



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ORTA-ŞİDDETLİ PSORİAZİSTE KLİNİK ŞİDDET İLE
T_H1, T_H17, T_H22 ve SİTOKİNLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Arife ÖZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ORTA-ŞİDDETLİ PSORİAZİSTE KLİNİK ŞİDDET İLE
T_H1, T_H17, T_H22 ve SİTOKİNLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Arife ÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
Summary	iii
Giriş	1
Etyoloji.....	1
Genetik yatkınlık.....	2
Tetikleyici faktörler.....	3
İmmünpatogenez.....	3
T hücre aktivasyonu ve göçü.....	4
Psoriasisde T _h 1 ve T _h 17, T _h 22 hücreleri ve sitokinleri.....	5
Hücre yüzey belirteçleri.....	8
Patoloji.....	8
Klinik özellikler.....	9
Tedavi.....	10
Siklosporin.....	11
Biyolojik ajanlar.....	12
Gereç ve Yöntem	15
Flow sitometri yöntemiyle hücre yüzey belirteçleri ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	15
Luminex yöntemiyle sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	16
PAŞİ değerlendirilmesi.....	16
İstatistiksel analiz.....	17
Bulgular	18
Tartışma ve Sonuç	22
Kaynaklar.....	28
Teşekkür.....	32
Özgeçmiş	33

ÖZET

Psoriasis immunopatogenezinde T_h1 , T_h17 , T_h22 hücrelerinin rol aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik immünsupresiflerin ve TNF- α inhibitörlerinin, T_h1 , T_h17 , T_h22 hücreleri ve sitokin düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya TNF- α blokeri kullanan 17, siklosporin kullanan 16 orta şiddetli psoriasis hastası, 10 tane sağlıklı gönüllü alındı. Hasta grubunda tedavi öncesi, tedavinin ikinci ayında; kontrol grubunda bir kere periferik kandan flow sitometri yöntemiyle hücre yüzeyi belirteçleri CD-161, CCR-6 ve IL-23R ekspresyonu, luminex yöntemiyle IL-17A, IL-22, IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-13 düzeyleri bakıldı. CCR6+IL23R-; CCR6+CD161-, T_h1 klonu, CD4+IL23R+; CCR6-IL23R+; IL23R+CD161+; IL23R+CD161- T_h17 klonu belirteçleri olarak değerlendirildi. Biyolojik ajan ve siklosporin gruplarında kontrol grubuna göre T_h1 klonu artarken, T_h17 klonu azalmış, tedavi sonrasında biyolojik ajan grubunda T_h17 klonunu artmış olarak bulundu.

Kontrol grubuyla biyolojik ajan grubu karşılaştırıldığında biyolojik ajan grubunda IL-22, IFN- γ düzeyleri düşük; kontrol grubuyla siklosporin grubu karşılaştırıldığında siklosporin grubunda IL-22, IL-10 düzeyleri düşük saptandı. Sonuçların IL-22'nin psoriasisde antiinflamatuvar etkinliğinin azalmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sistemik tedavilerin psoriasisin patogenetik mekanizmalara etkilerini açıklayabilmek için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Orta-şiddetli psoriasis, biyolojik ajan, $T_h1,17,22$ sitokinleri

SUMMARY

Relationship Between T_h1, T_h17, T_h22 Cytokine and Clinic Severity on Psoriasis

Immunopathogenesis of psoriasis, T_h1, T_h17, T_h22 cells are thought to play role. Here, our aim is to investigate T_h1, T_h17, T_h22 cells and the effect of cytokine levels in psoriasis with systemic immunosuppressive agents and TNF- α inhibitors. TNF- α blockers 17, cyclosporin 16 patients with moderate to severe psoriasis, 10 healthy volunteers enrolled to study. In the patient group before and second month of treatment and in the control group once, the cell surface markers CD-161, CCR-6, and IL-23R expression were measured by flow cytometric analysis, IL-17A, IL-22, IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-13 by luminex method. IL23R-CCR6+, CCR6+ CD161- evaluated as Th1 clone, IL23R+ CD4+, CCR6-IL23R+; IL23R+ CD161+; IL23R+ CD161- as T_h17 clones. T_h1 clone increase in biological agents and cyclosporine groups than the control group, while T_h17 clone reduced. T_h17 clones in biological agents have increased after the treatment

When control group and biological agent grup compare IL-22, IFN- γ levels were lower in biological agent group, cyclosporine group compared with the control group, IL-22, IL-10 levels were lower in cyclosporine group. Data might be due to decreasing anti-inflammatory activity of IL-22.

More studies are needed to explain the effect of systemic therapies on psoriasis pathogenetic mechanism.

Key words: Moderate-severe psoriasis, biological agent, T_h1,17,22 cytokines

GİRİŞ

Psoriasis sık görülen, kronik ve relapslarla seyreden bir deri hastalığıdır. Tüm dünyada toplumun %2'sinde görülür(1). Dermatoloji polikliniklerine başvurunun %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülürken, kadınlarda daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Psoriasis iki dönemde başlangıç yapabilir. 40 yaş altında başlayanlar tip 1, 40 yaş üstünde başlayanlar tip 2 olarak gruplandırılmaktadır. Tip 1 grubu; psoriasis hastalarının %75'ini oluşturmaktadır ve hastalık bu grupta daha şiddetli seyretilmektedir. Tedavi başarısı sınırlı, hastalığın kalıtsal olma ihtimali yüksektir. Güçlü HLA-Cw6 ilişkisi gösterir. Tip 2 grubunda ise psoriasis; sporadik olarak gözlenmekte ve hastalık hafif seyretilmektedir. HLA-Cw6 ilişkisi zayıftır.

Psoriasis çoğunlukla deri ve eklem bulgularıyla seyretilmektedir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin eşlik etmesi hastalığa bağlı mortalite riskini artırmaktadır. Gelfand ve ark.larının(2) 2007'de yayınladıkları araştırmada şiddetli psoriasis olan ve sistemik tedavi alan erkek ve kadın hastalarda sırasıyla 3,5 ve 4,4 yıl erken ölüm bildirilmiştir. Psoriasis konjestif kalp hastalığından sonra fonksiyonel kapasiteyi bozan hastalıklar arasında ikinci sırada, mental durumu bozan hastalıklar arasında ise; psikiyatrik hastalıklar ve akciğer hastalıklarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Bu nedenle psoriasis toplumda bireysel yaşam kalitesini bozan önemli bir sağlık problemidir.

Etyoloji

Psoriasis immün aracılıklı inflamatuvar bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Etyopatogeneizde genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel ve immünolojik faktörler tanımlanmıştır(3).

Genetik Yatkınlık

Psoriasisın kalıtsal bir hastalık olduğuna dair kanıtlar demografik, epidemiyolojik, aile ikiz çalışmaları, serolojik ve genetik çalışmalar ile edinilmiştir(4). Bu kanıtlar arasında olguların 1/3'ünde aile öyküsünün pozitif, erken başlangıçlı psoriasisde bazı class I veya II HLA ilişkilerinin gösterilmesi (HLA-B-13,-B17,-B27,-B38,-B39,-B57,-Cw6,-Cw7,-DR4,-DR7), birinci derece akrabalarda psoriasisın daha sık görülmesi, monozigot ikizlerde konkordansın %65-72, dizigot ikizlerde ise %15-30 olması sayılabilir(5-8).

Aile ve ikiz çalışmalarında hastalığın genetik geçişinin heterojen ve poligenik olduğu sonucuna varılmıştır(9,10). Eğer anne veya babada psoriasis yoksa hayat boyu psoriasis riski %4, anne veya babadan birinde varsa %28, ikisinde de varsa %65'dir. Babada psoriasis olması çocukta psoriasis riskini artırmakta ve daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olmaktadır (epigenetik fenomen). Psoriasis hastalarının birinci derece akrabalarında psoriasis görülme riski 10 kat, uzak akrabalarda 4 kat yüksektir(11).

Histokompatibilite (doku uygunluk) antijenleri, insan hücrelerinin yüzey antijenleridir ve karşılığı olan kromozom bölgesine major histokompatibilite kompleksi denir. Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşir. Psoriasis HLA -B13, HLA -B17, HLA -B27 gibi birçok HLA antijeni ile birliktelik gösterir ancak HLA-Cw6 psoriasis gelişimindeki en önemli moleküldür. Bilindiği kadarıyla başka hiçbir hastalık HLA-C lokusuna bağlı değildir.

