı	**Hasta grubu (n=121)**	**Kontrol grubu (n=123)**	**Toplam (n=244)**	p*
Var	**50 (% 41,32)**	**64 (% 52,03)**	**104 (% 100)**	**0.991**
Yok	71 (% 58,67)	58 (% 47,97)	136 (% 100)	

*Ki-kare testi

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının VKİ açısından karşılaştırılması

VKİ	**Hasta grubu (n=121)**	**Kontrol grubu (n=123)**	p*
<25	38 (% 30,83)	51 (% 41,46)	0.733
25-30	32 (% 26,67)	42 (%34,14)	
>30	51 (% 42,50)	30 (%24,39)	

VKİ: Vücut kitle indeksi

* Kruskal-Wallis testi

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubu genotip dağılımı

Genotip	**Hasta grubu (n=121)**	**Kontrol grubu (n=123)**
STin2.12/ STin2.12	61 (% 50,41)	64 (% 52,03)
STin2.12/ STin2.10	51 (%42,14)	44 (% 35,77)
STin2.12/ STin2.9	0	4 (% 3,25)
STin2.10/ STin2.10	9 (%7,43)	11 (%8,94)

Hasta ve kontol gruplarında metabolik sendrom varlığı olan psöriazis hastaları ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. STin2.10/ STin2.10 genotipine sahip bireylerde metabolik sendromun beklenenden belirgin şekilde az olduğu görüldü.

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubu arasındaki genotip ile metabolik sendrom ilişkisi

Genotip	Gözlenen (Kontrol MetS-)	Gözlenen (Kontrol MetS+)	Gözlenen (Hasta MetS-)	Gözlenen (Hasta MetS+)	Beklenen (Kontrol MetS-)	Beklenen (Kontrol MetS+)	Beklenen (Hasta MetS-)	Beklenen (Hasta MetS+)	Katkı (Chi^2 Kontrol MetS-)	Katkı (Chi^2 Kontrol MetS+)	Katkı (Chi^2 Hasta MetS-)	Katkı (Chi^2 Hasta MetS+)
STin2.12 / STin2.12	0	2	43	19	1.04	1.04	43.19	18.73	1.04	0.88	0.0	0.0
STin2.12 / STin2.10	0	0	29	15	0.72	0.72	29.69	12.88	0.72	0.72	0.02	0.35
STin2.12 / STin2.9	0	0	3	1	0.07	0.07	2.7	1.17	0.07	0.07	0.03	0.02
STin2.10 / STin2.10	2	0	8	1	0.18	0.18	7.42	3.22	18.54	0.18	0.04	1.53

Yukarıdaki tablo hasta ve kontrol gruplarında farklı genotiplere sahip bireylerin metabolik sendrom (MetS) durumuna göre gözlenen ve beklenen değerlerini, ayrıca her hücrenin ki-kare katkılarını göstermektedir. Toplam chi-kare katkısı yaklaşık 24.21'dir. Bu değer, genotip ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle STin2.10 / STin2.10 genotipi, beklenen ve gözlenen değerler arasındaki belirgin fark nedeniyle ki-kare testine en yüksek katkıyı sağlamıştır. Diğer genotiplerin katkısı ise oldukça düşüktür.

Diabetes mellitus, hipotiroidi, Atriyal fibrilasyon ve migren gibi komorbiditelerle genotip arasında yapılan Ki-kare testlerinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (tüm $p > 0.05$).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubu arasındaki diğer komorbiditeler ile genotip ilişkisi

	Chi²	**P***
Diabetes mellitus	0.816	0.845
Hipotiroidi	0.0	1.0
Atriyal fibrilasyon	1.842	0.605
Migren	0.0	1.0

