

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİSİN PATOGENEZİNDE HUMORAL VE HÜCRESEL
İMMÜNİTENİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nursel DİLEK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim KÖKÇAM**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Başak KANDİ

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Başak KANDİ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Kkam'a, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Başak Kandi, Doç. Dr. Yunus Saral ve Yrd. Doç. Dr. Demet iek'e, immunolojik çalışmalarda ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam İmmünoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Gödekmerdan'a, histopatolojik preparatların değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniwersitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı Öđretim Üyesi Doç. Dr. Nusret Akpolat'a, tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa Kaplan'a, Doç Dr. Selahattin Kumru'ya, tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümdede görevli tüm personele teşekkür ederim.

Ayrıca eşim Dr. Aziz Ramazan Dilek'e, ocuklarım Nurullah Zeki ve Abdullah Berke'ye tüm asistanlık eğitimimde ve tez çalışmamda bana gösterdikleri sabır ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Psoriasis sık görülen, alevlenmeler ve iyileşme dönemleriyle seyreden, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, çoğu olguda hayatı tehdit etmeyen, derinin kronik ve benign seyirli bir hastalığıdır. Yaygınlığı ve şiddeti hastadan hastaya değişir. Bazen aynı hastada zaman içinde farklı klinik formlarda ortaya çıkar. Psoriasisın patogenezi son yıllarda yapılan çalışmalara göre tamamen değişmiştir. Önceleri, keratinosit hiperproliferasyonu ile seyreden epidermal diferansiasyon bozukluğu olduğu kabul edilirken, günümüzde fokal deri bölgelerinde immün sistem aktivasyonu sonucu epidermal hiperplazisi şeklinde reaksiyon geliştiği ve bunun sonucunda da epidermal hiperproliferasyon meydana geldiği kabul edilmektedir. Hastalığın temelinde yatan immünolojik olayın, derideki T hücrelerinin kronik stimülasyonu ve diğer hücrelerle iletişimindeki bozukluk olduğu bildirilmektedir. Ancak, bu hücrelerin ne şekilde ve neden aktive olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda plak psoriasisli hastalarda topikal mometazon furoat ile kalsipotriol tedavisi öncesi ve sonrasında humoral ve hücrel yanıtı ölçerek psoriasisın patogenezindeki rollerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, Mart 2006 - Mart 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran plak psoriasisli erişkin 20 hasta dahil edildi. Hastaların klinik semptom ve bulguları değerlendirildi ve genel sağlık kontrolleri yapılarak bilgiler çalışma formlarına kaydedildi. Hastaların çalışma öncesi ve sonrasında kan ve doku örnekleri alınarak analizler yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 10.0 paket programı kullanıldı.

Doku lenfosit subgruplarının ($CD4^+$, $CD8^+$ ve $CD25^+$ lenfositleri) tedaviden önceki psoriasisli deride, sağlam deride ve tedaviden sonraki iyileşen psoriasisli derideki immünohistokimya ölçümleri sonucunda anlamlı farklılıklar tespit edildi ($P<0.05$). Lenfosit subgruplarının ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, $CD19^+$, $CD5^+CD19^+$, $CD5^+$, $CD25^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD4^+ CD26^+$ ve $CD4^+CD30^+$) Flow-cytometrik ölçümleri sonucunda $CD4^+$ ve $CD4^+CD26^+$ lenfosit oranlarında tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı bir azalma görüldü ($P<0.05$). Sitokin ölçümlerinde ise IL-4, IL-10, TNF- α ve IFN- γ oranlarında tedavi öncesinde ve sonrasında anlamlı fark görülmezken, TGF- β 'nin tedaviden sonraki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada elde ettiğimiz veriler psoriazisin immünopatogenezinde immünitenin ve özellikle de hücresel immünitenin rolünün olduğunu desteklemektedir. Bundan sonraki yapılacak psoriazisin etyopatogenezinin aydınlatmaya yönelik çalışmaların hücresel immünite ağırlıklı olması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, immnopatogenez, etyoloji

ABSTRACT
ROLE OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PSORIASIS
PATHOGENESIS

Psoriasis is frequently seen, going on flare and remission period, with unknown etiology, generally unthreaten patients life, chronic and benign disease of skin. Different extent and violent of skin lesion are seen in patients. Different clinic forms could be seen in life period of the same patient. Recently knowledge about psoriasis pathogenesis changed due to studies which made about psoriasis. Beforehand psoriasis has been considered an epidermal differentiation disorder with keratinosit hiperproliferation, recently considered as epidermal hiperplazia and hiperproliferation due to focal immun system activation. Chronic stimulation and communication disorder with other cell of T cell in the skin are main immunologic mechanism in patogenesis. Cause and mechanism of activation of this cells are unknown. In this study we aimed to investigate the effects of mometazon furoat with calcipotriol on cellular and humoral respons in patients with plague psoriasis.

20 adult patients with plague psoriasis who apply to Firat University Dermatology Clinic between March 2006 and March 2007 were included to this study. Clinic symptoms and finding of patients were evaluated and recorded. Blood and tissue samples of patients were taken before and after treatment. SPSS 10.0 software was used for statistical analyse.

Significant differences were determined by using immunohistochemistry in subgroup of lymphocytes (CD4⁺, CD8⁺ and CD25⁺) in tissue samples of patients were taken before and after treatment (P<0.05). After treatment a significant decrease in CD4⁺ and CD4⁺CD26⁺ lymphocytes were determined by using flow cytometry (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, CD5⁺CD19⁺, CD5⁺, CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺ CD26⁺ ve CD4⁺CD30⁺) (P<0.05). Significant differences were not determined in cytokines level (IL-4, IL-10, TNF- α and IFN- γ) before and after treatment. After treatment, increase of TGF- β was significant statistically (P<0.05)

As a result our finding support role of immunity, especially cellular immunity in immunopatogenesis of psoriasis. We recommend that focusing on cellular immunity in immunopatogenesis of psoriasis will be useful at later studies.

Key Words: Psoriasis, immunopatogenesis, etiology

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ	1
1.1.PSORİAZİS	2
1.1.1.TANIM	2
1.1.2.TARİHÇE	2
1.1.3.EPİDEMİYOLOJİ	2
1.1.4.ETİYOLOJİ	3
1.1.4.1.Genetik Predispozisyon	3
1.1.4.1.1.Erken Başlangıçlı Tip	3
1.1.4.1.2.Geç Başlangıçlı Tip	3
1.1.4.2.Hastalığı Tetikleyen Faktörler	4
1.1.5.KLİNİK	5
1.1.5.1.Psoriazis Vulgaris (Kronik plak psoriasis, Numuler psoriasis)	6
1.1.5.2.Guttat Psoriasis	6
1.1.5.3.Psoriatik Eritrodermi	6
1.1.5.4.Püstüler Psoriasis:	6
1.1.5.4.1.Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)	6
1.1.5.4.2.Annuler Püstüler Psoriasis	7
1.1.5.4.3.Lokalize Püstüler Psoriasis	7
1.1.5.4.3.1.Püstülozis Palmaris et Plantaris	7
1.1.5.4.3.2.Acrodermatitis Continua of Hallopeau	7
1.1.5.5.Foliküler Psoriasis	7
1.1.5.6.Seboreik Psoriasis (Saçlı deri psoriazisi)	7
1.1.5.7.İnvers Psoriasis	7
1.1.5.8.Psoriatik Artrit	8
1.1.5.9.Psoriaziste Tırnak Tutulumu	8
1.1.5.10.Napkin Psoriasis	8
1.1.5.11.Psoriaziste Mukoza Tutulumu	8
1.1.6.PSORİAZİSE EŞLİK EDEN SİSTEMİK BOZUKLUKLAR	9
1.1.6.1.Psoriatik Artrit	9

1.1.6.2.İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	9
1.1.6.3.Reiter Sendromu	9
1.1.6.4.Otoimmün Büllöz Hastalıklar	9
1.1.7.LABORATUVAR BULGULARI	10
1.1.8.HİSTOPATOLOJİ	10
1.1.9.PATOGENEZ	11
1.1.9.1.İmmün Sistem	11
1.1.9.1.1.B lenfositler	11
1.1.9.1.2.T lenfositler	13
1.1.9.1.3.Doğal Öldürücü Hücreler	14
1.1.9.2.Psoriazisin İmmünopatogenezi	17
1.1.10.TEDAVİ	17
1.1.10.1.Psoriazisin Topikal Tedavisi	17
1.1.10.2.Kortikosteroidler	18
1.1.10.3.Kalsipotriol	18
1.1.10.4.Tazaroten	19
1.1.10.5.Antralin	19
1.1.10.6.Kömür katranı	19
1.1.10.7.Keratolitikler	19
1.1.10.8.Nemlendiriciler	19
1.1.10.9.Topikal Antimetabolitler	20
1.1.10.10.Topikal Makrolid İmmüsupresörler	20
1.1.10.11.Psoriazisin Sistemik Tedavisi	20
1.1.10.12.Metotreksat	20
1.1.10.13.Retinoidler	20
1.1.10.14.Siklosporin	21
1.1.10.15.Mikofenolat Mofetil	21
1.1.10.16.Fototerapi	21
1.1.10.17.Biyolojik Tedavi Ajanları	21
2. GEREÇ ve YÖNTEM	22
2.1.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	22
2.2.Çalışmaya Alınmama Kriterleri	22

2.3.Çalışma Planı ve Tedavi Şekli	22
2.4.İmmün Yanıtın Ölçümü İçin Kullanılan Yöntemler	24
2.4.1.İmmünohistokimyasal Değerlendirme	24
2.4.2.Flow-cytometri	25
2.4.3.Sitokin Düzeyleri Ölçümü	25
2.5.İstatistiksel Analiz	25
3. BULGULAR	27
3.1.Yapılan Ölçümler:	33
3.1.1.Doku Lenfosit Subgruplarının İmmünohistokimyasal Ölçüm Sonuçları	33
3.1.2.Flow-cytometrik Ölçüm (Lenfosit subgrupları) Sonuçları	39
3.1.3.Sitokin Ölçümleri	40
4.TARTIŞMA	41
5.KAYNAKLAR	49
6.ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. PASI Skoru Hesaplanması	23
Tablo-2. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri	27
Tablo-3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında PASI değerleri ve iyileşme süreleri	28
Tablo-4. Dokuda CD4 ⁺ Lenfosit Değerleri	33
Tablo-5. Dokuda CD8 ⁺ Lenfosit Değerleri	35
Tablo-6. Dokuda CD25 ⁺ Lenfosit Değerleri	37
Tablo 7. Flow-cytometrik Ölçüme Göre Periferik Kan Lenfosit Subgrup Yüzde Oranları	40
Tablo 8. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Sitokin Düzeyleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil-1. Hastanın Tedaviden Önce Dirseğindeki Lezyonun Klinik Görünümü	29
Şekil-2. Hastanın Tedaviden Sonra Dirseğindeki Lezyonun Klinik Görünümü	29
Şekil-3. Hastanın Tedaviden Önce Sırtındaki Lezyonun Klinik Görünümü	30
Şekil-4. Hastanın Tedaviden Sonra Sırtındaki Lezyonun Klinik Görünümü	30
Şekil-5. Hastanın Tedaviden Önce Dizindeki Lezyonun Klinik Görünümü	31
Şekil-6. Hastanın Tedaviden Sonra Dizindeki Lezyonun Klinik Görünümü	31
Şekil-7. Hastanın Tedaviden Önce Koldaki Lezyonlarının Klinik Görünümü	32
Şekil-8. Hastanın Tedaviden Sonra Koldaki Lezyonlarının Klinik Görünümü	32
Şekil-9. Tedavi Öncesi Lezyonlu Deri Örneğinde CD4 ⁺ Lenfositler	34
Şekil-10. Tedavi Öncesi Lezyonsuz Deri Örneğinde CD4 ⁺ Lenfositler	34
Şekil-11. Tedaviden Sonra Lezyonlu Deri Örneğinde CD4 ⁺ Lenfositler	35
Şekil-12. Tedavi Öncesi Lezyonlu Deri Örneğinde CD8 ⁺ Lenfositler	36
Şekil-13. Tedavi Öncesi Sağlam Deri Örneğinde CD8 ⁺ Lenfositler	36
Şekil-14. Tedavi Sonrası Lezyonlu Deri Örneğinde CD8 ⁺ Lenfositler	37
Şekil-15. Tedavi Öncesi Lezyonlu Deri Örneğinde CD25 ⁺ Lenfositler	38
Şekil-16. Tedavi Öncesi Sağlam Deri Örneğinde CD25 ⁺ Lenfositler	38
Şekil-17. Tedavi Sonrası Lezyonlu Deri Örneğindeki CD25 ⁺ Lenfositler	39

KISALTMALAR LİSTESİ

TGF:	Transforming Growth Faktör
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
IFN:	İnterferon
CD:	Cluster of Differentiation
MHC:	Majör Hitocompatibility Complex
HLA:	Human Leucocyte Antigen
Th:	Antijen Spesifik Tip Yardımcı T Hücre
Tc:	Sitotoksik T Hücre
LFA:	Lymphocyte Function Antigen
ICAM:	Inter Celluler Adhesyon Molecul
LT:	Lenfotoksin
NK:	Naturel Killer
APC:	Antigen Presenting Cell
CLA:	Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen
TCR:	T-cell receptor
KGF:	Kertiocyt Growth Factor
EGF:	Epidermal Growth Factor
IGF:	Insulin Like Growth Factor
PASI:	Psoriasis Area and Severity Index
LFA-1:	Lökosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen

1.GİRİŞ

Psoriasis sık görülen, alevlenmeler ve iyileşme dönemleriyle seyreden, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, çoğu olguda hayatı tehdit etmeyen, derinin kronik ve benign seyirli bir hastalığıdır. Yaygınlığı ve şiddeti hastadan hastaya değişir. Bazen aynı hastada zaman içinde farklı klinik formlarda ortaya çıkar. Dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Tüm populasyonda ise %1-3 oranında psoriazise rastlanmaktadır (1, 2).

Psoriazisin patogenezinde son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda önemli aşalar kaydedilmiştir. Önceleri, keratinosit hiperproliferasyonu ile seyreden epidermal diferansiasyon bozukluğu olduğu kabul edilirken, günümüzde fokal deri bölgelerindeki immün sistem aktivasyonu sonucu epidermal hiperplazi şeklinde reaksiyon geliştiği ve bunun sonucunda da keratinosit hiperproliferasyonunun olduğu kabul edilmektedir. Psoriazisin SLE, dermatomyozit, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliğinin rapor edilmesi, bu hastalığın otoimmün bir hastalık olabileceğini de düşündürmektedir (3-6).

Hastalığın temelinde yatan immünolojik olayın, derideki T hücrelerinin kronik stimülasyonu ve diğer hücrelerle iletişimindeki bozukluk olduğu bildirilmektedir. Ancak, bu hücrelerin ne şekilde ve neden aktive olduğu bilinmemektedir (2-6).

Psoriazisin patogenezinin aydınlatmaya yönelik yaptığımız bu çalışmada, plak psoriazisli hastalarda topikal tedavi öncesi ve sonrasında humoral (TGF- β , IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-4 sitokinleri) ve hücrel (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, CD5⁺CD19⁺, CD5⁺, CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺ CD26⁺ ve CD4⁺CD30⁺ lenfosit subgrupları) immün yanıtların ölçülerek hastalığındaki rollerini araştırmayı planladık.

1.1.PSORIAZİS

1.1.1.TANIM

Halk arasında ‘sedef hastalığı’ olarak bilinen psoriasis kronik, nükslerle seyreden, eritemli, sedefi skuamlı plaklar ve papüllerle karakterize, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1, 2, 3).

1.1.2.TARİHÇE

Psoriazisin tarihçesi tıbbın başlangıcına kadar uzanmaktadır. Hastalık ilk olarak Hippocrates (İ.Ö. 460-377) tarafından tanımlanmış ve ölümünden 100 yıl sonra Alexandria tarafından yayınlamıştır. Hipocrates psoriasis için psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Daha sonra Celsus (İ.Ö. 25-İ.S. 45) 40 farklı dermatozu, impetigonun formu olarak tanımlamıştır. R. Willian (1757-1812) bunun psoriasis olduğunu belirtmiş, ancak, lepradan ayırımını yapamamıştır. 1841’de Viyana’lı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) bu ayırımı yaparak, psoriazisi ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır (7, 8).

1.1.3.EPIDEMİYOLOJİ

Psoriasis toplumda oldukça sık rastlanan hastalıklardan birisidir. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Tüm populasyonda %1-3 oranında psoriazise rastlanmaktadır. Psoriasis zenciler, kızıl derililer ve sarı ırkta daha az görülmekle birlikte; Almanya’da %6.5, İrlanda’da %5.5, İsveç’te %2.3, Amerika’da %4.6, Japonya’da %0.29-1.8 olduğu bildirilmiştir Türkiye’de ise %1.3 oranında görülmektedir (1, 2, 9-12).