Psoriasis genetik olarak heterojendir. Hastalığın oluşumundan sorumlu olabilecek 19 genetik lokus, 15 farklı kromozom üzerinde bulunmaktadır. PSORS 1'in psoriasisli hastaların %50'sinde var olan major gen olduğu düşünülmektedir. Geçmiş yıllarda HLA-Cw6'nın gerçek yatkınlık alleli olmaktan ziyade PSORS 1 geniyle bağlantı dengesizliği gösteren bir gen olduğu düşünülmekteydi. Ancak son dönem çalışmalarda HLA-Cw6'nın psoriasis için gerçek yatkınlık alleli olduğu gösterilmiştir(12).

Tetikleyici Faktörler

Psoriasis genetik yatkınlığı olanlarda hastalığın ortaya çıkması için bazı endojen ve eksojen (çevresel) faktörler gereklidir. Bu faktörler hastalığın fenotipik ekspresyonunu sağlamanın yanı sıra şiddetini de arttırabilir. Plak psoriasis; mekanik, kimyasal travma, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrinolojik faktörlerle tetiklenebilmekte veya artabilmektedir (Tablo 1) (13).

Tablo 1: Psoriasis Tetikleyici Faktörler

ENFEKSİYONLAR
Streptokokal enfeksiyonlar en sık
Sinüs, solunum, gastrointestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonları
İLAÇLAR
Lityum
İnterferon
B bloker
Antimalaryaller
Hızlı kesilen kortikosteroid tedavisi
STRES
ENDOKRİNOLOJİK FAKTÖRLER
Gebelik
Hipokalsemi
DİĞER
Diyet
Yaşam tarzı
Sigara
Alkol

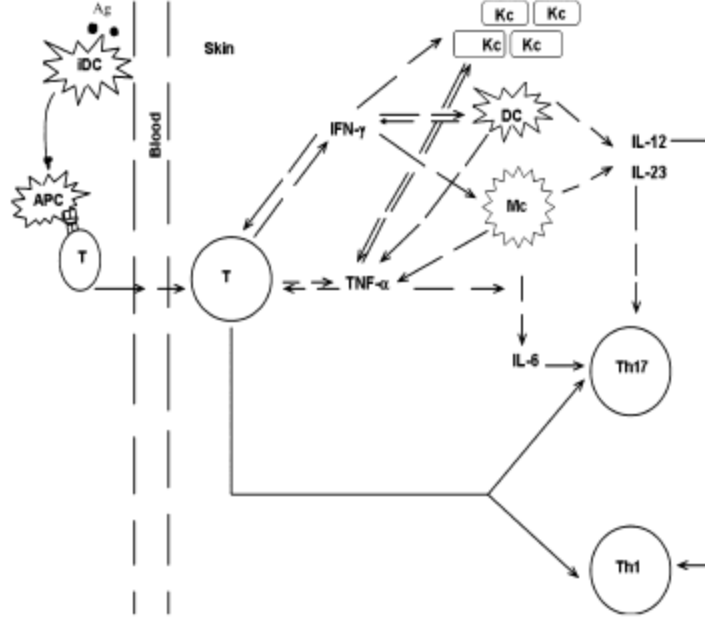
İmmünpatogenez

Psoriasis 19. yüzyılda epidermal keratinosit hiperplazi, parakeratoz, lökosit infiltrasyonu ve neoanjiyogenezin sebep olduğu kalın skuamli eritematöz psoriatik plaklar ile karakterize, epidermal keratinositlerin anormal

proliferasyonu olarak tanımlanırdı. Kutanöz inflamatuvar infiltrat anormal proliferasyona sekonder olay olarak düşünülürdü. 20. yüzyılın son dönemlerinde, T hücreleri psoriasis başlangıcında ve hastalığın devamında önemli bir hücre olarak tanımlandı(14). Gerçekten de birçok immünmodülör ajanın tedavideki etkinliği psoriasis patogeneğinde immün sistemin rolünü güçlendirmektedir(15).

T hücre aktivasyonu ve göçü

Deri; antijen sunan hücreler, epidermotropik T hücreler, doku makrofajları, mast hücreleri, non Langerhans hücreleri, granülosit ve fibroblastlardan oluşan efektif immünolojik bir organdır. Hücreler arasında iletişim UV, bakteri, kimyasallar ve diğer iritan faktörlerin tetiklediği sitokinler aracılığıyla olur. Psoriatik lezyonlarda dendritik hücreler T hücrelerini aktive edebilir. Olgunlaşmamış dendritik hücreler -Langerhans hücreleri- ilk defa karşılaşılan antijenleri tanıyıp yakalar ve lenf noduna göçer. Antijenleri T hücrelerine sunar ve T hücrelerini uyarır. Ancak dendritik hücrelerin nasıl aktive olduğu açıklığa kavuşmuş değildir. Bu durumda T hücre aktivasyonu; antijen sunan hücrelerin T hücre reseptörlerine antijen sunumu - klasik antijen sunumu- sonrasında gelişebilir. Aktif T lenfositlerin artışı, antijen tanıyan T hücreleri ve hafıza efektör hücreleri tetikler (Şekil 1).



Şekil 1: Psoriasisde T hücre aktivasyonu ve diferansiyasyonu (14)

Psoriasisde T_h1 ve T_h17 , T_h22 hücreleri ve sitokinleri

Antijenik uyarılardan sonra T lenfositler dolaşım sistemine girer, inflame deriye göç eder ve dermal kan damarlar etrafında yerleşir. Lenfositik infiltrat $CD4^+$ T hücrelerden zengindir(16). Özellikle intraepidermal T hücrelerin psoriasisde epidermal değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir(17).

T hücrelerinde üretilen sitokinler biyolojik olarak aktif, hücrelerin büyümesini fonksiyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen; immün cevabı ve inflamasyonu yöneten proteinlerdir. Sitokin aracılı cevap, doğal korunma mekanizmasının bir parçası olmakla beraber sitokinlerin doğru olmayan biyolojik ortamlarda fazla üretimi psoriasis de içeren geniş bir hastalık spektrumuna sebep olur.

Psoriasisde; T_h1/T_h2 sitokin dengesi değişir; T_h1 sitokinleri (interferon γ [Inf- γ], tümör nekrozis faktör α [TNF- α], interlökin 2 [IL-2] ve IL-12) artar(18). Son dönemlerde psoriasis patogeneğinde T_h17 ve T_h22 hücreleri ön plana çıkmıştır. T_h17 hücreleri IL-17, IL-22, IL-21 ve TNF- α ; T_h22 ise IL-22, IL-26, IL-13 üretir. Psoriasis patogenezinin son fazında, TNF- α T_h22 üretimini uyarır.

IFN- γ ; T_h1 aracılıklı immün cevabın gelişmesinde temel rolü üstlenir ve yeni psoriatik lezyonların ortaya çıkışında önemli olabilir(19). IFN- γ , özellikle psoriasisın erken dönemlerinde deriye göç eden immün hücre oranını artırır ve monosit, dendritik hücre, endotel hücreleri aktive eder. Keratinosit apoptozunu baskılamak, epidermal hücre proliferasyonunu uyarır(20). IL-2, IL-12; IFN- γ ve TNF- α transkripsiyonunu düzenler. IL-2; T hücre farklılaşması, proliferasyonu ve hafıza efektör T hücreye maturasyonundan sorumludur.

T_h1 yolağının diğer sitokini TNF- α ; psoriasisite sitokin kaskadını düzenleyen ana sitokindir. Özellikle lokal T hücre proliferasyonundan sorumludur. Aynı zamanda inflamatuvar cevapta keratinositlerin yer almasında ve akantozu ve mikst inflamatuvar hücrelerle dermal infiltrasyonu indükleyerek tip 1 immün cevabın başlatılmasında önemli bir yere sahiptir. Sistemik olarak IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) üretimini indükler(21-23). IL-6; T hücre aktivasyonunu ve akut faz cevabını yönetir, keratinosit proliferasyonunu uyarır. TNF- α kemotaktik sinyallerle nötrofil toplamasını sağlayan IL-8 salınımını da uyarır. Psoriatik deride dermal makrofajlar, T hücreler ve keratinositler TNF- α için önemli kaynaklardır. CD11c+ dendritik hücreler de yüksek oranlarda TNF- α üretmektedir. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrasında TNF- α 'nın nötralizasyonunun hastalık sürecinde önemli bir yeri olduğunu ve dolaylı olarak keratinosit proliferasyonunu uyardığı görüşünü desteklemektedir(24,25).