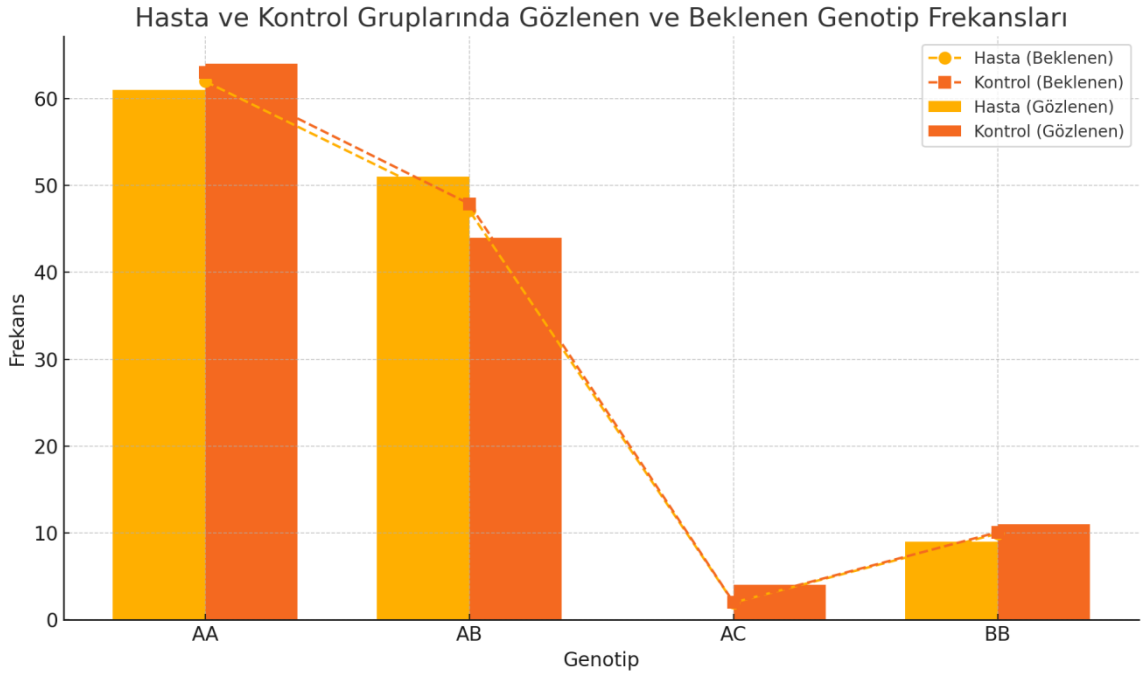
*Ki-kare testi

Hasta ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımları karşılaştırıldı. Ki-kare testi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Chi-Square Değeri: 4.77

Serbestlik Derecesi: 3

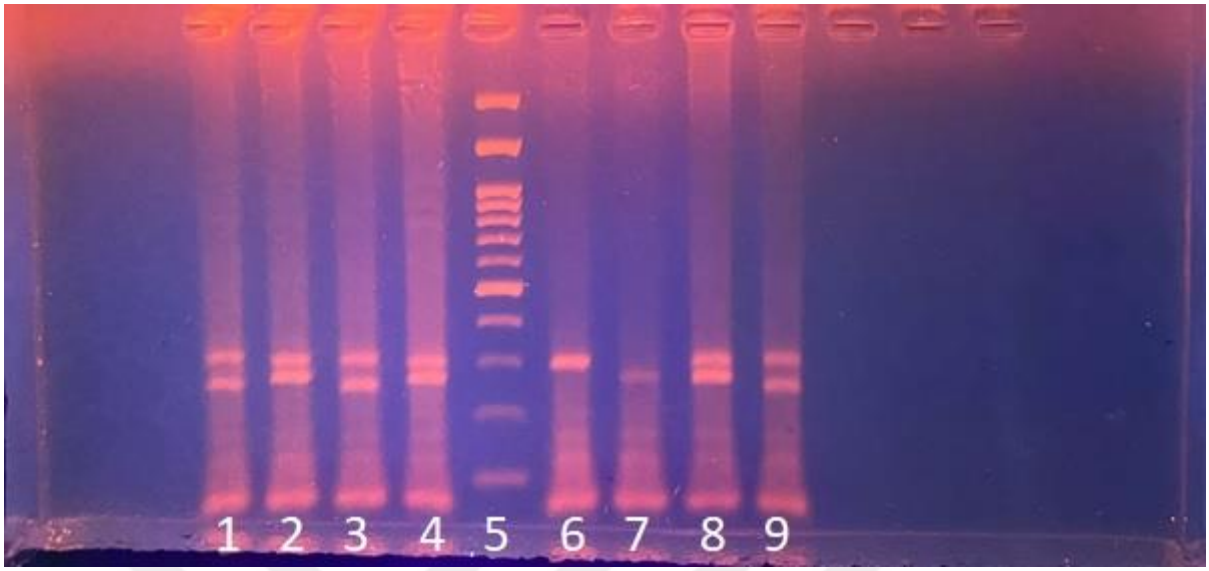
P-Değeri: 0.189



AA: STin2.12/ STin2.12; **AB:** STin2.12/ STin2.10; **AC**: STin2.12/ STin2.9; **BB:** STin2.10/ STin2.10

*Ki-kare testi

Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının SLC6A4 Intron 2 VNTR bölgesinin PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jelin UV'deki görüntüsü.



*Kuyular; 1. (STin2.12 / STin2.9) 2. (STin2.12 / STin2.10) 3. (STin2.12 / STin2.9) 4. (STin2.12 / STin2.10) 5. (Marker 100 bç'lik) 6. (STin2.12 / STin2.12) 7. (STin2.10 / STin2.10) 8. (STin2.12 / STin2.10) 9. (STin2.12 / STin2.9)

5. TARTIŞMA

Psöriazis hastalığı stresli ve depresif bozukluklar açısından artan riskle ilişkilidir. Sosyal damgalanma, rahatsızlık, fiziksel engellilik ve duygusal sıkıntı ile ilişkilidir (123). Stres ve stresle ilişkili hormonların serotonin sentezinde artışa yol açtığı iyi bilinmektedir (124). Ancak, bildiğimiz kadarıyla, bu hastalık varlığında psikolojik stres ve serotonin ifadesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamıştır; bu, gelecekte açıklığa kavuşturulması gereken bir alandır.