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35’tir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak, hastalık kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar. Hastalık kız çocuklarında 5-9 yaşlarında, erkek çocuklarında 15-19 yaşlarında ortaya çıkabilmekle birlikte 57-60 yaşları arasında geç başlangıçlı psoriyazis şeklinde de görülebilmektedir (1, 13).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır. Ayrıca, kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu

bildirilmiştir. Aile öyküsü olan kadınlarda %25, erkeklerde %37 olarak tespit edilmiştir (14).

1.1.4.ETYOLOJİ

1.1.4.1.Genetik Predispozisyon

Psoriasis oluşumunda genetik faktörlerin rolünün olduğu bilinmektedir. Anne babanın her ikisinde veya birinde psoriasis varsa çocuklarda hastalığın görülme oranı diğer popülasyona göre daha yüksektir. Monozigot ikizlerde, psoriasisın görülme sıklığı belirgin derecede yüksektir ve hastalık bazı ailelerde daha sık olarak görülmektedir. Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) Class I molekülü HLA-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riski 10-20 kat artmıştır. Ayrıca, yapılan çalışmalarda Class I HLA-B13, -B17, -B39, -B57, -Cw7 ve Class II antijenlerinden HLA-DR4 ve -DR7'nin psoriasisli popülasyonlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (8, 15, 16). Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu da ileri sürülmüştür. Başlangıç yaşı ve HLA tipine göre iki alt tip tanımlanmıştır:

1.1.4.1.1.Erken Başlangıçlı Tip: 40 Yaşından önce başlar, HLA-Cw6, -B57 ve -DR7'ye genel popülasyondan daha sık rastlanır. Bu tipte genetik geçiş söz konusudur (17).

1.1.4.1.2.Geç Başlangıçlı Tip: 40 Yaşın üzerinde başlar, HLA birlikteliği zayıf olmakla birlikte HLA-Cw2 ile birliktelik daha sık görülür. Bu tipte ailesel risk artışı yoktur. Eklem ve tırnak tutulum sıklığı artmıştır (17).

Genetik harita çalışmalarında psoriasten sorumlu bir takım genler tanımlanmıştır. Psors 1, 2, 3 ve 4 olarak belirlenen gen lokuslarının, kromozom 6p, 17q, 4q ve 1q üzerinde buldukları bildirilmiştir. Ayrıca, psoriasisın kromozom 2p, 8q ve 20p ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Püstüler psoriastide HLA-B17 ve -B27, eritrodermik psoriastide HLA-B13 ve -B17, guttat psoriastide HLA-Cw6 ve psoriyatik artritte HLA-B27 birlikteliğinin görülmesi etiyolojide genetik özelliklerin önemini desteklemektedir. Kundakçı ve ark. yaptıkları çalışmada psoriasisli Türk olgularda HLA-A30, -Cw3, -Cw6, -DR7, -DR14, -DQ8 ve -DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada HLA-A66, -Cw2,

-Cw4 ve -DR11 tiplerinin psoriazise karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (14, 17-21).

1.1.4.2.Hastalığı Tetikleyen Faktörler

Fiziksel Travma (Köbner fenomeni): İzomorfik reaksiyon olarak da bilinen köbner fenomeni, lezyonsuz deriye fiziksel travma uygulandıktan 10-20 gün sonra o bölgede tipik psoriasis lezyonlarının gelişmesidir. Hastalığın aktif olduğunu gösterir ve psoriasis hastalarının %5-50'sinde görülür (2, 8).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar, hastalığı başlatabilir veya mevcut lezyonları artırabilir. Akut guttat psoriasis sıklıkla akut streptokoksik enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Akut guttat psoriasislilerin %56-85'inde streptokoksik enfeksiyon bulguları vardır. Human Immunodeficiency Virus Tip 1 (HIV-1)'de psoriazisi tetikleyen bir ajandır. Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi davranarak T lenfosit, makrofaj, Langerhans hücresi ve keratinositleri aktive ederek psoriatik değişikliklere yol açabilmektedirler (8, 22).

Stres: Klinik çalışmalarda vakaların yaklaşık %30-40'ında stres ile psoriazisin kötüleştiği tespit edilmiştir. Nöroimmünolojik mekanizmaların psoriazisi tetiklediği düşünülmektedir (8, 22).

Anatomik bölgeler: Kronik plak tipi psoriaziste saçlı deri, diz ve dirsek daha fazla tutulmaktadır. Vücudun bu bölgeleri travmaya daha fazla maruz kaldığı için lezyonların iyileşmesi de olumsuz yönde etkilenmektedir. Guttat psoriaziste ise gövde ve proksimal ekstremitelere daha fazla tutulmaktadır. Lezyonların neden bu bölgelerde yerleştiği bilinmemektedir (8).

İlaçlar: Sistemik steroidlerin aniden kesilmesi, lityum, beta adrenerjik blokerler, Anjiotensin-Converting Enzym (ACE) inhibitörleri, antimalaryaller, kalsiyum kanal blokerleri, tetrasiklin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ilaçlar (gemfibrozil), Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), interlökin tedavileri, interferon (IFN)- α 1 ve IFN- β ile psoriasis lezyonlarında alevlenme bildirilmiştir. Klonidin, digoksin, amiadaron, kinidin, karbamazepin, valproik asit, fluoksetin, asetazolamid, sulfonamid, penisilin, amoksisilin, ampisilin, morfin, prokain, simetidin, ranitidin, altın, civa, oksandrolon, progesteron ve potasyum iyodür psoriazisi artırdığı veya başlattığına dair yayınlar vardır (23, 24).

1.1.5.KLİNİK

Psoriazisin klinik özellikleri hastadan hastaya değişmektedir. Klinik bulgular aniden ortaya çıkabilir, mevcut lezyonlar iyileşirken, diğer yandan yeni lezyonlar çıkabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişkilere dayanılarak, psoriazisin klinik bulguları benzer, fakat başlangıç yaşı, patogenezi ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğu bildirilmiştir.

Tip I: Kırk yaşından önce başlar, ailesel geçiş belirgindir, MHC antijenleri ile ilişkisi vardır.

Tip II: Kırk yaşından sonra başlar, ailesel geçiş belirgin değildir ve HLA antijenleri ile ilişkisi zayıftır. Çoğunlukla sporadik olan bu tipte klinik özellikler tip I'e göre daha hafiftir (1).

Psoriaziste klasik tutulum yerleri saçlı deri, dizler, dirsekler, göbek, sakral bölge ve tırnaklardır. Lezyonların bu bölgelerde sık görülmesinin travmayla ilişkilendirilmekle birlikte, saçlı derinin sık tutulması travmayla açıklanamamaktadır. Psoriazis, lezyonların morfolojilerine ve tutulum yerlerine göre de sınıflandırılabilir (25).

Lezyonların morfolojik özelliklerine göre sınıflama:

- Psoriazis vulgaris
- Guttat psoriazis
- Eritrodermik psoriazis
- Püstüler psoriazis
- Foliküler psoriazis
- Seboreik psoriazis

Lezyonların yerleşim yerlerine göre sınıflama:

- Saçlı deri psoriazisi
- Palmoplantar psoriazis
- İnvers psoriazis
- Tırnak psoriazisi
- Psoriatik artrit
- Genital ve perianal psoriazis
- Napkin psoriazis .

1.1.5.1.Psoriazis Vulgaris (Kronik plak psoriazis, Numuler psoriazis):

Psoriazisin en sık görülen tipidir. Klasik psoriazis olarak kabul edilen bu form psoriazis olgularının %80-90'ını oluşturur. Klinikte diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgede keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamli papül ve plaklar şeklinde karşımıza çıkar. Plaklar birkaç santimetre çapında olabilecekleri gibi bunların arasında daha büyük plaklar ve guttat veya punktata adı verilen daha küçük lezyonlar da bulunabilir. Plakların üzerindeki skuamler künrt bir cisimle kazınınca lameller halinde dökülür. Buna 'mum lekesi belirtisi' denir. Eğer kazıma işlemine devam edilirse 'Auspitz belirtisi' olarak bilinen küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür (2, 8).

1.1.5.2.Guttat Psoriazis: Akut başlangıçlı çok sayıda küçük, eritemli, yağmur damlası benzeri kırmızı-pembe renkli papüller olup, lezyonlar 0.5-1.5 cm çapındadır. Gövdenin üst kısımları ve ekstremitelerin proksimal kısımlarına daha sık yerleşir. Bu tip; erken çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Sıklıkla, geçirilen streptokoksik boğaz enfeksiyonu lezyonları tetikler. Streptokok taşıyıcılığına bağlı olarak bu hastalarda rekürrensler sık görülmektedir. Akut başlangıç ve yaygın tutulum olmasına rağmen, ultraviole tedavisine ve güneş ışığına duyarlıdır. İlerleyen yıllarda tamamen iyileşebilir. Guttat psoriazisli hastalarda Cw6 sıklığının arttığı da bilinmektedir (1, 8, 23).

1.1.5.3.Psoriatik Eritrodermi: Eğer psoriazis, tüm vücut yüzeyinin %80'inden fazlasını tutarsa (yüz, ayak, el, tırnak, gövde) eritrodermik psoriazis terimi kullanılır. Bu tipte; psoriazis vulgarise göre skuamler daha az iken, eritem daha çok belirgindir. Psoriazis; psoriatik eritrodermi olarak başlayabileceği gibi psoriazis vulgariste ilerleyip, psoriatik eritrodermiye yol açabilir (2, 8, 23).

1.1.5.4.Püstüler Psoriazis:

1.1.5.4.1.Generalize Püstüler Psoriazis (Von Zumbusch): Von Zumbusch tipi püstüler psoriaziste; eritemli deriden gelişen steril püstüller giderek yayılırlar ve birleşme eğilimi gösterirler. Sistemik belirtiler ve yüksek ateşle seyreden psoriazisin bu formunda HLA-B27 birlikteliği olabileceği de bildirilmiştir. Gebelik, stres, infeksiyonlar, diyabet, kontakt dermatit lokal irritasyon, arsenik, iyodürler, fenilbutazon, salisilatlar, penisilin, güneşe aşırı maruziyet ve kortikosteroidlerin

aniden kesilmesi daha önce var olan psoriazisin püstüler forma dönmesine veya püstüler psoriazisin ortaya çıkmasına neden olur (2, 8, 23).

1.1.5.4.2. Annuler Püstüler Psoriazis: Püstüler psoriazisin annuler, sirsine şekil ile seyreden nadir bir varyantıdır (1-8).

1.1.5.4.3. Lokalize Püstüler Psoriazis: Psoriazisin bu tipinde, generalize püstüler psoriazisten farklı olarak sistemik semptomlar yoktur. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır (1-8).

1.1.5.4.3.1. Püstülozis Palmaris et Plantaris

Barber tipi püstüler psoriazis'te denir. El içi, ayak tabanında steril püstüllerle seyrederek (1-8).

1.1.5.4.3.2. Acrodermatitis Continua of Hallopeau

Steril püstüller tırnak çevresinin distalinden başlar ve proksimale doğru yayılırlar. Hastalık hep aynı lokalizasyonda kalabileceği gibi elin tamamına hatta dirseğe de yayılabilir (2-8).

1.1.5.5. Foliküler Psoriazis: Genellikle gövdedeki kıl foliküllerine yerleşim gösteren lezyonlar vardır ve liken planus ile karışabilir (1).

1.1.5.6. Seboreik Psoriazis (Saçlı deri psoriazisi): Seborik bölgelere yerleşim gösteren lezyonlar; saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapuler bölgelere yerleşir. Saçlı deri psoriazisinde lezyonlar, eritemli ve skuamlı keskin sınırlı plaklar şeklinde görülür. Plaklar saçlı deri hizasına kadar uzanabilir veya saçlı deri komşuluğundaki deriyi 1-2 cm aşabilir. Saçlı deri tutulumu psoriazis vakalarının üçte birinde görülür. Psoriatik plaklar saçların çıkmasına engel olmazlar (25).

Ciddi püstüler psoriaziste ve psoriatik eritrodermide anagen alopesi gelişebileceği, psoriazis vulgarisli hastalarda ise hastalığın alevli dönemlerinden sonra telogen alopesi görülebileceği bildirilmektedir. Psoriazis hastalarında nadiren skatrisyel alopesi gelişebileceği de öne sürülmektedir (1, 2).

1.1.5.7. İnvers Psoriazis: Kulak arkası, aksilla, kasık, meme altı, intergluteal bölge gibi fleksural bölgeleri tutan psoriazis tipidir. Keskin sınırlı, canlı kırmızı ve genellikle simetrik yerleşen plakların bulunduğu psoriazisin bu formunda, nemden ve sürtünmeden dolayı genellikle skuam görülmez. Seboreik yapılı kişilerde daha sık görülür ve fissürler oluştuğu zaman ağrı olabilir (23).

1.1.5.8.Psoriatik Artrit: Kronik plak tipi psoriazisliilerin yaklaşık %10'unda psoriatik artrit vardır. Başlıca distal interfalangeal eklemleri tutar. HLA-B27 ile birlikteliği olduğu için seronegatif spondiloartropati grubunda yer alır. 20-40 Yaşlarında ve her iki cinste eşit görülür. Çoğu zaman önce deri belirtileri görülür. Artritin şiddetinin psoriazisin klinik tipi ve yaygınlığı ile ilişkisi bulunmazken, tırnak tutulumunun şiddetiyle paralellik göstermektedir. Psoriatik artrit 5 ayrı klinik tipte karşımıza çıkmaktadır.

Asimetrik oligoartiküler tutulum: Psoriatik artritli hastaların %70'ini oluşturur.

Simetrik poliartiküler tip: En az 5 eklem tutulması gerekir.

Distal interfalanjial eklemlerin tutulduğu tip.

Artritis mutilans tipi: Şiddetli destrüksiyonlarla seyredir.

Sakroileit veya spondilitle seyreden tip (1, 2).

1.1.5.9.Psoriaziste Tırnak Tutulumu: Psoriazisli hastalarda tırnak tutulumu %10-55 oranında görülür. Daha çok el tırnak tutulumu olur. Tırnak tutulumunun psoriazisin şiddeti ile değil süresi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Psoriaziste görülen tırnak değişiklikleri; psoriatik paronişi, pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz, kaba tırnak distrofisi, oil drop, splinter hemorajiler ve tırnakta renk değişikliği şeklinde karşımıza çıkar. Pitting, en sık rastlanan ve ilk önce ortaya çıkan bulgudur. Tırnak plağında küçük nokta şeklinde çukurcuklar bulunur. Sayıları çok olduğunda tırnağın bu görünümünden dolayı yüksük tırnak da denir. Pitting oluşumundan, tırnak matriksine yerleşmiş psoriazis lezyonlarına bağlı gelişen parakeratoz sorumlu tutulmaktadır. Onikoliz ise tırnak plağına veya hiponişyuma yerleşmiş psoriazis lezyonlarından dolayı, tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıyla oluşur (1-8, 26).

1.1.5.10.Napkin Psoriazis: Bebeklerde 2-8 aylarda bez bölgesinde görülen psoriazise denir. Tedaviye dirençli değildir, ancak, ileriki yaşlarda psoriazis gelişebilir (1, 2, 8, 23).

1.1.5.11.Psoriaziste Mukoza Tutulumu: Çok nadir olup, bildirilenler de tartışmalıdır. Psoriazis vulgariste mukozal tutulumun olmayacağını kabul edenlerin yanı sıra, dil, ağız mukozası, göz ve vulvada bildirilmiş psoriazis vakaları da

bulunmaktadır. Yaygın püstüler psoriazis olgularında dudaklarda da yüzeysel püstüller görülebilir. Psoriazis lezyonları göz ve göz çevresine yerleştiği zaman blefarit, konjonktivit, keratit, deri lezyonlarıyla paralel olarak; kserozis ve simbleferon görülebilir (1, 2, 8, 23).

1.1.6.PSORIAZİSE EŞLİK EDEN SİSTEMİK BOZUKLUKLAR

Psoriazisle birlikteliği bilinen hastalıkların bir kısmı psoriazisle ortak patogeneze sahip olduğu için bir kısmının da rastlantısal olarak psoriazise eşlik ettiğine inanılmaktadır. Psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Reiter sendromunun psoriazisle birlikte görülmesindeki sıklığın, ortak patogeneze sahip olmalarına bağlanmaktadır. Bu hastalık grubunun ortak patogenezine ilave olarak ortak genetik, klinik ve radyolojik özelliklerinden dolayı spondiloartropatik hastalıklar grubunda yer almaktadırlar (4, 27-30).

1.1.6.1.Psoriatik Artrit: Psoriazis hastalarının %5-42'sinde görülen psoriatik artrit, %70 olguda deri lezyonlarından sonra başlar. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 10-20 yıl içinde gelişir ve hastaların çoğunda plak tip psoriazis vardır (27, 28).