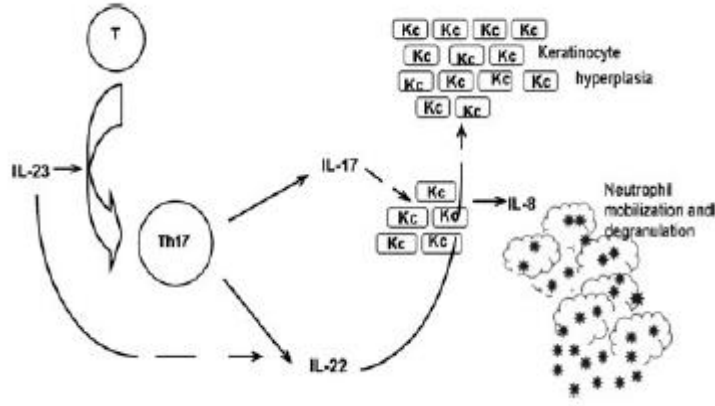
Son dönemlerde ön plana çıkan T_h17 yolağı hayvan modellerinde otoimmün inflamatuvar hastalıklarda temeli oluşturan IL-17 ve IL-22'yi üretir. Aynı zamanda bu hücreler CD4⁺ T hücre aracılıklı edinsel immünitede önemli bir yere sahiptir. T_h17 mediyatörleri; IL-1, IL-6, transforming growth factor- β (TGF- β) ve IL-23'tür. IL-23, dendritik hücre ve makrofajlar tarafından üretilir (Şekil 1). IL-23, T_h17 hücre proliferasyonunu uyarırken, diğerleri naif CD4⁺ T hücrelerinin aktif hafıza T_h17 hücrelerine farklılaşmasını uyarır(26-28). IL-17, IL-17F, IL-6 ve TNF üreten patojenik T hücre popülasyonunun büyümesinden sorumludur (Şekil 2). TNF- α ve IL-22'yi uyardığı gibi psoriasisın başlamasından sorumlu tutulmuştur. Psoriatik lezyonlarda ve dolaşımında

yüksek miktarda bulunan IL-23'ün UVB, PUVA, etanersept ve alefasept tedavisi sonrasında düştüğü gösterilmiştir(29-31). Yapı olarak p19 ve p40 alt ünitelerinden oluşur. IL12RB1 ve IL 23R reseptör kompleksine bağlanır. p40 IL-12 ve IL-23 ün ortak alt üniteleri; p19 ve p35 sırasıyla IL-23 ve IL-12'nin alt üniteleridir. Ustekinumab gibi TNF- α inhibitörleri de IL-23/T_h17 aksını hedefleyerek etki gösterir(32,33). Günümüzde IL-23/T_h17 aksının psoriasis patogenezinde kritik rolü olduğuna inanılmaktadır.

IL-17; T_h17 hücreleri tarafından üretilir, endotel hücrelerden ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. Bu nedenle enflamasyonun başlamasından ve devam etmesinden sorumludur. Keratinositleri uyararak psoriasisde artış gösteren IL-8 gibi interlökinlerin salınımını artırır. Psoriasis hastalarının kan dolaşımında IL-17 seviyelerinin arttığı ve psoriasis şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(34).

T_h22; stabil belirgin bir ekspresyon profili olmayan fonksiyonel T hücre grubudur. T_h22'yi antiinflamatuvar ya da proinflamatuvar olarak genellemek zordur. T_h22'nin yolakları, regülasyonu, farklılaşması ve T_h17 ile ilişkisi açık değildir(35).

IL-22, IL-10 ailesinden bir sitokindir. İmmun sistem ve epitelyal hücre arasında iletişimi sağlayarak epidermal hiperplazi ve hipogranülozu uyarır. Birçok hücrede sitokin, kemokin, akut faz proteinlerinin üretimini indükler (proenflamatuvar cevap). Aynı zamanda keratinositlerde antimikrobiyal peptidlerin üretimini düzenler(36). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada IL-22'nin %40'nun T_h17 hücreleri tarafından, kalanının ise IL-17 ve IFN- γ üretmeyen bereberinde CCR6 eksprese eden T_h22 hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiştir(37,38). In vitro IL-6 ve IL-23; IL-22 üretimini uyarır(39) ancak in vivo şartlarda IL-22 aktivasyonu için sadece IL-23 gereklidir. Bu nedenle IL-22 üretimi doğrudan IL-23 ile uyarılmaktadır. Psoriatik deride IL-22 üretimi artması periferik dolaşımdaki miktarıyla ve hastalık şiddetiyle ilişkilidir(40).



Şekil 2: Psoriasisde IL-22 ve IL-23'ün rolü(14)

Hücre yüzey belirteçleri

Hücre yüzey belirteçleri T helper hücrelerin ayırımında önemli bir yer almaktadır.

CCR6: B hücre olgunlaşmasında ve antijen aracılıklı B hücre farklılaşmasında önemli olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonda ve immünolojik yanıtta dendritik ve T hücrelerin göçünü, inflamasyon alanında toplanmasını kontrol eder.

CD161: Çoğunlukla doğal öldürücü hücreler üzerinde eksprese edilirler ama aynı zamanda doğal öldürücü T hücreler olarak adlandırılan T hücre alt grubu olarak da salınırlar. Son zamanlarda T_h17 için yüzeyel bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

CCR6'nın T_h1 ve T_h17 ayırımında en önemli hücre yüzey belirteci olduğu gösterilmiştir. CD161 ve IL23R az miktarda T_h17 hücrelerinde ve küçük miktarda T_h1 hücrelerinde üretilmektedir(41).

Patoloji

İmmün hücrelerin deriye göçünden sonra aktifleşmeleri ve eksprese ettikleri sitokinler yoluyla deride psoriatik değişiklikler başlar. Bu değişiklikler histopatolojik olarak;

i. kalınlaşmış epidermis(akantoz)

- ii. granüler tabakanın kaybolması (hipogranüloz)
 - iii. keratinositlerin anormal farklılaşmasıyla nükleusların kalması (parakeratoz)
 - iv. papiller dermiste kan damarlarında belirgin dilatasyon
 - v. dermiste CD4⁺ T helper (Th) hücreler, antijen sunan dendritik hücreler(DC), epidermiste CD8⁺ T hücreler ve nötrofillerden oluşan inflamatuvar infiltrat ile karakterizedir.
- Nötrofillerin spongiotik bir püstül içinde toplanmasına 'Kogoj'un spongiform püstülü' ve stratum korneumda nötrofil artıklarının parakeratozla çevrili birikimlerine 'Munro mikroabseleri' denilmektedir ve psoriasis için patognomoniktir.

Klinik özellikler

Psoriasis vulgarisin en sık karşılaşılan klinik formu kronik plak tip psoriasisidir. Daha az sıklıkta vücut yüzeyinin tama yakın tutulumu (eritrodermik psoriasis) veya çok sayıda küçük yaygın dağılımlı papül ve plaklar (guttat psoriasis), daha nadiren generalize püstüler psoriasis ve palmoplantar püstüloz olarak görülebilir. Alevlenmeler süresince psoriatik lezyonlar sıklıkla kaşıntılıdır. Psoriatik plakların çevresinde toplu iğne başı büyüklüğünde papüller, plaklarda aktif eritemli kenar ve Köbner fenomeni mevcuttur.