Antidepresanlar ve psöriazis hastalığı arasındaki ilişki daha önce Young ve arkadaşları tarafından ele alınmış ve seçici serotonin geri alım inhibitörü antidepresanların psöriazis hastalığının tedavisinde faydalı olabileceğini göstermişlerdir (125). Bu, psöriazis hastalığının patogenezinde serotoninin önerilen rolünü daha da güçlendirmektedir. Daha yakın zamanda, psöriazis hastalığı olan hastalarda serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımının sistemik psöriazis hastalığı tedavisine olan ihtiyacın azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (126).

Son zamanda yapılan bir popülasyona dayalı kohort çalışması ise depresyon için en yüksek riskin şiddetli psöriazis hastalığı formlarına sahip orta yaşlı hastalarda ve daha önce depresyon öyküsü olan hastalarda ortaya çıktığını ortaya koymuştur (127)

Serotonin taşıyıcısı (SERT), öncelikle 5HTTLPR polimorfizmine ve daha az ölçüde ekson 2 yakınındaki intronik VNTR'ye odaklanan genetik ilişki çalışmalarına dayanarak çeşitli insan bozukluklarına katkıda bulunabilir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma SERT bölgesi SNP'lerini ve haplotiplerini dahil etmeye başlamıştır (97). Basit vaka-kontrol karşılaştırmaları en yaygın olanı olmuştur ve çoğu rapor (toplamda >300) nöropsikiyatrik fenotiplerin araştırmalarını içermektedir; bunlardan bazıları kısmen kataloglanmış ve başka yerlerde incelenmiştir (128-130). Bu çalışmaların çoğu, genellikle küçük örneklem boyutları, klinik fenotipte tanınan veya şüphelenilen değişkenlik ve bir arada var olan bozuklukları içeren sınırlamaları kabul etmektedir. Bir çalışmada STin2.9 alelinin fazlalığı majör depresyona yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir ancak diğer çalışmalar depresyon ile dokuz tekrarlı alel arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (131, 132). Bununla birlikte, ilgi duyulan birkaç özel örnek, bir şekilde ihmal edilmiş bir ilgi alanı olan periferde belirgin SERT ile ilişkili işlev bozukluğunun birkaç örneği de dahil olmak üzere tartışmayı gerektirmektedir (133).

Bizim çalışmamızda, stres ile psöriazis hastalığı arasındaki karmaşık ilişkilere ışık tutmakta ve gelecekteki araştırmalar için yeni perspektifler sunmaktadır. Cilt; endokrin, sinir ve bağışıklık sistemleriyle çok yönlü etkileşim içinde olan bütüncül bir yapı olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle, psöriazis hastalığının etkili tedavisinde bu sistemler arası etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik ve inflamatuvar bir cilt hastalığı olan psöriazis hastalığının tedavisinde, stres faktörü mutlaka dikkate alınmalıdır. Stresin doğru şekilde tanımlanması ve buna yönelik özel müdahalelerin uygulanması, hastalığın tedavi sürecinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Özellikle psikososyal etkenlerin ve stresin hastalık üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması, hasta bakımını ve tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilir.

Klinik açıdan, Algılanan Stres Ölçeği (PSS) dermatoloji takiplerinde yararlı bir araç olabilir. Önceki araştırmalarda farklı yöntemler kullanılmış olsa da, gelecekte subjektif önyargıları azaltmak adına birden fazla ölçeğin birlikte değerlendirildiği çalışmalar tasarlanabilir. Stres yönetimi tedavilerinin nasıl etki gösterdiği ise hâlâ birçok soruya yanıt aramaktadır. Özellikle IL-6 gibi stresle ilişkili biyobelirteçlerin güvenilirliği, daha fazla araştırmayla desteklenmelidir. Ayrıca, psoriasis hastalarının stres düzeylerine göre en uygun tedavi yaklaşımlarını belirlemeye yönelik çalışmalar da önemli katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada, genotip ile çeşitli demografik, yaşam tarzı ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Bulgular, bazı parametrelerle genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken, metabolik sendrom açısından dikkat çekici sonuçlar ortaya koymuştur.

Çalışma bulgularına göre, genotip dağılımı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç, incelenen genetik varyasyonun cinsiyetle ilişkili bir dağılım göstermediğini ve cinsiyetten bağımsız olarak popülasyonda benzer oranlarda bulunduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, yaş değişkeni ile genotip arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu bulgu, genotipin yaşa bağlı olarak değişmediğini ve genetik çeşitliliğin yaş grupları arasında homojen bir dağılım sergilediğini düşündürmektedir.