1.1.6.2.İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Yapılan çalışmalarda psoriazisli hastalarda ülseratif kolitin görülme sıklığının 3.8 kat, Crohn hastalığının sıklığının ise 1.6 kat arttığı gösterilmiştir (2, 4, 8).

1.1.6.3.Reiter Sendromu: Genito-üriner veya enterik bir enfeksiyonun tetikleyebildiği multisistemik bir hastalık olan Reiter sendromunda deri lezyonları; sıklıkla eller ve ayakları tutan keratoderma blenorajika ve penil bölgede ise sirsinat balanit şeklinde görülür. Bu lezyonların histopatolojik özelliklerinin püstüler psoriazis ile aynı olması hastalığın başka bir özelliğidir (27-30).

1.1.6.4.Otoimmün Büllöz Hastalıklar: Bazı psoriazis vakalarında tedavi sırasında büllöz hastalıkların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu durum, psoriazis tedavisinde kullanılan PUVA ve UVB gibi tedavi yöntemlerine ve salisilik asit, ditranol gibi topikal iritan maddelerin, büllöz hastalıkların gelişimini tetiklediğini düşündürmektedir. Ancak, her iki hastalığın eş zamanlı başladığı da bilinmektedir (30). Psoriazise eşlik eden otoimmün hastalıklar arasında Sistemik lupus

eritematozus, dermatomyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi ve vitiligo da yer almaktadır (4, 27-30).

1.1.7.LABORATUVAR BULGULARI

Psoriazise ait spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak, generalize püstüler psoriazis ve psoriatik eritrodermide; ürik asit seviyesinde yükseklik, hafif anemi, negatif nitrojen balansı, sedimentasyon hızında, α -2 makroglobülin seviyesinde, IgA seviyesinde ve immünkoplekslerde artma görülebilir (1-8, 23).

1.1.8.HİSTOPATOLOJİ

Psoriaziste görülen histopatolojik değişiklikler, epidermis ve üst dermistedir. Plak tip psoriaziste inflamatuvar değişiklikler, püstüler ve guttat psoriazise göre daha azdır. Kronik plak tip psoriazisin histopatolojik özellikleri şu şekildedir:

- Epidermal kalınlık artmıştır.
- Granüler tabaka kaybolmuştur ve parakeratoz vardır.
- Dermis incedir ve papillalar uzamıştır.
- Papillar stroma ödemi ve genişlemiş kapillerler bulunur.
- Lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan orta derecede perivasküler infiltrat vardır.

Dermal papillalardan epidermise göç eden polimorf nüveli lökositler, spongiotik vakuollerle çevrili halde bulunurlar. Buna Kogoj'un spongiform mikro püstülleri adı verilir. Psoriazis için patognomonik olan Munro mikroabseleri ise dermal papillalardan ekstravaze olan polimorf nüveli lökositlerin stratum korneumda epitel hücreleri arasında izlenmesiyle oluşur.

Püstüler psoriazisin generalize tipinde lezyonlar hızla oluştuğu için epidermal hiperplazi, papillamatoz ve akantoz görülmez. Papillalardaki damarlarda dilatasyon ve konjesyon olur, az miktarda eritrosit ekstravazasyonu ile birlikte yoğun nötröfil ekstravazasyonu olur. Bunun sonucunda epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikropüstülleri ve püy gölcükleri görülür.

Lokalize tip püstüler psoriaziste epidermal hiperplazi, generalize forma göre daha belirgindir. Ayrıca, değişen derecelerde epidermal spongiyoz, papiller dermiste dilate, kıvrımlı ve konjuge kalpler görülür.

Eritrodermik psoriaziste, psoriaziform dermatite ilave olarak dilate, konjuge kapillerler ve stratum korneumun yokluğu dikkat çeker (2-8, 23, 31).

1.1.9.PATOGENEZ

1.1.9.1.İmmün Sistem

İmmün sistem, vücuda çeşitli yollardan girmiş olan yabancı antijenleri tanıyarak, bunlara karşı yanıt oluşturabilmektedir. Bu yanıtın oluşmasındaki en önemli etken lenfositlerdir. Lenfositler, farklı antijenik determinantları spesifik olarak tanıyan ve birbirinden ayırabilen hücre topluluklarıdır. Lenfositler, işlevlerine ve salgıladıkları proteinlerin yapısına göre üç gruba ayrılırlar (32-34).

1.1.9.1.1.B lenfositler: Kemik iliğinde üretilirler ve burada olgunlaşırlar. Antikor oluşturabilen tek hücre topluluğudur. Periferik kandaki lenfositlerin %10-15'ini oluştururlar (32). Olgun B lenfosit hücreleri MHC Class II, CD19, CD20 ve CD21'i içerirler. Henüz olgunlaşmamış pro-B hücreleri, yüzeylerinde CD10 ve CD19 antijenlerini bulundururlar. CD19, B lenfositlere sinyal iletilmesinde rol alan hücre yüzey antijen kompleksinin bir elemanıdır (32-34).

1.1.9.1.2.T lenfositler: Kemik iliği hücrelerinden köken alırlar ve olgunlaşmak için timusa göç ederler. İşlevsel olarak yardımcı (T hepler = Th) ve hücre öldürücü (T sitotoksik = Tc) T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. T lenfositlerin antijenleri tanımasını sağlayan reseptörler, membrana bağlı bulunan ve yapıcı antikorlara benzeyen bir grup molekülden oluşur. Her iki T lenfosit hücresi de ancak MHC'de kodlanan proteinlerle birlikte hücre yüzeyinde sergilenen peptid yapısındaki antijenleri tanıyabilirler. Serbest halde bulunan antijenleri tanıyamazlar ve herhangi bir immün yanıt oluşturamazlar. Antijenlerle uyarılmış T lenfositler, sitokin denilen protein yapılı hormonları salgırlar. Sitokinler, makrofaj ve granülosit gibi enflamasyonda rol alan hücreleri uyarılabildiklerinden, edinsel immünite ile doğal immünite arasında bir bağlantı kurarlar. T lenfositlerinin immün yanıtı baskılama özelliği de bulunmaktadır. Periferik kandaki lenfositlerin %60-80'ini oluştururlar (32-34).

Olgunlaşmış, işlevsel T lenfositlerin yüzeyinde çok sayıda karakteristik 'Cluster of Differentiation' (CD) bulunmaktadır. Kemik iliğinden timus korteksine ulaşan kök hücrelerden gelişen ilk pro-T lenfosit hücrelerinde, T cell receptor (TCR)

ve CD fenotipi oluşmamıştır. Pre-T lenfositlerin gelişimi sırasında CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ fenotipine sahip çift pozitif ve TCR taşıyıcı hücreler gelişir.

Antijenik peptidlerin tanınması TCR ile sağlanır. Farklılaşma markerları olan CD4⁺ ve CD8⁺ dışında, insan T lenfosit hücreleri başlıca CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD28⁺, CD98⁺, CD100⁺ yüzey markerlerini, IL (interleukin) -1R, IL-2R, IL-6R, IFN- γ , tümör nekrozis faktörü-R (TNF-R) gibi çeşitli sitokin reseptörlerini ve lenfosit fonksiyon antijeni-1 (LFA-1= Lymphocyte Function Antigen-1), ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini ekspres ederler. Class II MHC antijenleri sadece aktive T lenfosit hücrelerinde ekspres edilir. Ayrıca IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 gibi çeşitli sitokinler T lenfosit hücre gelişimine yardımcı olurlar (32-38).

Kandaki lenfositlerin %35-60'ını oluşturan Th lenfositleri, ortak prokürsör hücreden farklılaşarak gelişirler ve antijen istirahat halindeki Th hücrelerini uyandırdığında; IL-12, IFN- γ veya IL-4 etkisi ile Th1 ve Th2 oluşturacak şekilde çoğalırlar. Th1 tipi sitokinler; makrofajların fagositoz yeteneklerini artırırken, Th2 tipi sitokinler ise akut ve kronik enflamasyonu ve geç tipte hücrel hipersensitiviteyi inhibe ederler. Çoğunlukla Th2 lenfositler CD30⁺ markerleri taşırlar. Humoral immün cevabın oluşmasında Th2 lenfositlerinin majör rolü vardır (32-38).

T lenfositleri ilk uyarıldıklarında büyük miktarda IL-2 sentezlerler. T lenfositlerin yüzeylerinde CD8⁺ taşıyan alt grubunda geç duyarlılık reaksiyonları ve antikor yapımını inhibe eden ve sitotoksik fonksiyon gören efektör Tc lenfosit hücreleri bulunur. Bunların etkin olabilmeleri için Th hücrelerine ihtiyaç vardır. Tc lenfosit hücreleri, Th1 hücrelerinin sitokin kalıbına sahiptirler. Ancak, bunların IL-2 üretim yetenekleri azdır. Th lenfositler, antikor yapıcı B lenfosit hücrelerinin ve Tc lenfositlerin aktivitelerini artırır. Th lenfositlerin azlığında efektör T ve B lenfositlerinin antijene yanıtı zayıf olur. Ayrıca, Th lenfositler monosit ve makrofajların sayılarını ve etkinliklerini de artırır (33-38).

Th1 hücreler lenfotoksin (LT), IL-2 ve IFN- γ üreterek hücrel immün yanıtı güdümler ve hücre içi infeksiyon etkenlerine yanıt oluşturmada önem taşır. Buna karşın, Th2 hücreler, B hücre yanıtının güdümlenmesi için IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılayarak, allerjik olaylarda rol oynar. IFN- γ ve LT, makrofajları etkinleştirir ve IgG2a antikorları için Fc reseptörleri üretimini artırır. Bu reseptörler, IFN- γ 'ya yanıt olarak üretimi artan düzeylerdeki IgG2a antikorlara bağlanırlar ve antikor

bağımlı makrofaj sitotoksitenin artmasına yol açarlar. Yakın bir gelecekte, immünomodülasyonla klinik gidişatın değiştirilmesi ve tedavisinin yapılmasında Th1-Th2 kutuplaşmasının temel belirleyici unsur olması beklenmektedir. Ayrıca, klinik seyrin izlenmesinde laboratuvarlarda bu kutuplaşmanın izlenmesi önemli yararlar sağlayabilir (34-38).

T hücreleri iki ana gruba ayrılır. Bunlar tip 1 ve tip 2 sitokin üreten T hücrelerdir. CD4⁺ yardımcı hücreler ve CD8⁺ sitotoksik hücreler her iki grupta yer alırlar. IFN- γ ve tumor necrosis factor (TNF)- β ; tip 1 sitokin, IL-4 ve IL-5; tip 2 sitokin grubunda yer alırken her iki grupta ise IL-3, TNF- α ve granulocyte colony stimulating factor yer alır (34-37).

Memeli immün sisteminin anti-mikrobiyal yanıtı sağlarken, kendi dokularını koruması immün yanıtın en temel sorunlarından biridir. Çeşitliliği 25 milyona vardığı düşünülen T hücre repertuar özgünlüğü mikroorganizmalara karşı etkin bir koruma sağlarken, otoimmüniteye yol açabilecek bir otoimmün yanıt riskini de taşımaktadır. Timusta gerçekleşen timik negatif seleksiyonun en önemli şartı antijenin timusta bulunma zorunluluğudur. Birçok oto antijenin m-RNA düzeyinde timusta varlığı gösterilmiş olmakla beraber T hücre delesiyonu yapacak düzeyde protein varlığı her zaman gösterilememiştir. Bu konuda ikinci sorun ise çok etkin bir negatif seleksiyonun T hücre repertuarını da daraltıcı niteliğidir. Anti-mikrobiyal yanıtı zayıflatacak bu durum nedeni ile bir miktar otoimmün yanıtın immün sistemin doğal yapısının bir parçası olduğu düşünülmektedir. Bu oto-reaktif hücreler daha sonra 'periferik tolerans' mekanizmaları ile kontrol edilmektedirler (34-38).

Periferik tolerans mekanizması T hücreye özgü ve T hücre dışı mekanizmalar olarak ikiye ayrılırlar. T hücreye özgü mekanizmalar 'tanımama', 'anerji', 'fenotipik sapma' ve 'apoptoz'dur. T hücre dışı tolerans mekanizmaları da iki grupta ele alınmaktadır. Bunlardan biri dentritik hücre kökenli periferik tolerans, diğeri regülatör T hücreleridir (CD4⁺CD25⁺, Tr1, Th3 ve CD8⁺CD28⁺ hücreler) (34-38).

1.1.9.1.3.Doğal Öldürücü Hücreler: Çok sayıda sitoplazmik granül içeren, antijenlerle daha önce duyarlanması gerekmeden uyarılan, böylece çeşitli tümör hücrelerini ve virüslerle enfekte olmuş hücreleri lizise uğratan hücrelerdir. Doğal öldürücü hücrelerin yüzey antijenleri farklıdır. T lenfosit hücre reseptörü ve sIg taşımazlar. Hücre yüzeyinde sIg bulunmaması B lenfositlerinden, rozet

oluşturmamaları T lenfositlerinden, yüzeylere yapışma ve fagositoz özelliklerinden yoksun olması makrofajlardan ayrılan özellikleridir. T lenfosit hücreleri CD3⁺, CD56⁻ ve CD16⁻ iken, NK hücreleri CD3⁻, CD56⁺ ve CD16⁺’dir. Bunlar hedef hücrelere doğrudan saldırarak sitolitik etki yaparlar. Fagositik aktiviteleri olmayan NK hücreleri lizozim gibi mikrobisidal sistemlere sahip değildirler. Doğal öldürücü hücre aktivitesi hayatın erken döneminde zayıftır. Yaşla etkinliği artar ve ileriki yaşlarda yeniden azalır (35-37).

1.1.9.2.Psoriazisin İmmünopatogenezi

Psoriazisin tip 1 sitokin üreten T hücrelerinin sebep olduğu, epidermal hücre proliferasyonunun görüldüğü bir hastalıktır. Ancak, bu hücrelerin nasıl aktive olduğu bilinmemektedir. Endotel hücreleri, fibroblastlar ve mast hücreleri psoriatik deride aktive olup, T hücrelerinin tip 1 sitokin yapımını ve keratinosit proliferasyonunu uyarırlar (36-38).

Deride immun yanıtın oluşması için lenf nodlarında bulunan naive T hücrelerinin (daha önce antijen tarafından uyarılmamış T hücreleri) antijenlerle uyarılması, daha sonra aktive olmuş bu T lenfositlerin antijenin bulunduğu deri sahasına gitmesi gerekmektedir. Bu olay, antijenler tarafından aktive olmuş epidermal Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına giderek naive T hücrelerini aktive etmesiyle başlar. T hücreleri lenf nodlarında aktive olur, burada farklılaşır ve çoğalırlar, daha sonra antijenin bulunduğu deri sahasına göç ederler (3, 32-38).

Naive T hücrelerin antijenik olarak aktive olmasındaki esas nokta; dentritik antijen sunan hücrelerin (Antijen-Presenting Cells-APC) MHC I veya II’leri aracılığı ile antijenleri bağlayarak tanınması ve deriyi drene eden lenf nodlarına afferent lenfatikler yoluyla göç etmesidir. Deri çok sayıda APC içerir. Bunlardan epidermal olanlara Langerhans hücresi, dermal olanlara dermal dentritik hücreler denir. Langerhans hücreleri normalde immatür durumdadırlar ve T hücrelerini aktive etmezlerken yüksek oranda antijen yakalar ve işlerler. Langerhans hücresi antijeni yakaladıktan sonra matürasyon evresi başlar, bu matür hücreler T hücrelerini uyarma özelliğine sahiptirler. Aktive olmuş dentritik APC’ler afferent lenfatikler yoluyla deriyi drene eden lenf nodlarında birikirler. Burada T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşir. Bu aktive olmuş T hücreleri Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (CLA) salınımını indüklerler. Daha sonra aktive olmuş bu T lenfositler uyarıcı

antijenin bulunduğu deri sahasına giderek immün mekanizmalarla antijeni ortadan kaldırmaya çalışırlar (3, 32-38).

APC'lerin naif T hücrelerinin tip 1 ve 2 memory T hücrelerine dönüşümündeki rolü büyüktür. T hücreleri ve APC'ler arasındaki iletişim TCR ve kostimülator reseptörler tarafından sağlanır. APC'ler tarafından üretilen çözünür faktörler T hücrelerinin üreteceği sitokinlerin belirlenmesinde önemli rol oynarlar (37, 38).

İmmün yanıtta olan ihtiyaç ortadan kalktığında düzenleyici mekanizmalar vasıtasıyla bu yanıt ortadan kaldırılır. Bu şekilde gereksiz doku hasarı önlenmiş olur. Ancak, bilinmeyen nedenlerle bu immün yanıt ortadan kaldırılamazsa psoriaziste de görülen kronik inflamasyon ortaya çıkar. Kontrol edilemeyen bu immün yanıtta T hücrelerinin antijen stimülasyonu olmadan proliferasyon olabilmelerinin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyon dokulardan salınan bazı faktörler herhangi bir uyarı olmaksızın T hücrelerinin proliferasyonuna neden olabilmektedir. Psoriazisli deride T hücrelerinin lokal olarak çoğaldıkları gösterilmiştir. Kronik inflamasyonu artıran diğer bir durum da lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücrelerinin kendilerinin de bu inflamasyonu tetiklemeleridir (38, 39).