Tablo 2 Psoriasis vulgaris klinik formları ve başlıca özellikleri(42)

Psoriasis Vulgaris Klinik Formları ve Başlıca Özellikleri
Kronik plak tip psoriasis Diz, dirsek, presakral ve saçlı deri yerleşim Kısmen simetrik dağılımlı keskin kenarlı eritemli squamli plaklar Mum lekesi fenomeni +, Auspitz belirtisi +, Koebner fenomeni +
Guttat psoriasis Çocukluk döneminde sık Üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü
Eritrodermik psoriasis Akut veya yavaş başlangıçlı Klasik yerlerde yerleşen kronik plaklar, tırnak bulguları (+) ve yüz tutulumu (-)
Püstüler psoriasis Eritem ve steril püstüllerle karakterize Patolojide nötrofil infiltrasyonu Klinik formları; 1.von Zumbach paterni 2. Anüler patern 3.Egzantematik tip 4.Lokalize patern
Palmoplantar püstüloz Steril püstüllerine ilave olarak sarı-kahverengi maküllerle karakterize Kronik seyirli Palmoplantar bölgeye sınırlı Steril inflamatuvar kemik lezyonlarına eşlik eder
Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası Nadir görülür El parmaklarının distal kısımlarında Tırnak yatağını tutabilir

Tedavi

Psoriasis şiddeti genetik ve çevresel faktörlere göre değişen; birçok klinik görünümde olabilen bir hastalıktır. Tedavisinde hastalık şiddetine göre topikal ve sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur (Tablo 3). Tedaviye PAŞİ (Psoriasis alan şiddet indeksi), VYA (Vücut yüzey alanı) ve DYKİ (Dermatoloji yaşam kalite indeksi) ölçeklerine göre karar verilir. PAŞİ≤10, VYA≤10,

DYKİ≤10 ise hafif plak psoriasis olarak değerlendirilir ve topikal tedaviler uygulanır.

PAŞİ≤10, VYA≤10, DYKİ>10 ise hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve bu durum genellikle görünür alanların tutulumu, saçlı deri şiddetli tutulumu, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı, rekalsitran plakların varlığı, artrit varlığında ortaya çıkar. Bu olgularda kısa süreli sistemik tedavi uygulanabilir.

PAŞİ>10, VYA>10, DYKİ≤10 ise hastanın hastalıkla baş etme mekanizması geliştirdiğini yaşam kalitesi üzerinde daha az etkisi olduğunu gösterir. Ancak sistemik inflamasyon ve komorbiditeler arasındaki ilişkiden dolayı sistemik tedavi önerilebilir.

PAŞİ>10, VYA>10, DYKİ>10 ise şiddetli plak psoriasis olarak değerlendirilir ve sistemik tedavi önerilir(43).

Tablo 3: Psoriasis tedavisi

PSORIASIS TEDAVİSİ	
Topikal Tedavi	Sistemik Tedavi
Topikal kortikosteroid	Fototerapi (db UVB, sistemik PUVA)
Katran	Metotreksat(MTX)
Antralin	Sistemik Retinoid
Tazaroten	Siklosporin
Vitamin D3 analogu	Biyolojik ajanlar
Topikal kalsinörin inhibitörü	(Etanersept,infliksimab,adalimumab,ustekinumab)

Burada hızlı etkinlik süreleri nedeniyle çalışmada tercih edilen sistemik ajanlardan siklosporin ve biyolojik ajanlardan bahsedilmektedir.

Siklosporin (Cs A)

1970 yılında Gams tarafından bir mantar olan tolypocladium inflatum'dan izole edilen bir peptiddir. Kontrollü çalışmalara dayanılarak siklosporin psoriasisın şiddetli bulguları için oldukça etkili bir tedavidir.

Etkinliđi tırnak psoriasis dahil bütün psoriasis varyantlarında ve daha az olmak üzere psoriatik artritte gösterilmiştir(44).

Siklosporin; T lenfositlerin hücre içi proteinleri olan siklofiline bağlanır. Siklofilin-siklosporin kompleksi kalsinorini baskılar. Kalsinörin; transkripsiyonel faktör olan aktif T hücrelerin sitoplazmik nükleer faktör (NFATc)'ü defosforile ederek aktifleştirir. Aktif NFATc , nükleusa göçer ve IL-2 üretimini uyarır. Siklosporin ile aktif CD4⁺ T hücrelerinde IL-2 üretimi inhibisyonuyla inflamatuvar süreç bloke olur. Siklosporin düşük doz kullanımı sonrasında T hücrelerinin T_h1, T_h2 ve T_h17'ye farklılaşmasının baskılandığı ve belirgin şekilde IFN-γ, IL-4 ve IL-17'nin baskılandığı gösterilmiştir(45).

Monoterapi olarak kullanıldığında 8-12 haftada %60-80 oranında hızlı iyileşme görülmektedir. Klinik yanıt kullanılan siklosporin dozuyla uyumludur. En önemli yan etkisi akut veya kronik nefrotoksisitedir. Akut nefrotoksisite dozun azaltılmasıyla normale döner. Kronik toksisite ise 6-12 ay kullanım sonrasında gelişen, ilerleyici, dönüşümsüz interstisyel fibroz sonucu gelişen böbrek fonksiyon bozukluğudur. Diğer bilinen yan etkileri hipertrikoz ve dişeti hipertrofileridir. Kolesterol, trigliserit, bilirubin yüksekliği, magnezyum düşüklüğü gibi laboratuvar bulgularının yanı sıra bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, eklem ağrısı, parestezi ve hiperestezi gibi yan etkiler de görülebilir. HIV, lenfoma gibi immün sistem yatkınlıklarında böbrek fonksiyon bozukluklarında, hipertansiyonda, malignitesi ya da malignite hikayesi olanlarda immünsüpresif, radyasyon ve PUVA tedavisi alanlarda kullanılmamalıdır. Siklosporin psoriasisde uzun süre yan etkilerinden kaçınmak için ardışık ya da dönüşümlü yerel veya sistemik ilaçlarla kombine kullanılabilir(44).

Biyolojik ajanlar

Psoriasis immünopatogenezi üzerindeki çalışmaların artmasıyla geliştirilen hedefe yönelik tedaviler (biyolojik ajanlar) 10 yıldır şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır.

Biyolojik ajanlar; canlı organizmalardan elde edilen protein yapısında ilaçlardır. İnsan proteinlerinin etkilerini taklit ederek ya da ekstrasellüler hedeflerine bağlanarak moleküler aktivasyon basamaklarını bloke ederler. Organ toksisiteleri yok denecek kadar azdır. Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere onay verilen biyolojik ajanlar; T hücre modülatörleri (alefasept), TNF- α blokerleri (etanersept, infliksimab, adalimumab) ve son zamanlarda ustekinumabdır. Hali hazırda Türkiye pazarında etanersept, infliksimab, adalimumab yer almaktadır

TNF- α blokerleri hem çözüdür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Etanersept; hücre yüzeyi reseptörleriyle etkileşime girerek endojen TNF'nin etkisini bloke eden rekombinan insan TNF reseptör füzyon proteindir(46). İnfliksimab, şimerik bir monoklonal antikordur. Adalimumab, TNF- α 'ya karşı rekombinan IgG1 ilk tam insan monoklonal antikorudur. Etanersept, Amerika'da, Avrupa'da ve Türkiye'de psoriasis ve psoriatik artropatide onay almıştır. Uygulama ilk üç ay haftada iki defa 50 mg sonra üç ay süreyle haftada iki defa 25 mg veya haftada bir defa 50 mg s.c. şeklindedir. İnfliksimab, Amerika'da psoriatik artrit, Avrupa'da ve Türkiye'de kronik plak tip psoriasisde onay almıştır. İlaç yaklaşık iki saat infüzyon şeklinde 5 mg/kg dozunda 0., 2. ve 6. haftalarda ve daha sonra 8 haftada bir olmak üzere verilir. Adalimumab 2002'de romatoid artrit, 2008'de orta-şiddetli plak psoriasisde FDA onayı almıştır. Kullanımı ilk gün uygulanan 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra, birinci haftadan itibaren her iki haftada bir 40 mg'lık subkutan enjeksiyonlar şeklindedir. Adalimumab ve etanersepte en sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. İnfliksimab uygulaması esnasında nadiren anafilaktik şok görülebilir. Bu nedenle acil müdahale yapılabilecek ortamlarda infüzyonlar verilmelidir. TNF- α blokerleri ile tedavide gastrointestinal yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkiler görülebilir. TNF- α blokerleri ağır kalp yetmezliği, santral sinir sistemi demyelizan hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır ve latent tüberküloz açısından dikkatli olunmalıdır.