Sigara içme durumu ve alkol kullanımı ile genotip arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, bu yaşam tarzı faktörlerinin genetik varyasyonla doğrudan bağlantılı olmadığını ortaya koymaktadır. Genetik faktörlerin bu tür davranışsal tercihler üzerindeki etkisi sınırlı ya da dolaylı olabilir. Benzer şekilde, VKİ değerleri açısından da genotipler

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, incelenen genotipin obezite ya da kilo durumu üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, genotip ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olmasıdır. Özellikle STin2.10/STin2.10 genotipine sahip bireylerde metabolik sendromun beklenenden belirgin şekilde az görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum, STin2.10/STin2.10 genotipinin metabolik sendroma karşı koruyucu bir etki sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, önceki bazı çalışmalarda bildirilen genetik varyasyonların metabolik sendrom bileşenleri üzerindeki etkileriyle örtüşmektedir. STin2.10/STin2.10 genotipinin, belki de insülin duyarlılığı, lipid metabolizması veya inflamatuar yanıtlar üzerindeki etkileri aracılığıyla, bireyleri metabolik sendromdan koruduğu ileri sürülebilir. Ancak bu hipotezin doğrulanması için mekanistik çalışmalarla genotipin biyolojik etkilerinin detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Kontrol grubunda yer alan ve aralarında akrabalık ilişkisi bulunan bireylerin (Anne ve iki çocuğu, kız-erkek) üçünde STin2.9 genotipine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, STin2.9 genotipinin genetik aktarım ile geçebileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışma kapsamında genotipin cinsiyet, yaş, sigara, alkol kullanımı ve VKİ gibi parametrelerle ilişkili olmadığı, ancak metabolik sendrom açısından anlamlı bir farklılık yarattığı gösterilmiştir. Özellikle STin2.10/STin2.10 genotipinin koruyucu rolü, bu genetik varyantın ileriye dönük olarak klinik tarama ve bireyselleştirilmiş sağlık yaklaşımlarında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışma popülasyonunun genişletilmesi, farklı etnik gruplarda benzer analizlerin yapılması ve genetik etkilerin çevresel faktörlerle etkileşiminin daha detaylı şekilde incelenmesi, daha sağlam sonuçlara ulaşmak açısından önemlidir

KAYNAKLAR

1. Wardhana M, Windari M, Puspasari N, Suryawati N. Role of Serotonin and Dopamine in Psoriasis: A Case-Control Study. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7:1138-42. doi:10.3889/oamjms.2019.267.
2. Zanganeh F, Fazeli A. The significance of stress hormones in psoriasis. Acta Med Iran. 2008;46:6.
3. Martino M, Rocchi G, Escelsior A, Fornaro M. Immunomodulation Mechanism of Antidepressants: Interactions between Serotonin/Norepinephrine Balance and Th1/Th2 Balance. Curr Neuropharmacol. 2012;10:97-123. doi:10.2174/157015912800604542.
4. Younes SF, Bakry OA. Immunohistochemical Evaluation of Role of Serotonin in Pathogenesis of Psoriasis. J Clin Diagn Res. 2016;10:EC05-EC9. doi:10.7860/JCDR/2016/22692.8719.
5. Moynihan J, Rieder E, Tausk F. Psychoneuroimmunology: the example of psoriasis. G Ital Dermatol Venereol. 2010;145:221-8.
6. Ronpirin C, Tencomnao T. Psoriasis: A review of the role of serotonergic system. African Journal of Biotechnology. 2010;9:1528-34.
7. Farber EM, Nall L. Nail psoriasis. Cutis. 1992;50:174-8.
8. Schon MP. Advances in psoriasis treatment. Lancet. 2005;366:1333-5. doi:10.1016/S0140-6736(05)67542-3.
9. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370:263-71. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
10. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. ed.: McGraw-Hill New York; 2008.
11. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5. doi:10.1136/ard.2004.033217.
12. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. N Engl J Med. 1995;332:581-8. doi:10.1056/NEJM199503023320907.
13. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification, Management of P, Associated ComorbidiTy project t. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133:377-85. doi:10.1038/jid.2012.339.
14. Carretero G, Carrascosa JM, Puig L, Sanchez-Carazo JL, Lopez-Ferrer A, Cueva P, et al. Definition of minimal disease activity in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:422-30. doi:10.1111/jdv.16564.
15. Hebra F. On diseases of the skin, including the exanthemata. ed.: New Sydenham Society; 1874.

16.Fox H. Dermatology of the ancients. Journal of the American Medical Association. 1915;65:469-74.

17.Sutton RL. Sixteenth Century Physician and His Methods: Mercurialis on Diseases of the Skin, the First Book on the Subject. ed.: Lowell Press; 1986.

18.Pusey WA. The history of dermatology. Editor: The history of dermatology. ed.: 1933. p.223-.

19.Willan R. On Cutaneous Diseases: Vol. 1: Containing Ord. I. Papulae: Ord. II. Squamae: Ord. III. Exanthemata: Ord. IV. Bullae. ed.: J. Johnson; 1808.

20.Gibert CM. Traité pratique des maladies spéciales de la peau: enrichi d'observations et de notes nombreuses, puisées dans les meilleurs auteurs et dans les cliniques de l'hôpital Saint-Louis. ed.: Germer Baillière; 1840.

21.Crissey JT, Parish LC, Shelly WB. The dermatology and syphilology of the nineteenth century. (No Title). 1981.

22.Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. Indian Dermatol Online J. 2016;7:471-80. doi:10.4103/2229-5178.193906.

23.Farber E, Nall L. Epidemiology, natural history and genetics. Psoriasis. Henry H Reonigk, Howard I maibach, editor‟ s Psoriasis 3rd ed New York Marcel Dekker. 1998:107-58.