IL-12, dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir; naif T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN- γ salgılanmasını stimüle eder. Ayrıca, nötrofiller ve keratinositler de IL-12 üretebilmektedirler (38-40).

Deride bariyer görevi gören keratinositlerin tip1 ve 2 sitokin yapımında da görev aldıkları düşünülmektedir. Psoriatik lezyonlarda tip 1 sitokin üreten T hücrelerinin keratinositler tarafından stimüle edilebilmeleri, psoriatik derideki kronik inflamasyonu bir ölçüde açıklayabilmektedir. Keratinositler aynı zamanda IL-12 ve IL-23'ü üretebilmekte ve psoriatik deride bu üretim daha da fazla artmaktadır. Bu nedenle, keratinositlerin tip 1 T hücrelerinin aktivasyonunda da rol alarak psoriazisin immünopatogenezinde sorumluluklarının olabileceği düşünülmektedir (37-41).

IL-15'in keratinositler tarafında üretildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların keratinositlerin apoptozunu inhibe ettiği ve böylece epidermal kalınlaşmanın meydana geldiği tahmin edilmektedir (40-42).

Psoriazisteki inflamasyondan sorumlu olduğu bilinen T hücrelerinin devamlılığını sağlayan bir diğer sitokin de IL-18'dir ve keratinositler tarafından üretilmektedirler (40-43).

Psoriazisli hastalarda hücre proliferasyonu artmıştır. Psoriatik lezyonlardaki keratinosit proliferasyonunda rolü olan bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar; transforme edici büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I'dür. Bunların yanı sıra lezyonlu deriden salınan IL-6 da keratinositlerin proliferasyonunu hızlandırır. IFN- γ , normal keratinositlerin proliferasyonunu yavaşlatırken lezyonlu deride tam tersi etki yapar (40-44).

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozda, yaygın eritem ve steril püstüllerin T hücreleri tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bu durum IL-8 ve T lenfositlerin lezyonlu deride nötrofilleri yönlendirdiğini göstermektedir (43-45).

Başlangıçta T hücre ve APC etkileşimi lenf nodlarında olurken, takip eden etkileşimler deride psoriatik lezyonlarda olur. Aktifleşmiş T hücreleri, INF- γ ve TNF- α gibi sitokinleri salarlar. Epidermal, vasküler ve sinoviyal alanda hücrelerin sekonder proliferasyonunu artırır (44, 46).

T hücre aktivasyonundan sonra; IL-12 veya IFN- γ uyarısıyla CD4⁺ T hücreleri Th1 fenotipine, CD8⁺ T hücreleri ise Tc1 fenotipine farklılaşırlar. Bunlar da TNF- α , IL-2 ve IFN- γ salınımını artırır. Bu durum hücrel immünite ve psoriazisle ilgilidir (44, 45, 47).

IL-12, IFN- γ ve TNF- α Th1 sitokinleridir ve psoriatik deride daha fazla bulunurlar. Hem CD4⁺ hemde CD8⁺ Thücreleri tarafından üretilen IFN- γ , psoriaziste temel sitokin olarak düşünülür. Dentritik hücreler ve keratinositler bazı sitokin ve kemokinleri üretebilme özelliğine sahiptirler. IFN- γ ve TNF- α ; IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve büyüme faktörlerinin keratinositler tarafından üretimini başlatırlar. IL-12 ve IL-18 sinerjistik etki göstererek dentritik hücrelerden IFN- γ üretimini stimüle ederler. IL-17, aktif CD4⁺ T hücreleri tarafından üretilir. IL-17 de IFN- γ ile sinerjistik etki göstererek keratinositler tarafından IL-6 ve IL-8 üretimini artırır. Böylece deriye T hücre geçişi artmış olur. IFN- γ ve IL-15 keratinositlerin apoptozuna engel olurken TGF- α , IFN- γ ve IL-20 keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olurlar (39, 46-49).

1.1.10.TEDAVİ

Psoriazisin etiyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için etkin ve küratif bir tedavisi de mümkün değildir. Psoriaziste uygulanacak tedavi yöntemi seçilirken hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik şekli, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi, yaşadığı yer ve mesleği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığı tetikleyen ve hatta mevcut lezyonların alevlenmesine neden olabilen psikosomatik faktörlerin ortadan kaldırılması için psikiyatrik yardım gerekebilir. Eğer hastalığı tetiklediği düşünülen bir enfeksiyon varsa (özellikle boğaz enfeksiyonu) mutlaka tedavi edilmelidir. Psoriazisi tetikleyen ilaçların kullanım öyküsü varsa mutlaka bu ilaçlar kesilmeli veya başka bir gruba geçilmelidir. Tedavideki amaç en kısa sürede en etkin cevap ve en uzun remisyon süresini sağlamaktır. Mutlaka hastalara hastalıkları hakkında bilgi verilmeli ve her hasta için seçilen tedavi en uygun ve tolere edilebilir olmalıdır (1-8, 23).

1.1.10.1.Psoriazisin Topikal Tedavisi

Psoriaziste uygulanacak tedavi hastalığın şiddetine göre belirlenir. Eğer hastalık hafif veya orta şiddette ise topikal tedavi yöntemleri tercih edilir. Topikal olarak kullanılan ilaçlar arasında kortikosteroidler, kalsipotriol, tazaroten, kömür katranı, antralin ve keratolitiklerdir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildikleri gibi çeşitli sistemik, fototerapötik veya kendi aralarında kombine şekilde kullanılabilirler (2, 23, 50).

1.1.10.2.Kortikosteroidler

Psoriazisin tedavisinde en sık kullanılan ajandır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresif etkileri vardır ve kaşıntılı lezyonlarda bilhassa tercih edilmelidir. Dermal ödem ve kapiller dilatasyonu inhibe eder, inflamatuvar hücreleri uzaklaştırır. Vazokonstriksiyon oluşturma özelliklerine göre 4 gruba ayrılırlar. Psoriaziste en çok potent ve süper potent olanlar kullanılır. Topikal kullanılan kortikosteroidlerin pomad, losyon, krem, yağlı krem, sprey ve jel formları vardır. Bunların oklüzyon şeklinde uygulanmaları hem etkilerini hemde yan etkilerini artırır. Kortikosteroidlerin yan etkilerinden özellikle taşiflaksi ve rebound riskinden dolayı geniş yüzey alanlara kullanımları sınırlıdır. Özellikle çocuklarda daha sık karşılaşılan hipotalamik-pituiter-adrenal aksıta baskılanma olabileceği unutulmamalıdır. Topikal uygulanan kortikosteroidlerin daha çok lokal yan etkileri

görülmektedir. Bunlar; dermo-epidermal atrofi ve bunun sonucu olarak ince, parlak, fragil görünümlü deri oluşur. Dermal atrofi sonucu purpura ve strialar gelişebilir. Bunlara ilave olarak telenjiektaziler, eritem, püstül, hipertrikoz ve hipopigmentasyonda görülebilir. Kortikosteroidler topikal antralin, kalsipotriol, tazaroten ve asitretin ile kombine edilebilir. Yapılan çalışmalar kortikosterod ile UV tedavi kombinasyonunun çok etkili olmadığını göstermiştir (2, 51-53).

1.1.10.3.Kalsipotriol

Vitamin D analogudur ve kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajandır. Keratinositlere karşı antiproliferatif etkisinin yanısıra hücre farklılaşmasını da uyandır. Lenfosit ve keratinositlerin sitokin üretimini inhibe eder (54). Yapılan çalışmalarda kalsipotriolün IL-10'un üretimini artırdığı, IL-8'in ise üretimini azalttığı gösterilmiştir. Vücut yüzeyinin %40'undan azının tutulduğu plak tip psoriazisin tedavisinde kullanılır. Belirgin iyileşme görülebilmesi için en az 6 hafta kullanılmalıdır. Sentetik vitamin D analoglarının vücuttaki kalsiyumu artırıcı özellikleri çok azdır. Ancak, yapılan çalışmalarda aşırı miktarda kalsipotriolün kullanımında hiperkalsemi geliştiği gösterilmiştir. Erişkinlerde haftada 100 gramdan fazla, çocuklarda ise haftada 45 gramdan fazla kullanılmamalıdır. Gebelik ve laktasyon dönemindeki hastaların yanısıra hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezliği olanlarda da kullanılmamalıdır (54-56).

Kalsipotriol; kortikosteroid, PUVA, asitretin, siklosporin ve metotreksat gibi ilaçlarla kombine edilebilir. Kalsipotriolün en önemli yan etkisi %20 hastada görülen iritan kontakt dermatittir ve bu yan etki nedeniyle %5 hastada tedavinin sonlandırılması gerekebilir (51, 53, 54).

1.1.10.4.Tazaroten

Asetilenik retinoid molekülü olan tazaroten, epidermal proliferasyonu inhibe ederken farklılaşmayı düzenler ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Vücut yüzeyinin %10'dan daha azının tutulduğu hastalarda kullanılır. Akşamları ve günde bir kez uygulanır. En sık görülen ve en önemli yan etkisi irritasyondur. Tazarotenin kortikosteroidlerle kombinasyonu etkinliğini artırırken yan etkisini azaltır. Tazaroten UVB ile de kombine kullanılabilir. Fleksural bölgeler, yüz, stabil olmayan psoriazis, hamileler ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (54-57).

1.1.10.5.Antralin

Etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte okside olarak serbest radikal oluşturduğu ve bu serbest radikallerin de DNA sentezini inhibe ettiği sanılmaktadır. Bu antimitotik etkisinin yanısıra antiinflamatuvar etkisinin de olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Önemli yan etkisi irritasyon ve giysileri boyamadır. Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine uygulanmamalıdır. Eritrodermik ve püstüler psoriaziste kontrendikedir. Antralin; UVB, katran, PUVA ve siklosporin ile kombine edilebilir (2, 51, 53, 54).

1.1.10.6.Kömür katranı

Antiproliferatif ve antipruritik etkilidir. Ancak elbiseleri boyaması ve kötü kokusundan dolayı günümüzde fazla kullanılmamaktadır. Çok irritan bir madde değildir. Yüz ve genitale de kullanılabilir. Özellikle saçlı deri psoriazisinde şampuanlar içinde karışım şeklinde kullanılır. En sık karşılaşılan yan etkisi follikülittir. Hamile ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir. UVB ile kombine edilebilir (51-56).

1.1.10.7.Keratolitikler

Eğer psoriazis plaklarında kalın skuamlar varsa verilecek topikal tedavinin etkinliğini artırmak için keratolitikler kullanılmalıdır. Bu amaçla yıllardır en sık kullanılan ajan salisilik asittir. En çok %2-6 oranlarında kullanılır. Oklüzyon tedavisi ilacın etkinliğini artırır. Palmoplantar bölgede skuamlar daha kalın olabileceği için bu bölgeye uygulanan keratolitiklerin konsantrasyonu %15'e kadar artırılabilir. Kortikosteroidlerle keratolitiklerin birleştirilmiş halde uygulanmasının her iki ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (51-54).

1.1.10.8.Nemlendiriciler

Tedavi aralarında lezyonların nemlendirilmesi kuruluğu önler, böylece köbnerizasyona engel olarak repleplara da engel olmuş olur. Mineral yağlar, parafin ile su içinde yağ emülsiyonları, %10'luk üre bu amaçla kullanılmaktadır (54-56).

1.1.10.9.Topikal Antimetabolitler

Az sayıda ve sınırlı lezyonu olan hastalarda 5-florourasil kullanılabilir. Haftada 1 kez ve toplam 2-3 kür uygulanabilir. Uygulama yerinde irritasyonun yanısıra asıl kullanımını sınırlayan durum absorbe olabilmesidir ve buna bağlı

gelişen sistemik yan etkilerdir. Psoriaziste en sık kullanım alanı tırnak psoriazisedir ve ilacın krem formu kullanılır (51-56).

1.1.10.10.Topikal Makrolid İmmunsupresörler

T hücre aktivasyonunu ve sitokin yapımını; kalsinörünü inhibe ederek bloke ederler. Kortikosteroidlerin sebep olduğu yan etkilere, özellikle atrofiye sebep olmamaları nedeniyle kullanımlarını daha cazip hale getirmektedir. Yapılan çalışmalar bu grup içerisindeki takrolimus ve pimekrolimusun psoriazisin tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (51-56).

1.1.10.11.Psoriazisin Sistemik Tedavisi

Orta ve şiddetli tutulumu olan psoriazis hastalarında sistemik tedavi kullanılır. Bunlar arasında en çok psoriatik artrit, eritrodermik psoriazis ve püstüler psoriazis yer almaktadır. Tedavide kullanılacak ilaçlar hızlı tedavi edici, relapsları önleyen, güvenilir, ilaç-ilaç etkileşimi olmayan, kullanımı rahat ve alımı kolay olmalıdır (58-64).

1.1.10.12.Metotreksat

Psoriazisin şiddetli formlarında kullanılan en etkili ilaçlardan biridir. Etkisini dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek gösterir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, immün-süprese hastalarda, gebelerde, emzirme döneminde karaciğer hastalığı olanlarda ve alkoliklerde kullanımı kontrendikedir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olanlarda kümülatif metotreksat dozu 1-1,5 gr olduğunda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı öyküsü varsa tedavi öncesi biyopsisi yapılır ve tedavinin 2-4. ayında, daha sonra da kümülatif doz 1.5gr-3gr-4gr'a ulaştığında biyopsi tekrarlanır. Metotreksatın mukozal ülserasyon, stomatit, bulantı, makrositer anemi, pulmoner toksisite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkilerden bulantı ve makrositer aneminin önlenmesinde oral olarak alınan 1-5 mg folik asit etkilidir (54-60).

1.1.10.13.Retinoidler

Vitamin A derivesidirler. Özellikle püstüler psoriazis ve eritrodermik psoriazisin tedavisinde tek başına ya da PUVA veya UVB ile kombine kullanıldığında oldukça etkilidirler. En sık karşılaşılan yan etkileri; keilitis, konjonktivit, deri kuruluğu, saç kaybı, serum lipitlerinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme ve osteoporozdur (2, 23, 55-59).

1.1.10.14.Siklosporin

İmmunsupressif etkilidir ve bu etkisini T hücreleri üzerinden gösterir. Nefrotoksik olması kullanımını sınırlamakla birlikte, kısa sürede hızlı cevap alınması ve psoriazisin hemen tüm formlarında etkili olması kullanımını cazip hale getirmektedir. Siklosporinin sık karşılaşılan diğer yan etkileri; hipertansiyon, hipomagnezemi, hiperkalemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi ve uzun süre kullanımlarda malignite riskinin artmasıdır (2, 23, 61, 62).

1.1.10.15.Mikofenolat Mofetil

Mikofenolik asit içermektedir. Antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilidir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite riskinin artmasıdır. Özellikle gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için günlük doz 2 veya 4'e bölünerek kullanılabilir (59-63).

1.1.10.16.Fototerapi

Vücudun %20'sinden fazlasının tutulduğu şiddetli psoriazisli hastalarda tercih edilebilir. Fototerapide en çok UVB, PUVA (psoralen+UVB) ve dar band UVB (311-313 nm) kullanılmaktadır (54-58).

1.1.10.17.Biyolojik Tedavi Ajanları

Psoriazisin tedavisinde kullanılan dört adet biyolojik tedavi ajanı bulunmaktadır. Etanersept ve infliximab; TNF- α 'yı inhibe ederek, efaluzimab ve alefacept; T hücrelerinin aktivasyonunu ve reaktivasyonunu bloke ederek etki göstermektedirler (55, 56, 58, 64, 65).

2.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Mart 2006 - Mart 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran plak psoriazisli erişkin 20 hasta dahil edildi. Çalışma için yerel etik komiteden 2005-2006/366 sayılı onay alındı.

Öncelikle, çalışmaya alınan hastalardan kan alabilmek ve çıkacak sonuçları yayınlatabilmek konusunda yazılı belge ile izin alındı. Çalışma öncesi ve sonrası hastaların klinik semptom ve bulguları değerlendirildi ve genel sağlık kontrolleri yapılarak çalışma formlarına kaydedildi. Daha sonra kan ve doku örnekleri alınarak analizler yapıldı.

2.1.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Plak psoriazis olması
- Son üç ay içinde sistemik, son bir ayda topikal herhangi bir tedavi almamış olması
- Vücut yüzeyinin %20'undan azında tutulum olması
- Çalışmaya katılmayı kabul ederek "Hasta Onay Formu"nun imzalanmış olması

2.2.Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Gebe veya emziren kadınlar
- 18 Yaşından küçükler
- Kontrollere gelemeyecek olanlar
- Psoriazisin seyrini etkileyebilecek başka hastalığı olanlar

2.3.Çalışma Planı ve Tedavi Şekli

Tedaviye başlanmadan ve biyopsi alınmadan önce her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede psoriazisin olup olmadığı, daha önce tedavi alıp almadığı sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların sistemik sorgulaması ve sistemik muayenesi ile dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorlama yöntemi kullanılarak belirlendi (Tablo 1) (66, 67).