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23 ikişer alt ünitelerden oluşan heterodimerik sitokinlerdir. P40 ortak alt ünite IL-12 p35 ile IL-23 p19 ile heterodimer

oluştururlar. P40'a bağlanarak etki gösteren anti IL12/23p40 antikoru (ustekinumab) T_h1 ve T_h17'nin her ikisini de inhibe eder. FDA tarafından 2009'da onay almıştır. Dozu; 100 kg'nın altında başlangıçta, bir ay sonra ve her  ayda bir 45 mg, 100 kg'ın üzerinde başlangıçta bir ay sonra ve her  ayda bir 90 mg şeklindedir. Yan etki ve kontrendikasyonları TNF- blokerleri ile benzerdir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya orta şiddetli psoriasis tanısı olan (PAŞİ>10, VYA>10) 33 hasta alındı. 16 olguya cys A, 17 olguya biyolojik ajan (TNF- α blokeri) uygulandı. Ayrıca yaşları ve cinsleri çalışma grubuyla uyan 10 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Eşlik eden otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul onay no: 2011-15/11) ve çalışma kriterlerine uygun olarak tedaviye alınan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmada hasta grubunda tedavi öncesi, tedavinin ikinci ayında; kontrol grubundan ise bir kere olmak üzere EDTA'lı tüplere 6'şar ml kan alındı. Periferik kanda flow sitometri yöntemiyle hücre yüzeyi belirteçleri CD161, CCR6 ve IL-23R ekspresyonu, Luminex yöntemiyle de IL-17A, IL-22, IFN- γ , TNF- α , IL-10 ve IL-13 sitokin düzeyleri bakıldı. Elde edilen sitokin seviyeleri ve T hücre düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti (PAŞİ hesaplamasıyla) tedaviye yanıt ve uygulanan tedavi yöntemleri arası ilişki incelendi.

Flow sitometri yöntemiyle hücre yüzey belirteçleri ekspresyonunun değerlendirilmesi

Flow sitometri cihazıyla uyumlu 5 ml'lik tüpe 100 μ l tam kan tüpün çevresine bulaştırmadan sadece dibine gelecek şekilde pipetlendi. 5 μ l IL-23R-PE (R&D, Minneapolis), 10 μ l CD161-FITC (B&D, Pharmingen, USA), 5 μ l hCCR6-PERCP (R&D, Minneapolis), 10 μ l CD4-APC (B&D, Pharmingen, USA) sırasıyla kan örneğinin içinde pipetlenip vorteksledi. 15 dakika karanlıkta ve oda ısısında inkübe edildi. Süre bitiminde %10 lizis solusyonundan 2 ml eklenerek vorteksle karıştırıldı. Tekrar 10 dakika karanlıkta ve oda ısısında inkübe edildi. FACS lyse wash assistant

(B&D,USA) cihazında 2 kez yıkandıktan sonra FACS Canto(B&D,USA) flow sitometri cihazında uygun parametre aralıkları belirlenerek hücreler uygun kapılara alınıp değerlendirme yapıldı.

Luminex yöntemiyle sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi

Toplanan kanlar ticari multiplex sitokin kiti (Bio-Rad,USA) ile değerlendirildi. Kan örnekleri 1000xg 10 dakika 20-25°C'de santrifüj edildi. Çalışma zamanına kadar saklanmak üzere kanlar porsiyonlara ayrılarak -80°C'de saklandı. Çalışma günü liyofilize antijen standartlarına numune türüne özgü 250 µl standart tampon eklenerek sulandırıldı ve seri dilusyonları hazırlandı. İçinde kuyucuklar bulunan filtre plaka işleme hazır hale getirildi. Her kuyucuğa 50 µl antikor boncuğu eklendi. 150 µl yıkama tamponu ilave edilerek bir kez yıkandı ve 25 µl antijen standartları ve hasta serumları eklendi. Plaklar oda sıcaklığında 60 dakika 500 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üç kez yıkama tamponuyla yıkandı. Her kuyucuğa saptama antikoru eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika 500 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. Üç kez yıkama tamponuyla yıkama işleminden sonra her kuyucuğa 50 µl streptavidin –PE (SAPE) eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 500 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. Her kuyucuğun üzerine okuma tamponu eklendi. Elde edilen değerler Luminex™ cihazında okundu.

PAŞİ değerlendirmesi

PAŞİ skoru hesaplaması Tablo 4'de gösterildiği gibi yapıldı.

Tablo 4: PAŞİ skoru

Baş	0.1 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
Gövde	0.3 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
Üst ekstremiteler	0.2 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
Alt ekstremiteler	0.4 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
	+.....PASI skoru
A: Tutulan alan değeri (1:<%10, 2:%10-30, 3:%30-50, 4:%50-70, 5: %70-90, 6:%90-100)	
E, I, D (E: Eritem, I: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon): Lezyonun şiddetine göre 0-4 arası değerlendirilir	

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı örneklemelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanıldı. Tedavi sonrasında elde edilen ölçümlerin gruplar arası farklılıkları tedavi öncesine göre hesaplanan yüzde değişimleri üzerinden karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p= 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları değerlendirilen veriler açısından homojendi. Biyolojik ajan kullanan grup 14 erkek 3 kadın, siklosporin kullanan grup 10 erkek 6 kadın, sağlıklı gönüllü grubu 6 kadın 4 erkekten oluşmaktaydı. Biyolojik ajan kullanan grubun yaşları 22-60 arasında (ortalama 43,2), siklosporin kullanan grubun 22-73 arasında (ortalama 41,8) sağlıklı gönüllü grubun 25-43 arasında (ortalama 34,1) idi. Başlangıç PAŞİ değerleri biyolojik kullanan grupta 10-35 arasında (ortalama 22,07), siklosporin kullanan grupta 10,8-32,6 arasında (ortalama 18,66) idi. Biyolojik kullanan grupta 10 hasta metotreksat ve siklosporin, 3 hasta metotreksat, siklosporin ve başka bir biyolojik ajan, 3 hasta metotreksat ve başka bir biyolojik ajan, bir hasta ise metotreksat almıştı. Siklosporin kullanan grupta 11 hasta geçmişte sistemik tedavi almamışken; 4 hasta metotreksat, 1 hasta siklosporin kullanmıştı. Siklosporin kullanan grubun hastalık süresi 1-35 yıl (ortalama 13,9 yıl), biyolojik ajan kullanan grubun hastalık süresi 2-31 yıl (ortalama 14,6 yıl) idi. (Tablo 5)

Tablo 5: Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler		Cs A	BA	Kontrol	P değeri
Cinsiyet E/K		10/6	14/3	4/6	<0.080
Yaş (min-max)		22-73	22-60	25-43	<0,683
Önceki tedavi	Mtx	4	1	-	-
	Cs A	1	-	-	
	Mtx+BA	-	3	-	
	Mtx+Cs A+ BA	-	3	-	
Hastalık süresi /yıl (min-max)		1-35	2-31	-	<0,402
Başlangıç PAŞİ(min-max)		10,8-32,6	10-35	-	<0,345

mtx:metotreksat; Cs A: siklosporin, BA; biyolojik ajan

Çalışmamızda CCR6⁺IL23R⁻ ve CCR6⁺CD161⁻ T hücreleri T_h1 klonu, CD4⁺IL23R⁺, CCR6⁻IL23R⁺, IL23R⁺CD161⁺ ve IL23R⁺CD161⁻ hücreleri T_h17 klonu olarak değerlendirilmiştir.

Flow sitometrik incelemede kontrol grubu ve siklosporin alan grup karşılaştırıldığında siklosporin alan grupta CCR6⁺IL23R⁻ ve CCR6⁺CD161⁻ hücrelerinin oranları artmış, IL23R⁺CD161⁺ ve IL23R⁺CD161⁻ hücrelerinin oranları azalmış olarak; kontrol grubu ve biyolojik ajan alan grup karşılaştırıldığında CCR6⁺IL23R⁻ hücrelerinin oranları artmış, CD4⁺IL23R⁺ ve IL23R⁺CD161⁻ hücrelerinin oranları azalmış olarak bulundu (p<0,05). Bu bulgu biyolojik ajan ve siklosporin alan gruplarda kontrol grubuna göre T_h1 klonu artarken, T_h17 klonu azalmış olarak yorumlandı.