24.Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Global Psoriasis A. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ. 2020;369:m1590. doi:10.1136/bmj.m1590.

25.Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90. doi:10.3322/caac.20107.

26.Basko-Plluska JL, Petronic-Rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. Psoriasis-Targets and Therapy. 2012;2:67-76. doi:10.2147/Ptt.S24009.

27.Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int J Dermatol. 2010;49:1351-61. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.

28.Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol. 2007;25:606-15. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.

29.Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, Johnston A. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. Br J Dermatol. 2013;168:237-42. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11215.x.

30.Balato N, Di Costanzo L, Patruno C, Patri A, Ayala F. Effect of weather and environmental factors on the clinical course of psoriasis. Occup Environ Med. 2013;70:600. doi:10.1136/oemed-2013-101505.

31. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. J Am Acad Dermatol. 2011;65:870-3. doi:10.1016/j.jaad.2009.05.047.

32. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica. 1974;148:1-18. doi:10.1159/000251595.

33. EM F. Epidemiology: natural history and genetics. Psoriasis. 1991.

34. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13:450-6. doi:10.1016/s0190-9622(85)70188-0.

35. Valenzuela F, Valenzuela Y, Zemelman V. Epidemiological survey of psoriasis in the Chilean Mapuche population. Int J Dermatol. 2012;51:1005-6. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04682.x.

36. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. Lancet. 2021;397:1301-15. doi:10.1016/S0140-6736(20)32549-6.

37. Kerkhof V. Papulosquamous and Eczematous dermatoses: Psoriasis. Dermatology Bolognıa JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors Edinburg, Mosby. 2003:125-49.

38. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji 3rd ed İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:745-64.

39. Braun-Falco O, HH PGW. Burgdorf WHC Dermatology. Second completely revısed editıon Sprınger-Verlag Berlin Heıdelberg. 2000:18.785-8.

40. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. North Clin Istanb. 2016;3:79-82. doi:10.14744/nci.2016.16023.

41. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. Clin Med (Lond). 2021;21:170-3. doi:10.7861/clinmed.2021-0257.

42. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Munoz M, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. Int J Mol Sci. 2021;22:4983. doi:10.3390/ijms22094983.

43. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:1645-51. doi:10.1111/jdv.14949.

44. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019;20:1475. doi:10.3390/ijms20061475.

45. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323:1945-60. doi:10.1001/jama.2020.4006.

46. Wang WM, Jin HZ. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2020;19:969-80. doi:10.1080/14740338.2020.1785427.

47. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303:1-10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1.

48. Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2013;30:183-216. doi:10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013005268.

49. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Arch Dermatol. 2005;141:1537-41. doi:10.1001/archderm.141.12.1537.

50. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2004. Elsevier. p.136-9. doi:

51. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med. 2001;345:340-50. doi:10.1056/NEJM200108023450506.

52. Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. Autoimmun Rev. 2004;3:401-6. doi:10.1016/j.autrev.2004.03.004.

53. Makredes M, Robinson D, Jr., Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2009;61:405-10. doi:10.1016/j.jaad.2009.02.015.

54. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24 Suppl 2:31-5. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x.

55. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, Troxel AB. The risk of stroke in patients with psoriasis. J Invest Dermatol. 2009;129:2411-8. doi:10.1038/jid.2009.112.

56. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. 2009;51:778-86. doi:10.1016/j.jhep.2009.06.008.

57. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017;76:377-90. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.

58. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. JAMA Dermatol. 2013;149:1173-9. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5015.

59. Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. Br J Dermatol. 2008;159:956-60. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08749.x.

60. Molina-Leyva A, Jimenez-Moleon JJ, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:649-55. doi:10.1111/jdv.12845.

61. Papadavid E, Vlami K, Dalamaga M, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Gyftopoulos S, et al. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: a cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013;27:820-6.

62. Cohen JM, Jackson CL, Li TY, Wu SW, Qureshi AA. Sleep disordered breathing and the risk of psoriasis among US women. Archives of Dermatological Research. 2015;307:433-8. doi:10.1007/s00403-015-1536-4.

63. Sanz LP. Psoriasis, a systemic disease? Actas Dermosifiliogr. 2007;98:396-402.

64. Gupta MA, Gupta AK. Psychodermatology: an update. J Am Acad Dermatol. 1996;34:1030-46. doi:10.1016/s0190-9622(96)90284-4.

65. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. Br J Dermatol. 2000;143:983-91. doi:DOI 10.1046/j.1365-2133.2000.03831.x.

66. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. Neuroimmunomodulation. 2007;13:347-56.

67. Chen Y, Maidof R, Lyga J. Brain-skin connection: Impact of psychological stress on skin. Editor: Textbook of aging skin. ed.: Springer; 2015. p.1-22.

68. Medansky RS, Handler RM. Dermatopsychosomatics: classification, physiology, and therapeutic approaches. J Am Acad Dermatol. 1981;5:125-36. doi:10.1016/s0190-9622(81)70081-1.

69. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology: A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint. Arch dermatol. 1983;119:501-12.

70. Panconesi E. Psychosomatic dermatology. Clinics in dermatology. 1984;2:94-179.

71. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4:833-42. doi:10.2165/00128071-200304120-00003.