Tablo 1. PASI Skoru Hesaplanması

Baş	0,1 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Gövde	0,3 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Üst ekstremiteler	0,2 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Alt ekstremiteler	0,4 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)

Etkilenen yüzey alanı:

0: Lezyon yok

1: <%10

2: %10-30

3: %30-50

4: %50-70

5: %70-90

6: %90-100

Hastaların tedavi öncesinde fotoğrafları çekilerek lezyonlu deriden ve buraya komşu sağlam deriden iki adet 4 mm'lik punch biyopsi alındı. Biyopsi örnekleri kayıt altına alınırken; lezyonlu bölgeden alınan örnekler 'a', sağlam deriden alınan örnek 'b' olarak belirtildi. İmmün yanıtların ölçülmesi için hastalardan 5 ml kan alındı. Hastalara topikal olarak uygulanmak üzere keratolitik (Salisilik asit %5-10, urea %10) ve nemlendiricilerin (urea %4) yanı sıra, sabah betametason dipropionat pomad ve akşam kalsipotriol %0.05 pomad verildi. Hastalara betametason dipropionat ve kalsipotriol tedavisini her beş günlük uygulamalarının ardından iki

gün ara vermeleri, ara verilen dönemlerde de nemlendiricilerle devam etmeleri önerildi. Bu tedaviye hastaların lezyonları iyileşinceye kadar devam edildi. Ayda bir kez kontrole çağrılan hastaların lezyonlarındaki iyileşme PASI skorunda %75 ve/veya daha fazla gerileme olarak kabul edildi. İyileşen hastaların lezyonlarının tekrar fotoğrafları çekilerek, daha önce lezyonlu deriden yapılan biyopsi yeri komşuluğundan ikinci kez 4 mm'lik punch biyopsi alındı. Tedaviden sonra alınan deri örnekleride 'c' olarak kayıt edildi. Tedaviden sonra deri biyopsisiyle eş zamanlı olarak immün yanıtların ölçülmesi için hastalardan tekrar 5 ml kan alındı.

2.4.İmmün Yanıtın Ölçümü İçin Kullanılan Yöntemler

İmmün yanıtın ölçümü için immünohistokimyasal değerlendirme, flow-cytometri ile T hücre subgrupları ve sitokin düzeyleri ölçümü yapıldı.

2.4.1.İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal boyama için aşağıdaki işlem basamakları takip edildi.

1. Parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler elde edildi.
2. Bu kesitler deparafinize ve rehidrate edildi.
3. Endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için %3 hidrojen peroksitte 5 dakika tutuldu.
4. Distile suda yıkandı.
5. Antijen yeniden kazanmak için sitrat buffer solusyonunda (pH= 6) (650 mw mikrodalga)'da 5×3 dakika bekletildi.
6. Triss buffer solusyon (TBS)'unda 5 dakika tutuldu.
7. Primer antikor (CD4⁺, CD8⁺ ve CD25⁺) 37°C'de nemli ortamda uygulanarak 30 dakika bekletildi.
8. TBS'u ile yıkandı.
9. Biotin ile işaretlenmiş sekonder antikor 15 dakika uygulandı.
10. TBS'u ile yıkandı.
11. AEC kromojende 15 dakika bekletildi.
12. Zemin zıt boyası olarak Mayers hematoksilen kullanıldı.
13. Özel kapatma maddesi ile kapatılarak mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

İmmünohistokimya ile boyanan preparatların değerlendirilmesi, boyamanın şiddeti ve yoğunluğuna göre aşağıdaki skorlama kullanılarak yapılmıştır.

Skor 0: Yok

Skor 1: Hafif boyama

Skor 2: Orta boyama

Skor 3: Şiddetli boyama

2.4.2.Flow-cytometri

T hücre subgrupları (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, CD5⁺CD19⁺, CD5⁺, CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺ CD26⁺ ve CD4⁺CD30⁺) ölçümü için 2 ml periferik kan EDTA'lı tüplere aktarıldı ve bir saat içerisinde uygun antikorlarla işaretlenerek Beckman Coulter EPICS XL-MCL cihazında (Beckman Coulter, USA) çalışıldı. Bu amaçla üç renkli floresanla (FITC, PcP veya PE) işaretli monoklonal antikorlar kullanıldı. EDTA'lı tüp içerisindeki hücre süspansiyonu örneğinden, her tüp için uygun gate içerisinde 5000 hücre sayılarak analizleri yapıldı. Her bir monoklonal antikorla reaksiyon veren lenfositler, floresan özelliklerine göre ayrılıp sayıları yüzde olarak rapor edildi.

2.4.3.Sitokin Düzeyleri Ölçümü

Her hastadan alınan kanın 3 ml'si 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edilerek serumları ayrıldı ve -80 °C'de (New Brunswick Scientific, U-57085, USA) çalışılana kadar saklandı. Tüm hastaların serumları toplandıktan sonra, Triturus Diagnostic-Grifols, S.A. (Barcelona-Espana) cihazında Human Biosource (TGF- β , IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-4) kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile sitokin düzeyleri çalışıldı ve sonuçlar pg/ml birimi ile ifade edildi.

Sitokin ve flow-cytometrik ölçümler hastanemiz İmmünoloji Laboratuvarı'nda, immünohistokimyasal çalışma ise hastanemiz Patoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

2.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 10.0 paket programı (SPSS Inc. software, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Flow-cytometrik ölçüme göre periferik kan lenfosit subgrup yüzde oranlarının, hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum sitokin düzeyleri ile dokuda CD4⁺, CD8⁺ ve CD25⁺ lenfosit değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Ki kare testi uygulandı.

3.BULGULAR

Çalışmaya vücudunun yaklaşık %20'sinden az tutulumu olan toplam 20 plak psoriazisli hasta alındı. Hastaların 10'u erkek, 10'u kadındı. Hastaların yaşları 18-58 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 37 ± 12 yıldır. Hastalık süreleri 1 yıl ile 20 yıl arasında değişmekteydi. Dört hastanın soygeçmişinde psoriazis öyküsü vardı. Hastalarda en çok kaşıntı şikayeti mevcuttu ve bu şikayet 14 hastada bulunmaktaydı. Hastalara ait özellikler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Aile hikâyesi	Kaşıntı şikayeti
1.	45	E	Yok	Var
2.	20	E	Var	Var
3.	58	K	Yok	Var
4.	35	E	Yok	Yok
5.	18	K	Yok	Var
6.	54	E	Yok	Var
7.	36	E	Yok	Yok
8.	30	K	Var	Var
9.	35	K	Var	Var
10.	28	E	Yok	Var
11.	40	E	Var	Var
12.	30	K	Yok	Var
13.	46	E	Yok	Var
14.	29	K	Yok	Yok
15.	35	E	Var	Yok
16.	26	K	Var	Var
17.	48	K	Yok	Var
18.	43	K	Yok	Var
19.	54	K	Yok	Yok
20.	36	E	Yok	Yok

Hastalara tedavi başlandıktan sonra PASI'daki %75 ve üzeri iyileşme 4 hastada da 4 haftada, 9 hastada 8 haftada ve 7 hastada 12 haftada görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında PASI değerleri ve iyileşme süreleri

Hasta No	Tedavi Öncesi PASI	Tedavi Sonrası PASI	Tedavi Sonrası PASI'daki İyileşme (%)	İyileşme Süresi
1	6.9	1.5	78.26	8 hafta
2	7.4	1.3	82.43	12 hafta
3	7	1.4	80	8 hafta
4	8.2	2	75.60	12 hafta
5	6.3	1.2	80.95	8 hafta
6	5.1	0.5	90.19	12 hafta
7	5	1.2	76	12 hafta
8	4	0.6	85	8 hafta
9	3.5	0.5	85.71	4 hafta
10	7.2	1.2	83.33	12 hafta
11	6.2	1.4	77.41	8 hafta
12	3	0.5	83.33	8 hafta
13	3.6	0.8	77.77	8 hafta
14	5.4	1.1	79.62	4 hafta
15	5.4	1.2	77.77	4 hafta
16	4.8	1.2	75.0	8 hafta
17	5.2	1.0	80.76	12 hafta
18	4.4	0.8	81.81	4 hafta
19	4.8	1.2	75.0	12 hafta
20	5.8	1.2	79.31	8 hafta



Şekil-1. 1. Hastanın Tedaviden Önce Dirseğindeki Lezyonun Klinik Görünümü



Şekil-2. 1. Hastanın Tedaviden Sonra Dirseğindeki Lezyonun Klinik Görünümü



Şekil-3. 5. Hastanın Tedaviden Önce Sırtındaki Lezyonun Klinik Görünümü



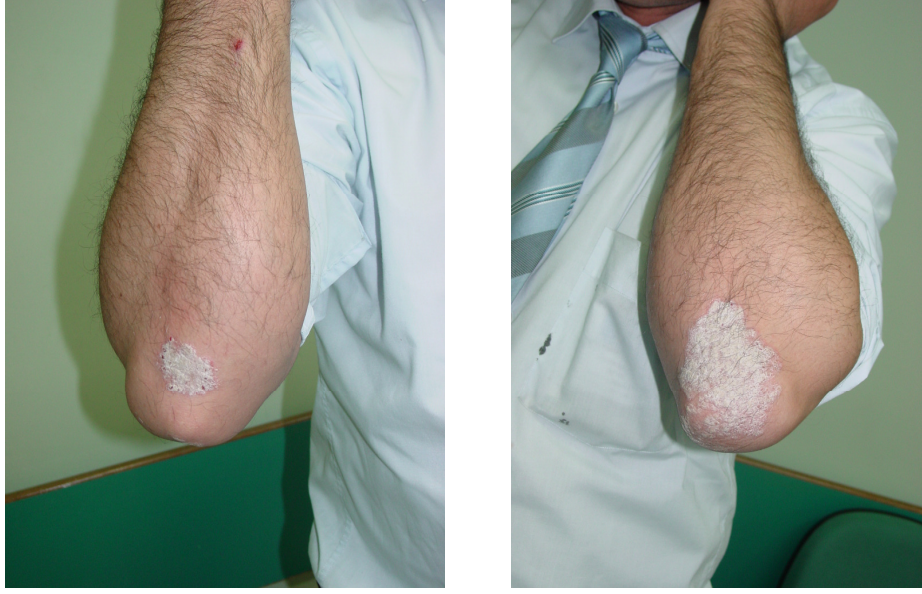
Şekil-4. 5. Hstanın Tedaviden Sonra Sırtındaki Lezyonun Klinik Görünümü



Şekil-5. 11. Hastanın Tedaviden Önce Dizindeki Lezyonun Klinik Görünümü



Şekil-6. 11. Hastanın Tedaviden Sonra Dizindeki Lezyonun Klinik Görünümü



Şekil-7. 15. Hastanın Tedaviden Önce Kolundaki Lezyonlarının Klinik Görünümü



Şekil-8. 15. Hastanın Tedaviden Sonra Kolundaki Lezyonlarının Klinik Görünümü

3.1.Yapılan Ölçümler:

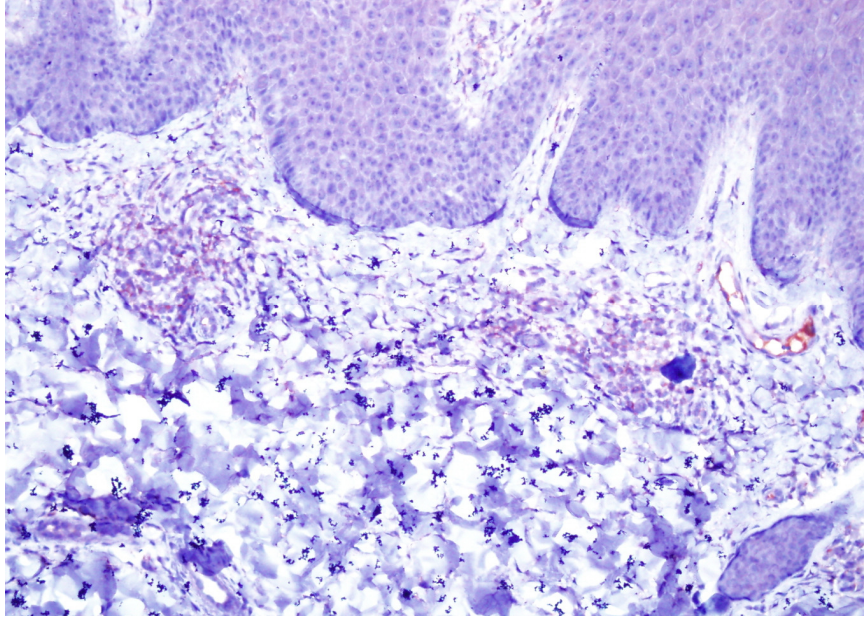
3.1.1.Doku Lenfosit Subgruplarının İmmünohistokimyasal Ölçüm

Sonuçları:

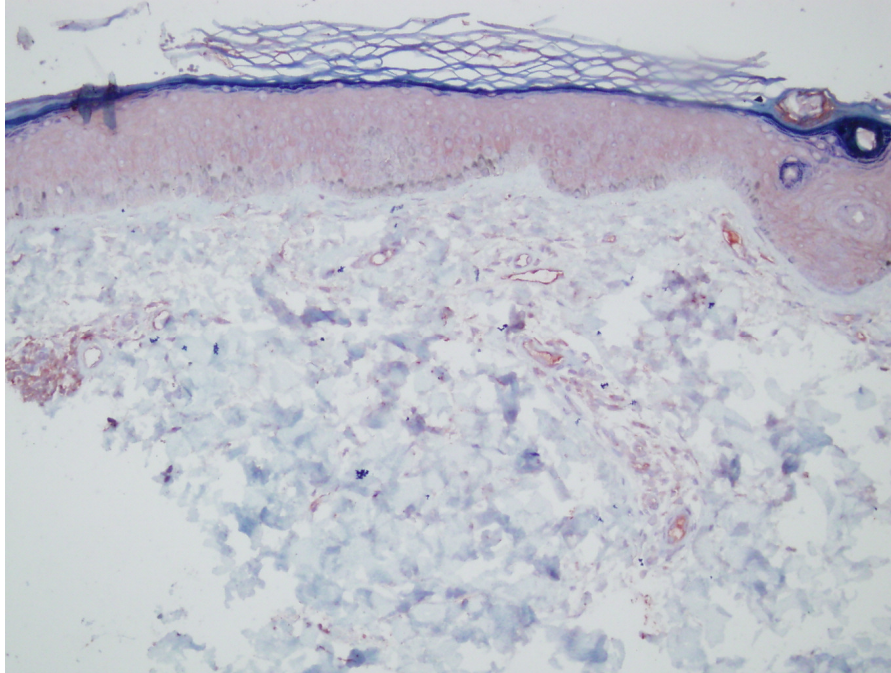
CD4+ lenfositlerinin tedavi öncesi lezyonlu dokudaki yoğunluğu, tedavi öncesi sağlam doku ve tedavi sonrası lezyonlu dokuya göre anlamlı bir şekilde yüksekti ($P<0.000$). Tedavi öncesi sağlam dokudaki CD4⁺ lenfosit yoğunluğu, tedavi öncesi sağlam dokudan anlamlı bir şekilde düşüktü ($P<0.000$). Tedavi sonrası lezyonlu dokuda CD4⁺ lenfosit yoğunluğunun anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($P<0.006$) (Tablo 4).