Siklosporin ve biyolojik ajan grupları tedavi öncesi karşılaştırıldığında siklosporin grubunda CCR6⁺CD161⁻ hücre oranı anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 6). Bu veri siklosporin grubunda T_h1 klonunun anlamlı yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 6: Grupların T hücre belirteçlerinin karşılaştırılması

Belirteçler	Kontrol %	Cs A %	BA %	P değeri	Anlamı
CCR6 ⁺ IL23R ⁻	3,3*	13,4	8,8*	<0,05*	Th1
CCR6 ⁺ CD161 ⁻	3,45	10,35 [§]	6,1 [§]	<0,05 [§]	
CD4 ⁺ IL23R ⁺	1,65*	0,7	0,7*	<0,05*	Th17
IL23R ⁺ CD161 ⁺	3,45	10,35	6,1	<0,05	
IL23R ⁺ CD161 ⁻	4,75*	2,2	2,0*	<0,05*	

Cs A: siklosporin, BA; biyolojik ajan **Cs A- kontrol grubunun karşılaştırılması;**

¥ BA- kontrol grubunun karşılaştırılması; § Cs A-BA karşılaştırılması

Siklosporin alan grubun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Biyolojik ajan alan grubun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında flowsitometri yöntemiyle CD4⁺IL-23R⁺, CCR6⁺IL23R⁺, CCR6⁻IL23R⁺, IL23R⁺CD161⁺, IL23R⁺CD161⁻ ve CD4⁺CD161⁺CCR6⁺IL-23R⁺ hücrelerde tedavi sonrasında anlamlı artış gözlemlendi (p<0,05) (Tablo 7). Bu bulgu tedavi sonrasında biyolojik ajan grubunda T_h17 klonunun arttığını göstermektedir.

Tablo 7: Cs A, BA gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hücre yüzey belirteçlerinin karşılaştırılması

Belirteçler	BA %		Cs A %		p değeri	Anlamı
	T.Ö.	T.S	T.Ö.	T.S.		
CD4 ⁺ IL-23R ⁺	0,7	1,4	0,7	1250	<0.05	Th17
CCR6 ⁺ IL23R ⁺	0,5	1,3	0,4	0,4		
CCR6 ⁻ IL23R ⁺	3	4,1	2	3,15		
IL23R ⁺ CD161 ⁻	2	4	2,2	3,05		
CD4 ⁺ CD161 ⁺ CCR6 ⁺ IL-23R ⁺	0	0,2	0	0		

Cs A: sikloporin, BA; biyolojik ajan

Luminex™ yöntemiyle IL-17A, IL-22, IFN- γ , TNF- α , IL-10 ve IL-13 sitokinleri incelendi. Kontrol grubuyla biyolojik ajan grubu karşılaştırıldığında biyolojik ajan grubunda IL-22 ve IFN- γ düzeyleri düşük; kontrol grubu ile siklosporin grubu karşılaştırıldığında siklosporin grubunda IL-22 ve IL-10 düzeyleri düşük saptandı ($p < 0.05$)(Tablo 8)

Tablo 8: Grupların Luminex yöntemiyle bakılan sitokin seviyelerinin tedavi öncesi karşılaştırılması

Belirteçler	Kontrolpg/ml	Cs A pg/ml	BA pg/ml	P değeri
IL-22	68,25 [€]	23,5 [€]	33,5	<0,05 [€]
IL-10	5,5 [€]	3,0 [€]	3,5	<0,05 [€]
IFN- γ	4,5	3	3	<0,05

Cs A: sikloporin, BA; biyolojik ajan **BA- kontrol grubunun karşılaştırılması;**

€ Cs A-kontrol grubunun karşılaştırılması

Hasta grupları tedavi öncesi karşılaştırıldığında biyolojik ajan grubunda siklosporin grubuna göre IL-22 yüksek; tedavi sonrası karşılaştırıldığında siklosporin grubunda biyolojik ajan grubuna göre IL-22 ve IL-10 yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplarının sitokin seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Belirteçler	BA pg/ml		Cs A pg/ml		p değeri
	T.Ö.	T.S	T.Ö.	T.S.	
IL-22	33,5	18,5 ^β	23,5	50,25 ^β	<0,05 ^β
IL-10	3,5	4,00 ^β	3	5,50 ^β	<0,05 ^β

Cs A: sikloporin, BA; biyolojik ajan **BA – Cs A tedavi öncesi** β; BA – Cs A tedavi sonrası

Hem biyolojik ajan grubunda hem de siklosporin grubunda tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubunda (siklosporin ve biyolojik ajan grubu); çalışma öncesi sistemik tedavi almayan ve sistemik tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında veya biyolojik ajan grubunda psoriatik artritli olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında sitokin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı.

Siklosporin grubunda iki hastada artrit saptandığından istatistiksel değerlendirme dışında bırakıldı.

Siklosporin ile tedavi edilen grubun 15'inde PAŞİ 75'e, birinde PAŞİ 50'ye ulaşıldı. Biyolojik ajanla tedavi edilen grubun 13'ünde PAŞİ 75'e, ikisinde PAŞİ 50'ye ulaşıldı. 2 hastada yanıt alınamadı.

Biyolojik ajan tedavisinde T_h17 ile ters orantılı olarak PAŞİ değerlerinde düşme saptandı. Sitokin seviyeleri değişmedi. Siklosporin tedavisinde PAŞİ'de düşme izlenirken T hücre ve sitokin düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Tedavi öncesinde grupların başlangıç PAŞİ değerleri homojen ve uyumlu iken IL-22 seviyesi biyolojik ajan grubunda daha yüksek bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Psoriasis; derinin sık karşılaşılan inflamatuvar, otoimmün hastalıklarından biridir. Klasik bilgi psoriatik deride T_h1 ve T_h17 hücrelerinin arttığı yönündedir. Periferik kanda T_h17 hücrelerinin düzeyi ile ilgili araştırmalarda ise çelişkili sonuçlar vardır. Kagami ve ark.(41) çalışmalarında T_h17 hücre düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ancak Kryzec ve ark.(47) yaptıkları çalışmada periferik kanda T_h17 hücrelerini normal seviyede bulmuşlardır. Kryzec ve ark.; T_h1 'in IFN- γ yoluyla T_h17 'leri suprese ederken, IFN- γ 'nın aynı zamanda myeloid antijenleri uyararak IL-1 ve IL-23 üretimini artırarak böylece IL-17+ T hücreleri uyardığını savunmaktadırlar.

Crohn hastalığı ve psoriasis olan üçer hastanın biyopsi materyallerinin ve 23 donörden göbek kordonu kanının incelendiği bir çalışmada T_h1 ve T_h2 'ye göre T_h17 üzerinde yüksek oranda CD161 ekspresyonu bulunmuştur(48). IL-17 üreten hücreler üzerinde CD161⁺CD4⁺ yüzey belirteçlerinin yer aldığı ve ayrıca CCR6⁺ da eksprese ettiği saptanmıştır. IL 23R ekspresyonu ve IL-17 üreten T hücreler arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur. Shen ve ark.ları(49) romatoid artrit, ankilozan spondilit ve sağlıklı kontrollerin yer aldığı grupta yaptığı çalışmada IL-17 üreten T hücrelerinde yüksek oranda CCR6 pozitifliği saptamışlar (AS; 88,95, RA; 86,68, sağlıklı kontrol; 87,03) Kagami ve ark.nın(41) psoriasisde yaptığı bir çalışmada ise IL-17A⁺ hücrelerin büyük çoğunluğunda, IL-22 hücrelerin yarısından fazlasında, IFN- γ ⁺ hücrelerinin dörtte birinde CCR6 pozitif saptanmıştır.

Bu bulgular ışığı altında CCR6 hem T_h1 hem T_h17 'yi temsil edebilirken, IL-23R ve CD161 T_h17 'yi temsil ettiği anlaşılmaktadır. Bu hücrelerin üzerinde bahsi geçen belirteçler sürekli aynı anda bulunmayabilmektedirler.