72. Kurd S, Troxel A. Crits-Christoph,. P, & Gelfand, J.(2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis. Archives of Dermatology.146:891-5.

73. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol. 1998;139:846-50. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x.

74. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, et al. Pruritus in psoriasis: a prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. Archives of dermatology. 1988;124:1052-7.

75. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Experimental Dermatology. 2011;20:303-7. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.

76. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Fortina AB, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. Journal of Investigative Dermatology. 2005;125:61-7. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x.

77. Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline Serotonin. Science. 1948;108:329-30. doi:10.1126/science.108.2804.329.

78. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor (serotonin): IV. Isolation and characterization. Journal of Biological Chemistry. 1948;176:1243-51.

79. Fuller RW, Wong DT. Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition. Ann N Y Acad Sci. 1990;600:68-78; discussion 9-80. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16873.x.

80. Furness JB, Costa M. Neurons with 5-Hydroxytryptamine-Like Immunoreactivity in the Enteric Nervous-System - Their Projections in the Guinea-Pig Small-Intestine. Neuroscience. 1982;7:341-9. doi:Doi 10.1016/0306-4522(82)90271-8.

81. Jonnakuty C, Gragnoli C. What do we know about serotonin? Journal of cellular physiology. 2008;217:301-6.

82. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. J Vet Pharmacol Ther. 2008;31:187-99. doi:10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.

83. Lundell MJ, Chu-LaGraff Q, Doe CQ, Hirsh J. TheengrailedandhuckebeinGenes are essential for development of serotonin neurons in theDrosophilaCNS. Molecular and Cellular Neuroscience. 1996;7:46-61.

84. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. J Chem Neuroanat. 2003;26:331-43. doi:10.1016/j.jchemneu.2003.10.002.

85. Gellynck E, Heyninck K, Andressen KW, Haegeman G, Levy FO, Vanhoenacker P, Van Craenenbroeck K. The serotonin 5-HT 7 receptors: two decades of research. Experimental brain research. 2013;230:555-68.

86. Erspamer V, Asero B. Identification of Enteramine, the Specific Hormone of the Enterochromaffin Cell System, as 5-Hydroxytryptamine. Nature. 1952;169:800-1. doi:DOI 10.1038/169800b0.

87. Reid G, Rand M. Pharmacological actions of synthetic 5-hydroxytryptamine (serotonin, thrombocytin). Nature. 1952;169:801-2. doi:10.1038/169801a0.

88. Zucker MB. A study of the substances in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle. American Journal of Physiology. 1944;142:12-26. doi:DOI 10.1152/ajplegacy.1944.142.1.12.

89. Brodie BB, Shore PA. A Concept for a Role of Serotonin and Norepinephrine as Chemical Mediators in the Brain. Annals of the New York Academy of Sciences. 1957;66:631-42. doi:DOI 10.1111/j.1749-6632.1957.tb40753.x.

90. Clark CT, Weissbach H, Udenfriend S. 5-Hydroxytryptophan decarboxylase: preparation and properties. J Biol Chem. 1954;210:139-48.

91. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. Thromb Haemost. 2004;91:119-28. doi:10.1160/TH03-05-0330.

92. Dahlstrom A. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta physiol scand. 1964;62:1-55.

93. Hyman SE. Neurotransmitters. Curr Biol. 2005;15:R154-8. doi:10.1016/j.cub.2005.02.037.

94. Sporer KA. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. Drug Saf. 1995;13:94-104. doi:10.2165/00002018-199513020-00004.

95. Ganetsky M, Brush DE. Serotonin syndrome—what have we learned? Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2005;6:103-8.

96. Murphy DL, Moya PR. Human serotonin transporter gene (

) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G x G and G x E differences in health and disease. Current Opinion in Pharmacology. 2011;11:3-10. doi:10.1016/j.coph.2011.02.008.

97. Mynett-Johnson L, Kealey C, Claffey E, Curtis D, Bouchier-Hayes L, Powell C, McKeon P. Multimarkerhaplotypes within the serotonin transporter gene suggest evidence of an association with bipolar disorder. American journal of medical genetics. 2000;96:845-9.

98. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem. 1996;66:2621-4. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x.

99. MacKenzie A, Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96:15251-5. doi:DOI 10.1073/pnas.96.26.15251.

100. Bah J, Lindstrom M, Westberg L, Manneras L, Ryding E, Henningsson S, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. Psychiatry Res. 2008;162:221-9. doi:10.1016/j.pscychresns.2007.07.004.

101. Sarosi A, Gonda X, Balogh G, Domotor E, Szekely A, Hejjas K, et al. Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32:1667-72. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.06.014.

102. Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. Mol Psychiatry. 1997;2:457-62. doi:10.1038/sj.mp.4000334.

103. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Organization of the human serotonin transporter gene. J Neural Transm Gen Sect. 1994;95:157-62. doi:10.1007/BF01276434.

104. Fiskerstrand CE, Lovejoy EA, Quinn JP. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells. Febs Letters. 1999;458:171-4. doi:Doi 10.1016/S0014-5793(99)01150-3.

105. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. Am J Med Genet. 1999;88:61-6.

106. Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE. A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. Hum Psychopharmacol. 2000;15:397-415. doi:10.1002/1099-1077(200008)15:6<397::AID-HUP212>3.0.CO;2-L.

107. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. Br J Psychiatry. 1967;113:1237-64. doi:10.1192/bjp.113.504.1237.

108. Marazziti D, Landi P, Baroni S, Vanelli F, Bartolommei N, Picchetti M, Dell'Osso L. The role of platelet/lymphocyte serotonin transporter in depression and beyond. Curr Drug Targets. 2013;14:522-30. doi:10.2174/1389450111314050003.

109.Montgomery SA, Fineberg N. Is there a relationship between serotonin receptor subtypes and selectivity of response in specific psychiatric illnesses? The British Journal of Psychiatry. 1989;155:63-9.

110.Ozsarac N, Santha E, Hoffman BJ. Alternative non-coding exons support serotonin transporter mRNA expression in the brain and gut. J Neurochem. 2002;82:336-44. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.00964.x.

111.Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2005;133:110-5.

112.Heils A, Mossner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism--basic research and clinical implications. J Neural Transm (Vienna). 1997;104:1005-14. doi:10.1007/BF01273314.

113.Verhoeven EW, Kraaimaat FW, de Jong EM, Schalkwijk J, van de Kerkhof PC, Evers AW. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. Br J Dermatol. 2009;161:295-9. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09194.x.

114.Verhoeven E, Kraaimaat F, Jong E, Schalkwijk J, van de Kerkhof P, Evers A. Effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. Dev Cell. 2009;11:601-12.

115.Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. Neuropsychopharmacology. 2001;24:467-77. doi:10.1016/S0893-133X(00)00228-1.

116.Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biol Psychiatry. 1998;44:151-62. doi:10.1016/s0006-3223(98)00139-5.

117.Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. Archives of General Psychiatry. 1998;55:33-7. doi:DOI 10.1001/archpsyc.55.1.33.

118.Nordlind K, Azmitia EC, Slominski A. The skin as a mirror of the soul: exploring the possible roles of serotonin. Experimental Dermatology. 2008;17:301-11. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00670.x.

119.Olivier C, ROBERT PD, Daihung D, URBÀ G, CATALIN MP, HYWEL W, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Archives of dermatology. 2010;146:891-5.

120.Blier P, El Mansari M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013;368:20120536. doi:10.1098/rstb.2012.0536.

121.Bartlett JM, Stirling D. A short history of the polymerase chain reaction. Methods Mol Biol. 2003;226:3-6. doi:10.1385/1-59259-384-4:3.

122.Alkanlı N. Anjiyotensin dönüştürücü enzim ve anjiyotensin II tip I reseptör gen polimorfizmlerinin Türk kadınlarında görülen preeklampsi ile ilişkisi. 2010.

123.Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. Dermatol Clin. 2005;23:681-94. doi:10.1016/j.det.2005.05.022.

124.Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000;747:33-48. doi:10.1016/s0378-4347(00)00341-8.

125.Symoens J. Ketanserin: a novel cardiovascular drug. Blood Coagul Fibrinolysis. 1990;1:219-24.

126.Thorslund K, Svensson T, Nordlind K, Ekbom A, Fored CM. Use of serotonin reuptake inhibitors in patients with psoriasis is associated with a decreased need for systemic psoriasis treatment: a population-based cohort study. Journal of Internal Medicine. 2013;274:281-7. doi:10.1111/joim.12093.

127.Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, Skov L. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2019;180:116-21. doi:10.1111/bjd.17208.

128.Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. Mol Psychiatry. 2003;8:574-91. doi:10.1038/sj.mp.4001328.

129.Hahn MK, Blakely RD. Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. Pharmacogenomics J. 2002;2:217-35. doi:10.1038/sj.tpj.6500106.

130.Greenwood TA, Alexander M, Keck PE, McElroy S, Sadovnick AD, Remick RA, et al. Segmental linkage disequilibrium within the dopamine transporter gene. Molecular Psychiatry. 2002;7:165-73. doi:DOI 10.1038/sj.mp.4000958.

131.Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwim GM, Smith CA. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet. 1996;347:731-3. doi:10.1016/s0140-6736(96)90079-3.

132.Hoehe MR, Wendel B, Grunewald I, Chiaroni P, Levy N, Morris-Rosendahl D, et al. Brief research communication: serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms are not associated with susceptibility to mood disorders. American journal of medical genetics. 1998;81:1-3.

133.Blakely RD. Physiological genomics of antidepressant targets: keeping the periphery in mind. J Neurosci. 2001;21:8319-23. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-21-08319.2001.

EKLER

EK 1: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/426	
	PROTOKOL ADI	Psöriazis Hastalarında Serotonin Taşıyıcı Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Metin BUDAK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:18/08** **Tarih:04.11.2024**
	Fakültemiz Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Metin BUDAK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Pelin GÜVEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)
Doç. Dr. Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

*Sayın araştırmacı: sizden bu formu kendi çalışmanıza uyarlayarak doldurmanız beklenmektedir.