Tablo 4. Dokuda CD4⁺ Lenfosit Değerleri

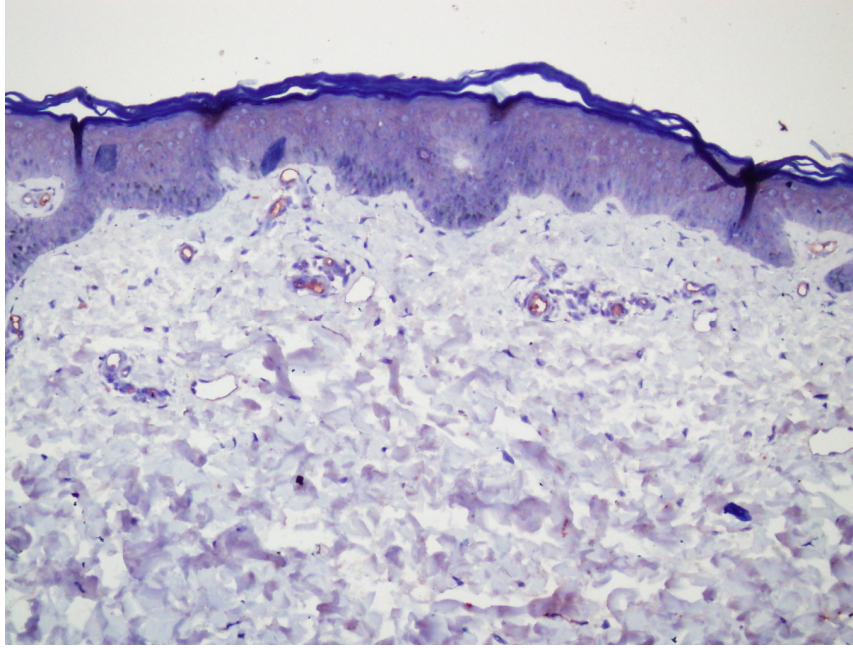
	Doku Örneklerindeki Lenfosit Yoğunluğu										X ² p
	Skor 0		Skor 1		Skor 2		Skor 3		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tedavi öncesi lezyonlu doku	3	15	1	5	7	35	9	45	20	100	0.000
Tedavi öncesi sağlam doku	12	60	6	30	2	10	0	0	20	100	0.000
Tedavi sonrası lezyonlu doku	6	30	9	45	2	10	3	15	20	100	0.006



Şekil-9. Tedavi Öncesi Lezyonlu Deri Örneğindeki CD4⁺ Lenfositler (İmmünperoksidaz, × 200)



Şekil-10. Tedavi Öncesi Lezyonsuz Deri Örneğinde CD4⁺ Lenfositler (İmmünperoksidaz, × 100)

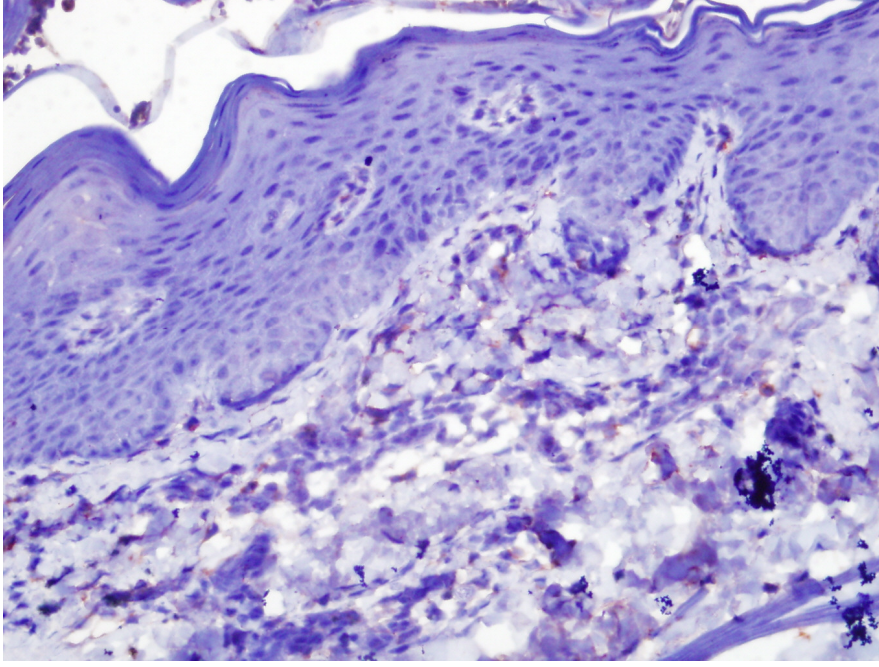


Şekil-11. Tedaviden Sonra Lezyonlu Deri Örneğinde CD4⁺ Lenfositler (İmmünperoksidaz, × 100)

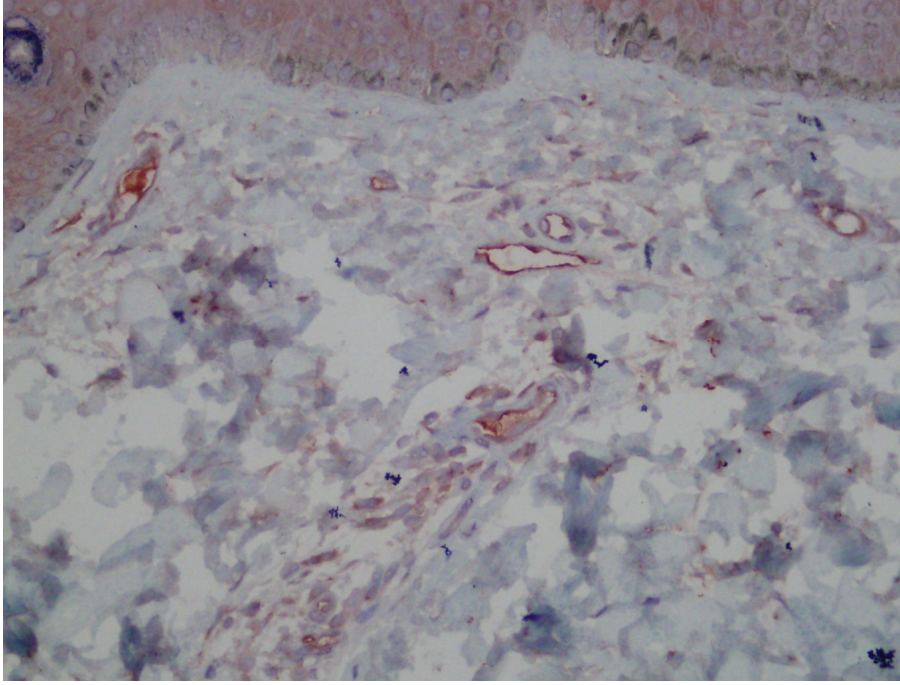
CD8⁺ lenfositlerinin yoğunluğu tedavi öncesi lezyonlu dokudaki yoğunluğu tedavi sonrasına göre anlamlı bir şekilde yüksek iken ($P<0.03$); tedavi öncesi sağlam dokudaki CD8⁺ lenfosit yoğunluğu da anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ($P<0.02$). Ancak, tedavi sonrası lezyonlu derideki CD8⁺ lenfosit oranında tedavi öncesine göre azalma tespit edilmekle birlikte bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Dokuda CD8⁺ Lenfosit Değerleri

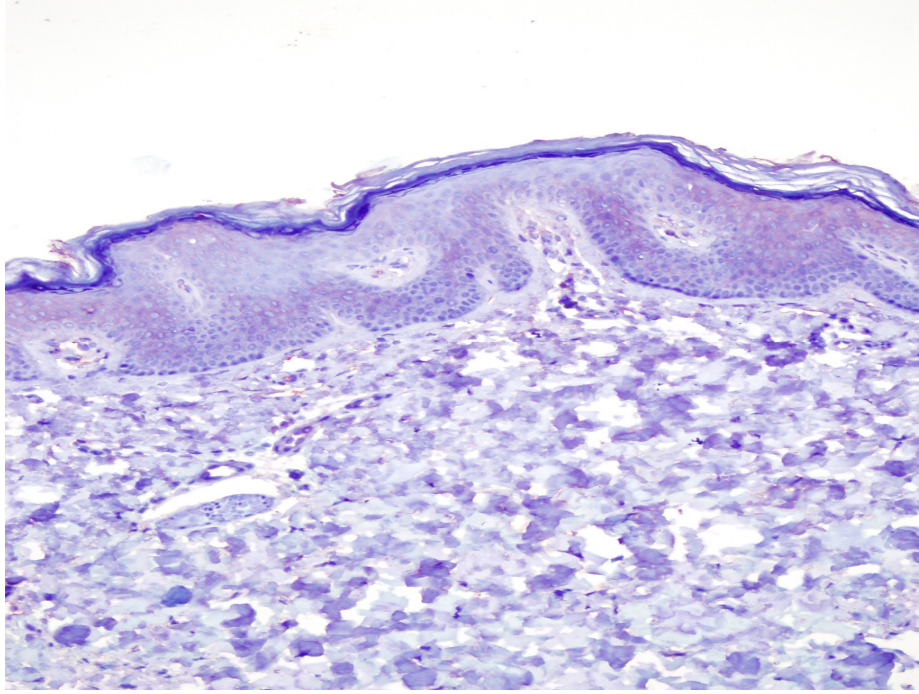
	Doku Örneklerindeki Lenfosit Yoğunluğu										X ² P
	Skor 0		Skor 1		Skor 2		Skor 3		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tedavi öncesi lezyonlu doku	6	30	8	40	5	25	1	5	20	100	0.03
Tedavi öncesi sağlam doku	16	80	3	15	1	5	0	0	20	100	0.02
Tedavi sonrası lezyonlu doku	11	55	3	15	6	30	0	0	20	100	0.26



Şekil-12. Tedavi Öncesi Lezyonlu Deri Örneğinde CD8⁺ Lenfositler
(İmmünperoksidaz, × 200)



Şekil-13. Tedavi Öncesi Sağlam Deri Örneğinde CD8⁺ Lenfositler
(İmmünperoksidaz, × 2)

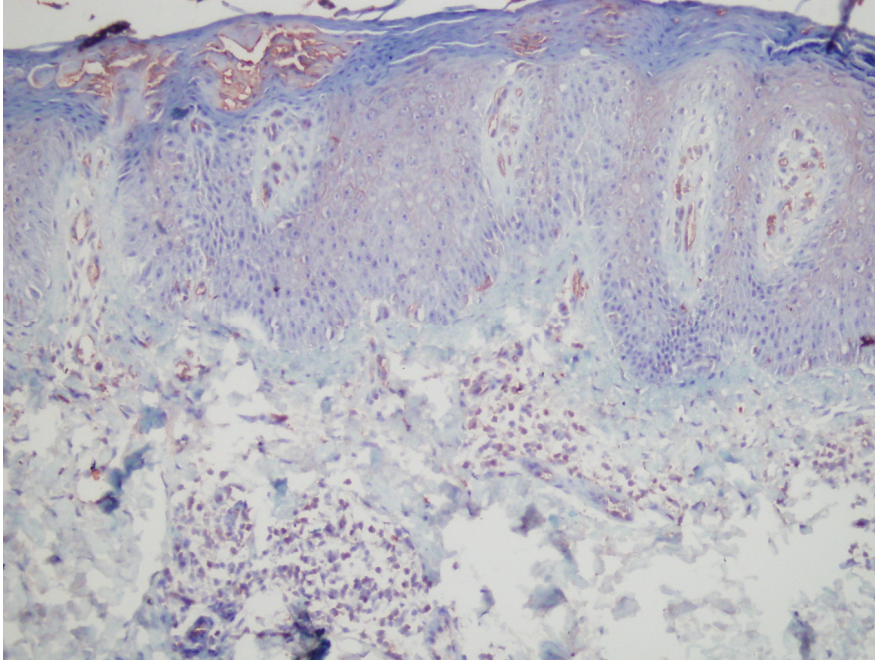


Şekil-14. Tedavi Sonrası Lezyonlu Deri Örneğinde CD8⁺ Lenfositler
(İmmünperoksidaz, × 100)

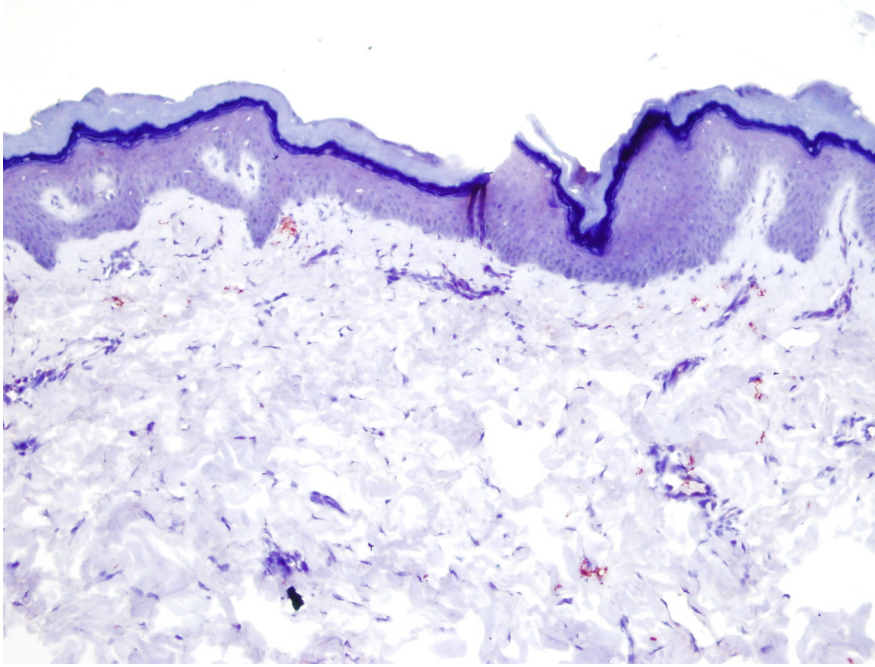
CD25⁺ lenfositlerin yoğunluğu tedavi sonrasına göre, tedavi öncesi lezyonlu dokuda anlamlı bir şekilde yüksek iken ($P<0.008$), tedavi öncesi sağlam dokuda ise anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ($P<0.004$). Tedaviden sonra CD25⁺ lenfositlerinin lezyonlu derideki yoğunluğunun azaldığı ancak, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Dokuda CD25⁺ Lenfosit Değerleri

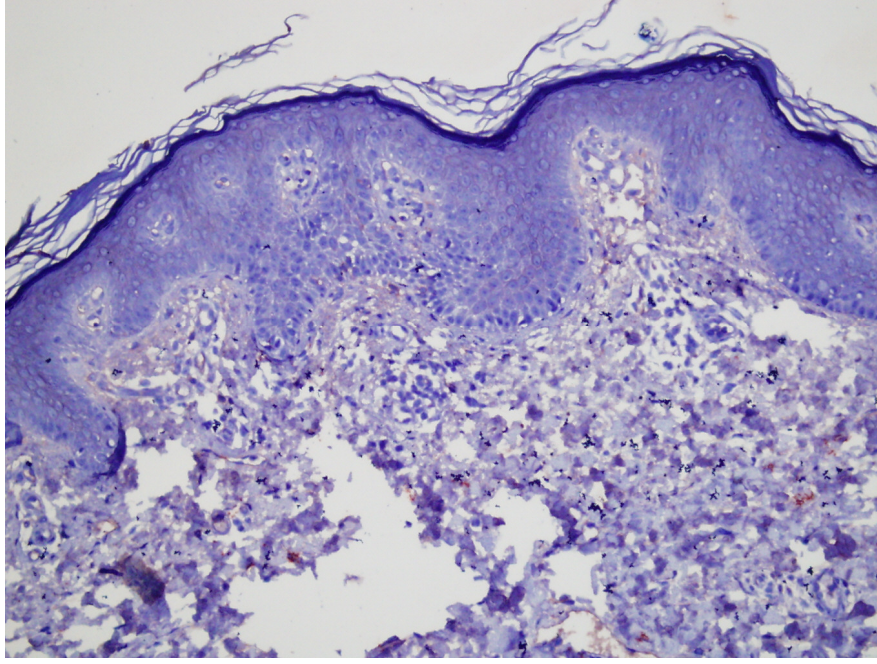
	Doku Örneklerindeki Lenfosit Yoğunluğu										X ² p
	Skor 0		Skor 1		Skor 2		Skor 3		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tedavi öncesi lezyonlu doku	3	15	11	55	4	20	2	10	20	100	0.008
Tedavi öncesi sağlam doku	16	80	3	15	1	5	0	0	20	100	0.004
Tedavi sonrası lezyonlu doku	9	45	7	35	3	15	1	5	20	100	0.10



Şekil-15. Tedavi Öncesi Lezyonlu Deri Örneğinde CD25⁺ Lenfositler (İmmünperoksidaz, × 200)



Şekil-16. Tedavi Öncesi Sağlam Deri Örneğinde CD25⁺ Lenfositler (İmmünperoksidaz, × 100)



Şekil-17. Tedavi Sonrası Lezyonlu Deri Örneğindeki CD25⁺ Lenfositler (İmmünperoksidaz, × 100)

3.1.2.Flow-cytometrik Ölçüm (Lenfosit subgrupları) Sonuçları:

CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, CD5⁺CD19⁺, CD5⁺, CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, ve CD4⁺CD30⁺ lenfosit oranlarında tedavi öncesiyle sonrası arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 7).

CD4⁺ ve CD4⁺CD26⁺ lenfosit oranlarında ise tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma görüldü (sırasıyla P<0.01 ve P<0.01) (Tablo 7).