Çalışmamızda kontrol grubu ve siklosporin alan grup karşılaştırıldığında siklosporin alan grupta periferik kandan bakılan CCR6⁺IL23R⁻ ve CCR6⁺CD161⁻ hücrelerinin oranları artmış; IL23R⁺CD161⁺

ve IL23R⁺CD161⁻ hücrelerinin oranları azalmış olarak; kontrol grubu ve biyolojik ajan alan grup karşılaştırıldığında CCR6⁺IL23R⁻ hücrelerinin oranları artmış, CD4⁺IL23R⁺ ve IL23R⁺CD161⁻ hücrelerinin oranları azalmış olarak bulundu. Biyolojik ajan ve sikloporin alan gruplarda kontrol grubuna göre T_h1 klonu artarken, T_h17 klonu azalmış olarak yorumlandı. Periferik kanda doğal öldürücü hücreler, makrofajlar bulunmaktadır. Dolayısıyla mikroçevre içinde CD4⁺ T hücreleri T_h1'e yönlendirecek sitokinler yer almaktadır. Sonuçlar analizden önce CD4⁺ T hücrelerin ayrıştırılmadan doğrudan periferik kan mononükleer hücreleri üzerinden çalışılmasından kaynaklanabilir. Annonziato ve ark.nın(50) yaptığı bir çalışmada IL-17 üreten T hücrelere(T_h17) ek olarak kanda ve dokuda IL-17 ve IFN-γ üreten birçok T hücre bulunduğu bildirilmiştir (T_h17/T_h1) Bu hücrelerin hem (ROR-γt) hem de T-bet eksprese ettikleri IL-12 varlığında T_h17'nin T_h1'e kayabildiği bu etkinin kısmen IL-23 ile antagonize edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada görülen T_h17'nin T_h1'e kayması çalışmamızda bulunan T_h1 hücre yüksekliği ve T_h17 hücre düşüklüğünü desteklemektedir.

Siklosporin; T lenfositlerin hücre içi proteinleri olan siklofiline bağlanır. Siklofilin-siklosporin kompleksi IL-2'yi uyaran kalsinorini baskılar. Siklosporin ile aktif CD4⁺ T hücrelerinde IL-2 üretimi inhibisyonuyla inflamatuvar süreç bloke olur. Siklosporin düşük doz kullanımı sonrasında T hücrelerinin T_h1, T_h2 ve T_h17'ye farklılaşmasının baskılandığı ve belirgin şekilde IFN-γ, IL-4 ve IL-17'nin baskılandığı gösterilmiştir(45). Çalışmamızda, siklosporin alan grubun tedavi öncesi ve sonrası T hücreleri flow sitometri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. T hücre sonuçları ile PAŞİ değerleri uyumlu bulunmamıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da sitokin düzeyi ve klinik arasındaki uyumsuzluk görülebilmektedir(51,52).

Karaciğer transplantasyonu sonrasında siklosporin kullanan 20 hastada yapılan bir çalışmada IL-17 ve IL-23 incelenmiş ve siklosporin tedavisinden sonra bu sitokinlerde anlamlı bir azalma saptanmamış, sonuçta T_h17 yolağında anlamlı bir baskılanma görülmemiştir(51). Lemaître ve ark.(52) akciğer transplantasyonu sonrasında siklosporin alan hasta

grubunda yaptığı çalışmada; siklosporinin T_h1 'i baskıladığı ancak in vivo olarak T_h2 ve T_h17 seviyelerini etkilemediği göstermişlerdir. Siklosporinin IFN- γ baskılanması ile T hücre cevabının T_h2 ve T_h17 hücrelerine kaydığını savunmuşlardır. Başka bir çalışmada T hücre cevabı üzerinde siklosporinin bu etkisini naif ve hafıza $CD4^+$ T hücreler üzerinden açıklamaya çalışmış ve hafıza periferik mononükleer hücrelerin siklosporin aracılıklı inhibisyonunda naif hücrelerden daha az hassas olduğunu göstermiştir(53).

TNF- α , T lenfositleri, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen pro-inflamatuvar bir sitokindir ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmaktadır. IL-1, IL-6 ve IL-8 dahil sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü NF- κB 'yi yukarı çeker ve keratinosit çoğalmasını sağlar. Tüm bu sinyaller birçok organda patolojik inflamasyona yol açabilir. TNF- α blokerleri (etanersept, infliksimab, adalimumab) ile tedavide TNF- α nötralizasyonu psoriasis patogenezindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur. Kagami ve ark.(41) infliximab tedavi sonrasında klinik skorlarda ve periferik kanda T_h17 , T_h1 seviyelerinde T_h17 klonunda daha fazla olmak üzere azalma saptamışlardır.

Biyolojik ajan alan grubun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında flow sitometri yöntemiyle $CD4^+IL-23R^+$, $CCR6^+IL23R^+$, $CCR6^-IL23R^+$, $IL23R^+CD161^+$; $IL23R^+CD161^-$ ve $CD4^+CD161^+CCR6^+IL-23R^+$ T hücre oranlarında anlamlı artış gözlemlendi. Tedavi sonrasında biyolojik ajan grubunda T_h17 klonunun arttığı saptandı. T_h17 hücre klonu ile ters orantılı olarak PAŞİ değerlerinde düşme saptandı. T_h17 hücresi tedavi sonrası psoriatik plaklardan periferik dolaşıma geçer. Bu da klinik olarak iyileşmeyi gösteren PAŞİ değeri düşerken periferik kandaki hücre yükselmesini açıklayabilir.

Psoriasisle ortak immün yollarla hastalık oluşturan RA'da yapılan çalışmalarda da çalışmamızdakine benzer sonuçlar elde edilmiştir. RA tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada TNF- α blokeri kullanımı sonrasında periferik kanda T_h17 seviyeleri yüksek bulunmuştur(49). Benzer olarak TNF- α blokeri kullanan RA tanılı başka bir hasta grubunda T_h17 'ye özgül CCR6

ekspresyonunun enflamasyon alanında azaldığı ancak periferik kanda arttığı saptanmıştır(54).

Fareler üzerinde yapılan deneysel artrit çalışmasında TNF- α blokajı ile periferik kanda T_h1 ve T_h17 'de artış saptanmıştır. TNF, IL-17 ve IFN- γ üzerinde negatif -feed back- etki gösterir. Bu etkiyi T_h1 ve T_h17 değişimi için gerekli olan IL12/23 p40 ortak ünitede down regulasyon yoluyla yapar(55). TNF- α blokajı; T_h1 ve T_h17 hücrelerinin eklemlere göçünü engelleyerek periferde artmasına neden olur. Periferik kanda T_h17 ve/veya T_h1 artışı aynı zamanda TNF- α blokeri kullanımı sonrası otoimmünite ve demyelinizasyon gibi nadir görülen yan etkilerden sorumlu tutulmuştur(56). Çalışmamızda TNF- α blokeri kullanımı sonrasında sadece T_h17 klonunda yükselme olması, deneysel artrit çalışmasındaki gibi T_h1 klonunda artış olmaması; psoriasisin immünopatogenezindeki farklılıkların belirleyici olduğu ve daha ayrıntılı çalışmalarla ortaya konması gerektiğini düşündürmektedir.

Siklosporin ve biyolojik ajan grupları tedavi öncesi karşılaştırıldığında siklosporin grubunda CCR6⁺CD161⁻ anlamlı yüksek bulunması siklosporin grubunda T_h1 klonunun anlamlı olarak yüksek olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Siklosporin başlanan grup daha öncesinde konvansiyonel tedavi kullanmamış hastalar, biyolojik başlanan grup ise daha öncesinde siklosporini de içeren konvansiyonel tedavi almış hastalardan oluşmaktaydı. Bulgularımıza göre siklosporin tedavi öncesi sonrası flow sitometrik ölçümlerde değişiklik olmaması ve psoriasisde T_h1 klonunun yüksek olması; tedavi öncesinde siklosporin grubunda biyolojik ajan grubuna göre T_h1 yüksekliğini açıklayabilir