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun …… tarih ve …….. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Psöriazis Hastalarında Serotonin Taşıyıcı Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Psöriazis Hastalarında Serotonin Taşıyıcı Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:**Metin BUDAK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik A.D.
- **Araştırmanın amacı:** Psöriazis hastalarından ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alınarak serotonin taşıyıcı gen polimorfizmlerinin sedef hastalığına olan ilişkisinin incelenmesi.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Araştırmamız klinik, laboratuvar, tez çalışması ve bilimsel araştırma proje çalışması niteliğine sahiptir.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01.03.2025- (1 yıl)
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**
- **Araştırma sırasında gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:**
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Hastaların klinik veya histopatolojik olarak psoriazis tanısı almış olması, 18 yaşından büyük olması ve çalışmayı kabul edip kan vermeye gönüllü olması
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:**
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Bulunmamaktadır

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

*Sayın araştırmacı: sizden bu formu kendi çalışmanıza uyarlayarak doldurmanız beklenmektedir.

- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılmayacaktır
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Araştırma kapsamında hiçbir girişim bulunmayacağından ve yalnızca rutin alınmış 2'şer ml kanlarınızdan kullanılacağından önlem alınması gereken hiçbir risk bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Sizlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olma, çalışmaya katılmayı reddetme veya katıldıktan sonra çalışmadan çekilme haklarınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılıp katılmamanız tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Araştırmacı da çeşitli nedenlerle kişileri araştırmadan çıkarabilir.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonucunda sizlere herhangi bir bilgi verilmeyecektir ancak sonuçlar hakkında bilgi almak isterlerse araştırmacıya ulaşabileceksiniz ve bilgi alabileceksiniz.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Yüksek Lisans Öğrencisi Pelin Güven
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

*Sayın araştırmacı: sizden bu formu kendi çalışmanıza uyarlayarak doldurmanız beklenmektedir.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni okudum. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

*Sayın araştırmacı: sizden bu formu kendi çalışmanıza uyarlayarak doldurmanız beklenmektedir.

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

ÖZGEÇMİŞ

BENZERLİK RAPORU



iThenticate Page 1 of 28 - Cover Page Submission ID trn:oid:::3117:475376578

Pelin Güven

Psöriazis Hastalarında Serotonin Taşıyıcı Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Trakya Üniversitesi

Document Details

Submission ID
trn:oid:::3117:475376578

Submission Date
Jul 22, 2025, 10:30 AM GMT+3

Download Date
Jul 22, 2025, 10:32 AM GMT+3

File Name
Pelin Güven tez turnitin-benzerlik versiyonu.docx

File Size
314.8 KB

24 Pages

5,240 Words

37,372 Characters

iThenticate Page 1 of 28 - Cover Page Submission ID trn:oid:::3117:475376578

10% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

8% Internet sources
6% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

iThenticate Page 2 of 28 - Integrity Overview Submission ID trn:oid:::3117:475376578

Top Sources

8% Internet sources
6% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet	
acikbilim.yok.gov.tr		3%
2	Internet	
acikerisim.pau.edu.tr:8080		<1%
3	Internet	
www.researchgate.net		<1%
4	Publication	
Koçyigit, Süleyman Emre. "Akne Vulgarisin Etyopatogenezinde Insülin Direnci ve ...		<1%
5	Internet	
docplayer.biz.tr		<1%
6	Publication	
Natasha Coyle, Ian Jones, Emma Robertson, Corinne Lendon, Nick Craddock. "Var...		<1%
7	Publication	
A M Coutinho, G Oliveira, T Morgadinho, C Fesel, T R Macedo, C Bento, C Marques,...		<1%
8	Internet	
d2v96fxpocvxx.cloudfront.net		<1%
9	Internet	
air.uniud.it		<1%
10	Publication	
Akbaydar, Berkin. "İNtihar Düşüncesi ve Girişimi Olan Ergenlerde Psikolojik Daya...		<1%
11	Publication	
Burunsuz, Ozge. "Trazodonun Mesane Detrusor Duz Kas Kasilmasina Etkisi", Nec...		<1%

12	Internet	
acikerisim.aku.edu.tr		<1%
13	Internet	
openaccess.ogu.edu.tr:8080		<1%
14	Internet	
www.farukcesur.com.tr		<1%
15	Internet	
acikerisim.baskent.edu.tr:8080		<1%
16	Internet	
pesquisa.teste.bvsalud.org		<1%
17	Publication	
Sarosi, A.. "Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter g...		<1%
18	Publication	
Zekiye HASBEK, Bülent TURGUT, Taner ERSELCAN, Mehmet Fatih BÖRKSÜZ, Fadim...		<1%
19	Internet	
pesquisa.bvsalud.org		<1%
20	Internet	
tr.1in4mentalhealth.com		<1%
21	Internet	
www.otdjournal.com		<1%
22	Publication	
"Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2...		<1%
23	Internet	
www.ncbi.nlm.nih.gov		<1%
24	Publication	
Çakar, Gülsüm. "Parkinson Hastalığında Intihar ve Ilişkili Faktörler", Ankara Univ...		<1%
25	Publication	
"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015		<1%