Tablo 7. Flow-cytometrik Ölçüme Göre Periferik Kan Lenfosit Subgrup Yüzde Oranları

Lenfosit subgrupları (%)	Tedavi Öncesi n=20	Tedavi Sonrası n=20	p
CD3 ⁺	67.75±1.40	65.83±1.90	0.10
CD4 ⁺	43.10±1.31	41.77±1.48	0.01
CD8 ⁺	25.65±1.64	25.31±1.36	0.18
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2.21±0.50	1.71±0.09	0.24
CD19 ⁺	13.61±1.10	13.83±1.22	0.64
CD5 ⁺ CD19 ⁺	2.32±1.08	0.79±0.29	0.95
CD5 ⁺	66.27±1.11	63.01±1.60	0.60
CD25 ⁺	15.28±3.65	9.04±2.22	0.34
CD4 ⁺ CD25 ⁺	9.32±2.15	6.63±1.21	0.54
CD4 ⁺ CD30 ⁺	3.81±0.81	3.17±0.81	0.60
CD4 ⁺ CD26 ⁺	17.77±0.57	17.08±0.62	0.01

3.1.3.Sitokin Ölçümleri:

IL-4, IL-10, TNF- α ve IFN- γ değerlerinde tedavi sonrasındaki değişiklikler tedavi öncesine göre anlamlı değildi. TGF- β 'nın tedavi öncesine göre tedaviden sonraki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.00) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Sitokin Düzeyleri

Sitokinler	Tedavi öncesi n=20	Tedavi sonrası n=20	p
IL-4 (%)	16.28±1.19	16.69±1.41	0.40
IL-10 (%)	22.33±0.69	22.66±0.70	0.75
TNF- α (%)	27.13±0.83	28.97±0.88	0.85
TGF- β	117.55±26.14	130.58±28.09	0.00
IFN- γ	47.85±1.58	48.07±1.81	0.61

4.TARTIŞMA

Psoriasis sık görülen, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreden, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen bir deri hastalığıdır. Yaygınlığı ve şiddeti hastadan hastaya değişir. Bazen aynı hastada zaman içinde farklı klinik şekillerde ortaya çıkar. Deri, saçlı deri, tırnaklar ve eklemleri tutar. Plak tip psoriasis veya numuler psoriasis isimleriyle de bilinen psoriasis vulgaris tüm yaş gruplarında en sık görülen formdur. Psoriaziste tipik deri lezyonu; keskin sınırlı, deriden kabarık, eritemli ve skuamlı plak olup, daha çok diz, dirsek, saçlı deri, sakrum ve ekstremitelerin ekstensörlerine yerleşir. (2, 8, 23, 68).

Psoriasis her yaşta görülmekle birlikte en sık gençlerde ve orta yaşlılarda (10-35 yaşlarda) görülür. Kadınları ve erkekleri eşit oranda etkilerken, hastalık kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar. Hastalık, kız çocuklarında 5-9 yaşlarında, erkek çocuklarında 15-19 yaşlarında ortaya çıkabilmekle birlikte, 57-60 yaşları arasında geç başlangıçlı psoriasis şeklinde de görülebilmektedir (1, 13, 68).

Hastalığın gelişiminde genetik faktörler, stres, travma, enfeksiyonlar ve güneş ışığı suçlanmaktadır. Ayrıca, diyaliz, hipokalsemi gibi metabolik faktörler; HIV enfeksiyonu yanı sıra lityum, beta adrenerjik blokörler, antimalaryallerin alımı, sistemik steroidlerin aniden kesilmesi, alkol ve sigara kullanımı psoriazisi tetikleyebilmektedir (2, 8, 15, 69).

Psoriasis çevresel faktörlerin (enfeksiyon, medikasyon, fiziksel ve/veya emosyonel stres) stimüle ettiği, enflamasyon ve regülasyon bozukluğuyla giden genetik olarak programlanmış bir hastalık olarak değerlendirilebilmektedir. Psoriazisi tetikleyen faktör ne olursa olsun deride hiperproliferasyon, inflamasyon ve vasküler değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerde de anahtar rolün T hücrelerine ait olduğu görüşü bugün için daha çok kabul görmektedir (1-4).

Psoriazisde epidermal proliferasyon artmakta, epidermal hücre siklus zamanı belirgin olarak azalmakta, bunun sonucunda da epidermiste anormal terminal değişim ve bozuk bariyer fonksiyonu görülmektedir. Dokudaki temel bozukluk; epidermal hiperproliferasyon ve terminal diferansiyasyon olsa da, temelde immün aracılıklı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Psoriasis lezyonlarında T lenfositler özellikle de Th'ler ve Langerhans hücreler artmaktadır. T lenfosit kaynaklı sitokinler

(IFN- γ , TNF- α), büyüme faktörleri, keratinositlerde bulunan HLA-DR molekülleri ve APC'ler psoriazisin patogenezinde temel olay olan inflamasyona neden olurlar. Psoriazisin immünopatogenezinine yönelik yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında; lezyonlardaki T lenfositlerin, bazal hücre keratinositlerini aktive ederek hastalığın oluşmasını sağladığı immün kökenli, organ spesifik (deri ve/veya eklem) inflamatuvar bir hastalık olduğu da yer almaktadır. Burada sorumlu immün elemanlar ise doğal immünite faktörlerinden sitokinler, kemokinler, antijen sunan hücreler, Langerhans hücreleri, nötrofiller ve NK hücreler iken; edinsel immünite elemanlarından CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler olarak düşünülmektedir Psoriazisin immünopatogenezindeki bu özelliklerinden dolayı, psoriasis IMID (Immune Mediated Inflammatory Disease) olarak tanımlanmaktadır (2, 6, 70, 71).

Normalde derideki T hücrelerinin çoğu damar içinde ve lenf nodlarında yer alır ve bunların çoğu naif (CD45RA⁺) T hücreleridir. Dermis ve epidermiste nadiren bulunan T hücreler de daha önceki immün aktivasyonlardan kalma hafıza hücreleridir (CD45RO⁺). Dermiste Th (CD4⁺ T lenfositler), epidermis veya dermo-epidermal bileşkede ise Tc (CD8⁺ T lenfositler) hücreler yer alırlar. Psoriaziste hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T lenfositlerin rol aldığı düşünülmektedir (2, 70-72).

T hücrelerinin patogeneizde suçlanmalarını haklı çıkaracak birçok kanıt bulunmaktadır. Bunlar arasında; köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan olarak gelişen yeni lezyonlarda, ilk meydana gelen değişikliğin o bölgeye T hücre göçünün olması, IFN- γ 'nın intradermal enjeksiyonu ile lezyon oluşumu, spesifik T hücre süpresörlerinin psoriazisin tedavisinde etkili oluşu ve psoriazisli bir vericiden alınan kemik iliğinin alıcıda psoriazise sebep olması gibi nedenler yer almaktadır (73-76).

Psoriazisin patogenezinde kilit role sahip olan T hücrelerinin etkisi üç aşamada gerçekleşmektedir. Derideki Langerhans hücreleri ve dentritik hücrelerinin psoriazise spesifik antijeni (bu antijenin ne olduğu henüz bilinmemektedir) bağlamaları sonucu antijen spesifik aktivasyon meydana gelir. İkinci aşamada aktive T lenfositleri lenf düğümlerinde çoğalırlar ve kan dolaşım sistemine geçerler. Bu dolaşım sistemindeki aktif T hücrelerinin dermise ve epidermise geçebilmeleri için vasküler endotel hücrelerine bağlanırlar ve immobil hale gelirler. Aktive T hücrelerinin damar endoteline bağlanmasında T hücrelerindeki lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA-1) ve vasküler endoteldeki ICAM-1 vasıtasıyla olmaktadır. Bu

bağlanma sonrasında aktive T hücreler dermis ve epidermise geçerler. Üçüncü ve son aşamada dermis ve epidermise geçmiş olan aktive T hücreleri psoriasis antijeni ile ikinci kez karşılaşarak reaktive olurlar. Reaktive T hücreleri çeşitli sitokinler salgılayarak keratinositlerin proliferasyonunu uyarırlar ve böylece psoriasis plaklarının oluşumuna neden oldukları düşünülmektedir (65, 77, 78).

Fransa'da yapılan bir çalışmada erken plak psoriyazisli hastaların deri lezyonlarında, dermis ve epidermiste CD4⁺ T lenfositler ve CD8⁺ T lenfositlerin baskın olarak bulunduğu saptanmakla birlikte, keratinosit proliferasyonundan asıl sorumlu olan sitokinlerin ise CD4⁺ T lenfosit kaynaklı olduğu bildirilmiştir (79).

Bizim yaptığımız çalışmada immünohistokimyasal boyamada tedavi öncesi sağlam deri ve lezyonlu derideki CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfosit hücre miktarları kıyaslandığında, lezyonlu derideki bu her iki hücrenin ölçüm miktarları sağlam deriye göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla p<0.000 ve p<0.03). Bu bulgumuz, yukarıda belirtilen literatür ile uyumludur. Tedaviden sonra lezyonlu deride CD4⁺ T hücrelerinde anlamlı bir azalma olurken (p<0.05), CD8⁺ T hücrelerindeki azalma ise anlamlı değildi. Tedaviden sonra periferik kandan yapılan flow-cytometry analiz ölçümlerinde tedavi öncesine göre CD4⁺ T hücrelerinde anlamlı bir azalma bulunurken (p<0.01), CD8⁺ T hücrelerinde ise tedaviden sonra azalma olmakla birlikte bu azalma anlamlı değildi. Bu sonuçlar, psoriasis immünopatogenezinde özellikle lezyon bölgesindeki CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin rolünün olduğunu desteklemektedir.

T lenfositler, inflamasyon ve hastalığa bağlı aktivitelerin efektör elemanlarıdır. Birden fazla subtipi vardır ve immün regülatuar fonksiyon da gösterirler. Hayvan deneylerinde T lenfositlerin farklı subtiplerinin allerji veya otoimmüniteyi suprese edebildiği gösterilmiştir. Farelerde CD4⁺ T lenfositler, CD25⁺ antijenine sahiptirler ve T regülatuar (Treg) hücreler olarak isimlendirilirler. CD25⁺ T ve B lenfositlerdeki IL-2 reseptörüdür ve aktive olmuş T ve B lenfositlerin bir markeridir (80). Hayvan modellerinde, CD4⁺CD25⁺ içeren Treg hücrelerin immün cevabı suprese edebildiği ve otoimmün hastalık gelişimini engelleyebildiği gösterilmiştir. Bu hücreler T hücre reseptör aracılıklı uyarılara karşı anerjik iken, ekzojen IL-2'ye proliferasyon şeklinde cevap verirler. IL-2 ise bu tip hücrelerin çoğalmasını sağlayan önemli bir faktördür. Buradaki Treg hücreler CD4⁺ ve CD8⁺ T

lenfosit aktivitesini suprese edebilir. Bu supresyon, IL-10 ve TGF- β gibi süpresif sitokinler ve hücre teması ile olmaktadır. Treg hücrelerde başka yüzey markerleri de tespit edilmesine rağmen hiç biri bu hücre grubunu belirlemede CD25⁺ kadar tutarlı değildir (81).

CD4⁺CD25⁺ Treg hücrelerin periferik kandaki oranı %10'dur. CD25 pozitifliği aktive lenfosit popülasyonunu temsil ettiği için pür Treg hücrelerini tespit çalışmaları devam etmiş ve hücre içi bir marker olan FoxP3 bulunmuştur. FoxP3 günümüzde Treg hücrelerin tespitinde önemli bir markerdir. Ancak FoxP3 sadece CD4⁺CD25⁺ Treg hücrelerinde tespit edilmiş bir marker değildir, aynı zamanda naiv CD4⁺ T hücrelerinde de tespit edilmiştir (82).

Psoriazisli hastalardaki antijene bağlı stimülasyonla oluşan CD4⁺CD25⁺ Treg hücrelerinin oluşumunu sağlayan self antijen henüz tespit edilememiştir. Ancak, psoriazisli hastalardaki lezyonlu bölgelerdeki lenfositlerin önemli bir kısmının CD25⁺ lenfositler olduğu gösterilmiştir (83-88).

Rotsztein H. ve ark. PUVA tedavisinin Treg hücrelerinin CD4⁺CD25⁺ subpopulasyonuna ve bazı sitokinlerin üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; periferik kanda INF- γ , TNF- α , IL-10 ve IL-2'nin sağlıklı hastalara göre psoriyazisli hastalarda yüksek olmasına rağmen, PUVA tedavisinden sonra TNF- α miktarının ve CD4⁺ CD25⁺ hücrelerinin periferik kanda azaldığını tespit etmişlerdir. Sugiyama ve ark. çalışmalarında psoriaziste, periferik kandaki Treg hücre miktarının normal olmasına rağmen, psoriatik plaktaki miktarının fazla olduğunu, fakat bu hücrelerin defektif bir supresif aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (89, 90).

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi lezyonlu bölgede lezyonsuz bölgeye kıyasla anlamlı miktarda CD25⁺ lenfositlerin fazla olduğu (p<0.008), tedavi öncesi sağlam deride ise anlamlı bir şekilde az olduğu görüldü (p<0.004). Tedavi sonrası CD25⁺ hücre popülasyonunda lezyonlu bölgede azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kanda hem CD4⁺CD25⁺, hemde CD25⁺ hücre miktarları tedaviden sonra, tedavi öncesi miktarlardan daha düşüktü. Ancak, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Steroidlerin makrofajların sitokin salgılamasını inhibe ederek ve inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesini engelleyerek inflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda CD25⁺ T

hücrelerinde belirgin bir azalma olmamıştır. Bunun kortikosteroid tedavisinin topikal uygulanmasıyla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz (91-93).

CD26 aktive T ve B hücrelerde bulunabilen bir markerdir. Yapılan çalışmalarda CD26 hücre yüzey ekspresyonunun Th1 sitokin üretimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (78, 94). Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında periferik kanda CD4⁺CD26⁺ hücrelerde anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.01$). Bu sonuç, psoriasisli hastalarda hücrel immün yanıtların ve Th1 ağırlıklı polarizasyonun baskın olduğunu göstermektedir.

Dermise aktif T hücrelerinin göçü olduktan sonra salgıladıkları çeşitli sitokinler aracılığı ile (IFN- γ , TNF- α) aynı bölgeye nötrofillerin ve diğer immün hücrelerin göçü sağlanır. Bölgede yoğunlaşan APC'lerin antijeni tanıtmak için lenf noduna gitmelerine gerek kalmaz ve bu noktada psoriatik plak, bir lenf nodu gibi hareket etmeye başlar. Bu arada keratinositler de ürettikleri IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler ile bu oluşuma yardımcı olurlar (46-49, 72).

Oluşacak immün yanıtı hücrel ağırlıklı yanıtı polarize eden Th lenfositlerin bir alt grubu olan Th1'ler psoriatik lezyonlarda baskındır. Bunlardan salınan IFN- γ ve TNF- α psoriatik lezyonlardaki hâkim sitokinlerdir. Th lenfositlerden salınan sitokinler Tc lenfositlerin uyarılmasını sağlarlar. Bunlardan IFN- γ , psöriazisin patogenezinde en sık üzerinde durulan sitokindir. IFN- γ ve TNF- α keratinositlerden birçok interlökin molekül türünü ve büyüme faktörleri salınımını başlatabilir. Bunlar da bölgeye lökositlerin toplanmasını sağlamaktadır (72, 79).

Friedrich M. ve ark. yaptıkları çalışmalarında psoriatik lezyon bölgesinde IFN- γ ve TNF- α sitokinlerinin fazlaca ifade edildiğini, IL-2 ve IL-4 ün düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, çalışmalarında psöriazisteki epidermal T hücrelerinin büyük kısmının tip 1 sitokin (Th1 hücrelerinden salgılanan sitokinler: IFN- γ , IL-2 ve TNF- α) üreten hücreler olduğunu ve bu bölgedeki T hücrelerinin IFN- γ üretebildiğini göstermişlerdir (92).

Johansen C. ve ark. psoriasisli hastalarda artmış TNF- α proteini tespit etmelerine rağmen bu hastalardaki TNF- α mRNA seviyelerinin lezyonsuz bölgelerdeki mRNA seviyeleri ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (93).

Psöriazisin kronik inflamatuvar bir hastalık olması; keratinositler tarafından üretilen bazı sitokinlerin, immünopatogeneizde önemli rol oynayan IFN- γ 'nın

üretimini etkilemesiyle açıklanabilmektedir. Ayrıca, IL-15'in keratinositleri apoptozdan koruyarak, IL-18'in de tip 1 sitokin üreten T hücrelerin devamlılığını sağlayarak psoriazisteki patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (95).

NK hücreleri çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneziyle ilişkilendirilmiştir. Genellikle NK hücreleri IL-2 ve IFN- γ salgılayarak infamatuvar hastalıkların gelişmesinde rol alırken; IL-4 salgılayarak da Th1 aracılıklı inflamatuvar hastalıkların oluşumunu engellerler (96, 97).

Ghoreschi K ve ark. şiddetli psoriazisi olan hastalara IL-4 tedavisi uygulamışlar ve tedavinin iyi tolere edildiğini, aynı zamanda hastaların klinik durumlarında %68'lik bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Bunun da IL-4'ün Th2'ye polarizasyonu uyardığını ve bu şekilde psoriasis gibi Th1 aracılıklı otoimmün hastalıklarda potansiyel bir tedavi olabileceğini bildirmişlerdir. Chen ve ark. Cameron ve ark. ve Bonish ve ark. çalışmalarında da bildirdikleri gibi psoriatik plaklardaki Th hücrelerinin baskılanmaktan çok, uyarılmış durumda olduğu görülmektedir (98-101). Yaptığımız çalışmada, periferik kanda ölçülen IL-4 miktarının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tedavi öncesine göre tedaviden sonra arttığı saptandı. Bu bulgu, IL-4 ile ilgili olarak literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu olup, IL-4'ün hastalığın remisyona girmesinde rolü olduğu savını destekler niteliktedir.

TNF- α , konak savunmasında ve fizyolojik olaylarda rol alan bir sitokindir. Deride, eklemlerde ve bağırsak duvarında TNF- α 'nın kronik olarak aşırı üretimi psoriasis, psoriatik artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar hadiselerle ilişkilidir. TNF- α ve IFN- γ , T hücreler ile keratinosit etkileşimini kolaylaştırır. TNF- α , aynı zamanda, keratinositler tarafından üretilen vasküler endotelial hücre büyüme faktörünün üretimini artırarak aktif hücrelerin toplanmasını sağlar. TNF- α 'nın psoriazisteki bir diğer önemli rolü ise, keratinositlerden IL-8 üretimini uyarmaktır. IL-8 ise nötrofiller için kemotaktik etkilidir. TNF- α 'nın psoriazisteki önemli rolü, etanersept gibi anti TNF ajanların tedavide kullanımı ile de görülmüştür. Bu sitokin makrofajlar, monositler, PMNL, mast hücreleri, NK hücreleri, aktive T hücreleri, dermal mast hücreleri, Langerhans hücreleri, keratinositler ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (90, 102-110).

Roussaki-Schulze AV ve ark. tedavi öncesi plak tip psoriasisli hastalarda yaptıkları çalışmada; periferik kanda IL-2, IL-10, IL-12 ve TNF- α seviyelerinin psoriasisli hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu tespit ederken; IL-6 seviyesinin sağlıklı kişilerle farklı olmadığını, INF- γ seviyesinin ise sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu göstermişlerdir (111). Asadullah K. ve ark. psoriasisli hastalarda kutanöz IL-10 mRNA salgılanmasında bir defisit olduğunu tespit etmişler ve IL-10 tedavisinin antipsoriyatik bir kapasitesinin olabileceğini öne sürerek bunun psoriasisin tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (112).

Çalışmamızda tedavi sonrası periferik kanda TNF- α ve INF- γ 'nın azalması, hem dokuda hemde periferik kanda CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerinin tedavi sonrası azalmalarıyla paralellik göstermektedir. Bu sonuçların tersine periferik kanda, tedaviden sonra IL-10 seviyesinde anlamlı düzeyde olmayan bir artış vardı. Çalışmamızda IL-10'un asıl kaynağı olan T lenfositlerde periferik kanda azalma olmasına rağmen IL-10 seviyesindeki artış dikkat çekicidir. IL-10'un tedaviden sonraki bu artışının tedavide kullanılan kalsipotriolün IL-10'un üretimini artırmasıyla ilişkili olabileceği, ayrıca, IL-10'un süpresif etkisi dikkate alındığında lezyonların gerilemesinde de katkı sağlamış olabileceği düşünülebilir. Tüm bu bulgular, Roussaki-Schulze AV ve ark.'nın ve Asadullah K. ve ark.'nın çalışmalarındaki TNF- α sonuçları ile uyumsuzken; IFN- γ ve IL-10 bulguları ile uyumludur (54-56, 111, 112). Bu sonuçlar, uygulanan tedavinin topikal oluşu nedeniyle periferik kan TNF- α ve INF- γ seviyelerine etkilerinin fazla olmadığını düşündürmektedir.

Psoriaziste proliferatif hücre popülasyonu normale göre yaklaşık iki kattır. Oysa hücre siklus zamanı normal hücrelerden 8 kattan daha hızlıdır. Keratinosit proliferasyonu hem T lenfositler hem de keratinositler tarafından salınan sitokinlerin stümülyasyonu ile meydana gelir. Keratinositler IL-6, IL-8, TGF- α ve TGF- β , amphiregülin üretir. TGF- α ve amphiregülin keratinositlerin hiperproliferasyonunu stimüle eder. TGF- β 'nın; TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere 3 alt tipi vardır. TGF- β 'nın temel kaynağı makrofajlar, lenfositler (Treg) ve endotel hücreleridir. Temel görevi ise T ve B lenfositlerin, NK hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmek, makrofajları deaktive etmek, antiinflamatuvar ve immünsüpresyondur (113-120).

Guenther ve ark. TGF- β 2'nin keratinosit proliferasyonunu baskıladığını ve retinoidlerinde TGF- β 2'nin miktarını artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda topikal vit D3 analoglarının inflamatuvar hücre apoptozuna sebep olabileceği, Th1 sitokin üretimini inhibe ederek böylece Th2 miktarının artmasını sağlayabileceği bildirilmektedir (113, 114).

Flisiak ve ark. yaptıkları çalışmalarında PASI skoruyla, plazma ve lezyondaki TGF- β 1 miktarı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu, ancak, bu korelasyonun TGF- β 2 ile mevcut olmadığını bildirmişlerdir (121).

Çalışmamızda başlıca makrofajlar ve T lenfositler tarafından salınan TGF- β 'nin periferik kanda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir ($p < 0.00$). Bu durum, TGF- β 'nin inhibisyon etkisi dikkate alındığında, hastaların klinik iyileşmelerine katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki bulgular, lezyonlu bölgede CD4⁺, CD8⁺ ve Treg hücre kümülasyonu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, uyguladığımız topikal tedavinin lezyonlu bölgelerde CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde belirgin bir azalmaya sebep olması, periferik kanda CD4⁺, CD4⁺26⁺'yı belirgin bir şekilde azaltırken; TGF- β 'yi artırması psoriazin etyolojisinde hücrel immünitinin rolünü desteklemektedir. İleride etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik yapılacak olan çalışmalarda özellikle vücut yüzeyinin %20'sinden azı tutulmuş olan hastalarda topikal T lenfosit blokerlerinin kullanılması daha efektif sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Bu çalışmadan çıkan lenfosit subgrup ve sitokin ölçüm sonuçları, literatürde bildirilen daha önceki yapılmış çalışma sonuçları ile benzerlik arz etmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar psoriazinin immünopatogenezinde hücrel immünitinin rolünün önemli olduğu fikrini desteklemektedir. Bundan sonraki yapılacak psoriazinin etyopatogenezinin aydınlatmaya yönelik çalışmaların hücrel immünite merkezli olması gerektiği kanaatine varılmıştır.

5.KAYNAKLAR

1. Braun-falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous disease. *Dermatology*. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag 2000: 585-607.
2. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: 745-764.
3. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
4. Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 56-61.
5. Vardy D, Besser A, Amir M, Gesthalter B, Biton A, Buskila D. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147(4): 736-744.
6. Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G et al. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest* 2001; 107: 1173-1181.
7. Farber EM. The language of psoriasis. *Int J Dermatol* 1991; 30: 295-302.
8. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Koltz SI, Fitzpatrick TB. McGraw-Hill, New York 2003: 407-427.
9. Elder JT, Nair PJ, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 24-27.
10. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-17.

11. Bell LM, Sedlack R, Beard CM. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1184-1187.
12. Kundakçı N et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-224.
13. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim, 2004: 132-183.
14. Kundakçı N et al. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-348.
15. Mallon E, Neson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 693-695.
16. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christopher E, Voorhees J. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 216-224.
17. Güneş AT, Altuner D. Psoriazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 1-4.
18. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p: evidence for further disease loci revealed by two-stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813-820.
19. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994; 264: 1141-1145.
20. Matthews D, Fry L, Powles AV. Evidence for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 1996; 14: 231-233.
21. Capon F, Novelli G, Semprini S. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 32-35.

22. Barker J. Genetic aspect of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 321-325.
23. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's disease of the skin: Clinical dermatology. 9 th edi. Philadelphia: W.B Saunders Company 2000; 214-253.
24. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. Am J Clin Dermatol 2000; 1(3):159-165.
25. Bilen N. Non-püstüler psoriazis, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(13): 22-26.
26. Baykal C. Dermatoloji Atlası. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim 2004: 448-477.
27. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9: 1511-1522.
28. Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link. Br J Rheumatol 1998; 37: 480-483.
29. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. AM Fam Physician 2004; 69(12): 2853-2860.
30. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. J Cutan Pathol 2004; 31: 346-349.
31. Brasie FRA. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(3): 16-21.
32. Davla K, Beksaç M. Mononükleer hücrelerin matürasyonu. Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 1999; 153-159.
33. Kılıçturgay K. Kan hücrelerinin (beyaz seri) gelişimi: İmmünoloji 2000. 2. Baskı, İstanbul: Sanovel ilaç 2000: 15-50.
34. Deniz G, Direskeneli GS. İmmünolojide Gelişmeler-IV. İstanbul: Erka Matbaacılık 2004: 49-167.

35. Lui CC, Peussia B, Young JD. The emerging role IL-15 in NK-cell development. *Immünol Today* 2000; 21: 113-116.
36. Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G et al. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest* 2001; 107: 1173-1181.
37. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 984-993.
38. Schluns KS, Lefrancois L. Cytokine control of memory T-Cell development and survival. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 269-279.
39. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Sute M, Nestle FO. Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- (alpha). *J Exp Med* 2004; 199: 731-736.
40. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, D'Andrea A, Ma X, Trinchieri G. Interleukin-12 production by human polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1-5.
41. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1053-1057.
42. Ruckert R, Asadullah K, Seifert M et al. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol* 2000; 165: 2240-2250.
43. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2001; 293: 334-342.

44. Jackson M, Howie SE, Weller R, Sabin E, Hunter JA, McKenzie RC. Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-I and STAT-1 alpha activation in response to gamma-IFN. *Faseb J* 1999; 13: 495-502.
45. Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 325-331.
46. Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agent: interrupting a T-AP dance. *CMAJ* 2004; 170(13): 1933-1941.
47. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(2): 137-144.
48. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113(12): 1664-1675.
49. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135(1): 1-8.
50. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
51. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-498.
52. Akan T. Topikal kortikosteroid kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(5): 599-604.
53. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-430.
54. Van de kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2 st ed. Spain: Mosby 2008: 115-135.

55. Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(3): 160-173.
56. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap* 2000; 25: 1-10.
57. Kaya Tİ. Psoriazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 68-73.
58. Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.
59. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Sistemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-651.
60. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 265-268.
61. Gulliver WP. Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2000; 66: 365-369.
62. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consesus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-23.
63. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, Garcia-F-Villalta M, Onate MJ, Garci-Diez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 132-135.
64. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343-350.
65. Erdem C. Psoriyazisinde Biyolojik Tedavi Ajanları. *Türkiye Klinileri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 84-88.

66. Mark R, Barton SP, Shuttleworth D, Finlay AY. Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol* 1989; 125: 235-240.
67. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis *Br J Dermatol* 1998; 138: 96-100.
68. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous disease. *Clinical Dermatology*. Edinburg: Mosby 2004: 209-239.
69. Camp RDR: Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, 6th Edn. Blackwell Scientific Publication, Oxford 1998: 1589-1600.
70. Pias EK, Hilario-Vargas J, Li N, Diaz LA. Humoral autoimmunity in pemphigus. *Autoimmunity* 2004; 37: 283-286.
71. Anthony A. Gaspari, Baltimore, Maryland Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
72. Ertuğrul E. Psoriyazis İmmünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 13-15.
73. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T cells and CD11c+ macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: 375-379.
74. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *arch Dermatol* 1990; 126: 351-355.

75. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but, not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.
76. Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol* 1997; 137: 130-132.
77. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 38: 657-63.
78. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 1-23.
79. Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmun* 2005; 25: 69-73.
80. Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel İmmünoloji. İstanbul Tıp Kitabevi 2007: 229-261.
81. Graca L, Silva-Santor B, Coutinho A. The blind-spot of regulatory T cells, *Eur. J. Immunol* 2006; 36(4): 817-827.
82. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299(5609): 1057–1061.
83. Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 480-488.
84. Wraith DC, Nicolson KS, Whitley NT. Regulatory CD41 T cells and the control of autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 695-701.
85. Olivares-Villagomez D, Wensky AK, Wang Y, Lafaille JJ. Repertoire requirements of CD41 T cells that prevent spontaneous autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2000; 164: 5499-5507.

86. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336.
87. Bruder D, Probst-Kepper M, Westendorf AM, Geffers R, Beissert S, Loser K, et al. Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 623-630.
88. Gottlieb AB, Lifshitz B, Fu SM, Staiano-Coico L, Wang CY, Carter DM. Expression of HLA-DR molecules by keratinocytes, and presence of Langerhans cells in the dermal infiltrate of active psoriatic plaques. *J Exp Med* 1986; 164: 1013-1028.
89. Rotsztein H, Zalewska A, Trznadel-Budzko E. Influence of systemic photochemotherapy on regulatory T cells and selected cytokine production in psoriatic patients: a pilot study. *Med Sci Monit* 2005; 11(12): 594-598.
90. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-173.
91. Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel İmmünoloji. İstanbul Tıp Kitabevi 2007: 177-192.
92. Friedrich M, Krammig S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type *Arch Dermatol Res* 2000; 292(10): 519-521.
93. Johansen C, Funding AT, Otkajaer K, Kragballe K, Jensen UB, Madsen M. Protein expression of TNF- α in psoriatic skin is regulated at a posttranscriptional level by MAPK-Activated Protein Kinase 2. *J Immunol* 2006; 176(3): 1431-1438.
94. Willheim M, Ebner C, Baier K, Kern W, Schratlbauer K. Et al. Cell surface characterization of T lymphocytes and allergen-specific T cell clones:

- correlation of CD26 expression with T(H1) subsets. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(3): 348-355.
95. Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 5-12.
96. Singh AK, Wilson MT, Hong S, Olivares-Villagomez D, Du C, Stanic AK, et al. Natural killer T cell activation protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2001; 194: 1801-1811.
97. Campos RA, Szczepanik M, Itakura A, Akahira-Azuma M, Sidobre S, Kronenberg M, et al. Cutaneous immunization rapidly activates liver invariant Valpha14 NKT cells stimulating B-1 B cells to initiate T cell recruitment for elicitation of contact sensitivity. *J Exp Med* 2003; 198: 1785-1796.
98. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, Van EW, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9: 40-46.
99. Chen AC, Lum RF, Criswell LA, Russell RG. Men with early rheumatoid arthritis are more likely to respond to treatment with etanercept than women; older women are more likely to respond to methotrexate than older men. *Arthritis Rheum* 2003; 48(Suppl):S130.
100. Cameron AL, Kirby B, Griffiths CE. Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 160-164.
101. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000; 165: 4076-4085.
102. Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 505-518.
103. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 411-452.

104. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, Bhushan M, Griffiths CE. Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Br J Dermatol* 2000; 142: 401-412.
105. Moss ML, Jin SL, Becherer JD, Bickett DM, Burkhart W, Chen WJ, et al. Structural features and biochemical properties of TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Neuroimmunol* 1997; 72: 127-129.
106. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 67-80.
107. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
108. Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JN, Griffiths CE, Sarma V, Mitra RS, et al. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138: 129-140.
109. Etehad P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146-151.
110. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-523.
111. Roussaki-Schulze AV, Kouskouskis C, Petinaki E, Klimi E, Zafirou E, Galanos A, Rallis E. Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 24(4): 169-173.
112. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest* 1998; 101: 783-794.
113. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (1): 94-100.

114. Guenther LC, Ortonne J-P. Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(3): 2-7.
115. McKay IA, Leigh IM. Altered keratinocyte growth and differentiation in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995; 13: 105-114.
116. Barker JN, Mitra RS, Griffiths CEM, Dixit VM, Nickoloff BJ. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337: 211-214.
117. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 2000; 9: 1-10.
118. Lebwohl M. Combination, rotational, and sequential therapy. In: Weinstein GD, Gottlieb AB, editors. *Therapy of moderate-to-severe psoriasis*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2003: 179-195.
119. Weinstein GD. Methotrexate treatment. In: Weinstein GD, Gottlieb AB, editors. *Therapy of moderate-to-severe psoriasis*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2003: 115-136.
120. Farber DL, Virella G. In: *Cell-Mediated Immunity*. Virella G: Medical Immunology. 6nd ed. New York: Informa Healthcare 2007: 135-158.
121. Flisiak I, Chodynicka B, Porebski P, Flisiak R. Association between psoriasis severity and transforming growth faktör beta(1) and beta(2) in plasma and scales from psoriatic lesions. *Cytokine* 2002; 19(3): 121-125.

6.ÖZGEÇMİŞ

Kasım 1974 yılında Sivas'ta doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Sivas'ın Gemerek ilçesinde, lise öğrenimimi Kayseri'de Kayseri Lisesi'nde tamamladım. 1992 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 1999 yılında mezun oldum. 2003 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazanarak 2004 yılı Mart ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk annesiyim.