T_h22 son dönemlerde tanımlanan çok az bilgi sahibi olunan bir klondur. T_h22 'yi proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar olarak genellemek zordur. Eksprese ettiği IL-26, IL-13 gibi sitokinlerinin yanında en önemlisi IL-22'dir. Plasmositoid dentritik hücrelerin yardımıyla IL-6 ve TNF- α T_h22 klonunu artırır. IL-22'nin %40'nun T_h17 tarafından, kalanının ise IL-17 ve IFN- γ üretmeyen T_h22 tarafından üretildiği gösterilmiştir. IL-22'nin epitel hücreleri üzerinde rejeneratif ve koruyucu bir rolü vardır. Primer non inflamatuvar

etkisi; iyi kontrol edilmediği zaman patolojik rollere dönüşebilir. TNF- α keratinositlerin IL-22'ye karşı oluşan cevaplarını IL-22 reseptör ve sinyal iletim elemanlarının ekspresyonunu yukarı çekerek artırır. Psoriasis patogenezinin son evresinde TNF- α T_h22 klonunun farklılaşmasını artırır. IL-22'nin proinflamatuvar etkileri çok azdır ve otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, Luminex™ yöntemiyle IL-17A, IL-22, IFN- γ , TNF- α , IL-10 ve IL-13 sitokinleri incelenmiştir. Kontrol grubuyla biyolojik ajan grubu karşılaştırıldığında biyolojik ajan grubunda IL-22 ve IFN- γ düzeyleri düşük; kontrol grubu ile siklosporin grubu karşılaştırıldığında siklosporin grubunda IL-22 ve IL-10 düzeyleri düşük saptandı. Meepansan ve ark.(57) yaptıkları bir çalışmada metotreksat verilen psoriasis hastalarında IL-22 seviyesini tedavi sonrasında düşük bulmuşlardır. Lemaître ve ark.(52) akciğer transplantasyonu sonrasında siklosporin alan hasta grubunda yaptığı çalışmada; siklosporinin IFN- γ baskılanmasına yol açtığını ve böylece T hücre cevabının T_h2 ve T_h17'ye kaydığını savunmuşlardır. Çalışmamızda da biyolojik ajan grubu metotreksat, siklosporin gibi klasik tedavileri kullanan ancak yanıt alınamayan gruptur. Siklosporin grubunun bulguları ve bu çalışmaların sonuçları da biyolojik ajan grubu verilerini destekler nitelikte bulunmuştur. Siklosporin grubundaki sitokin seviyelerinin düşüklüğü; IL-22'nin antiinflamatuvar etkisine bağlanabilir. IL-22 ve IL-10 aynı aileye aittirler. Bu nedenle IL-10 da IL-22 benzeri etkilerden dolayı saptanmış olabilir.

Hasta grupları tedavi öncesi karşılaştırıldığında biyolojik ajan grubunda siklosporin grubuna göre IL-22 düzeyleri yüksek; tedavi sonrası karşılaştırıldığında siklosporin grubunda biyolojik ajan grubuna göre IL-22 ve IL-10 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu veriler de IL-22'nin antiinflamatuvar etkisinin arttığını düşündürmektedir.

Hem biyolojik ajan grubunda hem de siklosporin grubunda tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunda (siklosporin ve biyolojik ajan grubu); hiç sistemik tedavi almamış ve konvansiyonel sistemik tedavilerden ve biyolojik ajanlardan en az birini almış

hastalar karşılaştırıldığında sitokin düzeylerinde de anlamlı fark saptanmamıştır.

Biyolojik ajan grubunda psoriatik artriti olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında sitokin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Sitokin düzeylerinin perifere yeteri kadar yansımaması bir çok hastalığın immünopatogenezini araştırmaya yönelik çalışmada önemli bir sorun olarak gündeme gelmektedir. Birçok hastalıkta olduğu gibi psoriasiste de lezyon bölgesinden alınan doku ve hücre örneklerinde yapılan çalışmalar ayrı bir önem taşımaktadır. İleri çalışmalarımızda farklı tedavi prosedürleri uygulanan hastalardan tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde lezyon yerinden alınan örneklerde yapılacak immünolojik değerlendirmeler bu tez çalışmada elde ettiğimiz önemli verileri destekleyici nitelikte olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
2. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493-9.
3. Mak RKH, Hundhausen C and Nestle FO. Progress in Understanding the İmmünopathogenesis of Psoriasis *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:Supl. 2:20-01-3
4. Erkek E. The Etiopathogenesis of Psoriasis *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1:1-14
5. Tüzün Y, Engin B. Psoriasisste genetik *Dermatose* 2002;1:16-9
6. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis *Br J Dermatol* 1999; 140:S-7
7. Elder J, Nair RP, Henseler T, et al. The genetics of psoriasis 2001:the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001;137:1447-54
8. Patel S, Veale D, FitzGerald O, McHugh NJ. Psoriatic arthritis-emerging concepts. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:243-6
9. Griffiths CE, Barker JN, Pathogenesis and clinical features of psoriasis *Lancet* 2007;370:263-71
10. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: R43-55
11. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii37-9
12. Valdimarrson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:563-7
13. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: S51-6
14. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2012;51:389-95
15. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al: Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *J Am Med Assoc* 1986;256:3110-6,
16. Sackstein R, Falanga V, Streilein JW, Chin YH. Lymphocyte adhesion to psoriatic dermal endothelium is mediated by a tissue-specific receptor/ligand interaction. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 423–8.
17. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13: 836–42.
18. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 145–9.
19. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1053–7
20. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351–5.

21. Blauvelt A. T helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1064–7.
22. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 4458: 648–51.
23. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses* 2006; 67: 1403–5.
24. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 19057–62.
25. Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of antitumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303–5.
26. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910–4.
27. Van den Eijnden S, Goriely S, De Wit D, et al. IL-23 upregulates IL-10 and induces IL-17 synthesis by polyclonally activated naive T cells in human. *Eur J Immunol* 2005; 35: 469–75
28. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207–1129.
29. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. IL-22, IL-17, IL-23, VEGF, TNF-alpha and IL-8 levels in psoriatic patients –before, during and after PUVA and NBUBV therapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1282–90
30. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, et al. TNF inhibition rapidly downregulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol* 2005; 175:2721–9.
31. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2075–80.
32. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183–94.
33. Zaba LC, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1022–10.
34. Caproni M, Antiga E, Melani L, et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized controlled trial. *J Clin Immunol* 2009; 29: 210–4.
35. Zhang N, Pan HF, Ye DQ Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention *Mol Cell Biochem*. 2011;353:41-6.
36. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility

- in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36:1309-23.
37. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244–52
 38. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119: 3573–85.
 39. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648–51.
 40. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006 ;36:1309–23.
 41. Shinji Kagami, Heather L. Rizzo, Jennifer J. Lee, Yoshinobu Koguchi, and Andrew Blauvelt Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis *J Invest Dermatol.* 2010;130:1373–83.
 42. Peter CM and Joost S. Psoriasis :In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP *Dermatology* 2nd edition, 2008.115-33
 43. Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark. Türkiye Psoriasis Klavuzu 2012 *Türkderm* 2012; 46: 1-36
 44. Timonen P, Friend O, Abeywickrama K, et al Efficacy of low dose cyclosporine a in psoriasis: results of dose finding studies *Br J Dermatol.* 1990;122 (suppl.36):33-40
 45. Tsuda K, Yamanaka K, Kitagawa H, et al. Calcineurin inhibitors suppress cytokine production from memory T cells and differentiation of naïve T cells into cytokine-producing mature T cells. *PLoS One.* 2012;7:e31465.)
 46. Rich SJ, Bello-Quintero CE. Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 318–25.
 47. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol.* 2008;181:4733-41.
 48. Cosmi L, De Palma R, Santarlaschi V, et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J Exp Med* 2008;205:1903-16.
 49. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1647-56.
 50. Annunziato F, Cosmi L, Santarlaschi V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007;204:1849–61.
 51. Fábrega E, López-Hoyos M, San Segundo D, Casafont F, Benito MJ, Pons-Romero F. Effect of immunosuppressant blood levels on serum concentration of interleukin-17 and -23 in stable liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41:1025-7.

52. Lemaître PH, Vokaer B, Charbonnier LM, et al. Cyclosporine A Drives a Th17- and Th2-Mediated Posttransplant Obliterative Airway Disease. *Am J Transplant*. 2013;13:611-20
53. Schwinzer R, Siefken R. CD45RA+ and CD45RO+ T cells differ in susceptibility to cyclosporin A mediated inhibition of interleukin-2 production. *Transpl Immunol*. 1996;4:61-3.
54. Aerts NE, De Knop KJ, Leysen J, et al. Increased IL-17 production by peripheral T helper cells after tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis is accompanied by inhibition of migration-associated chemokine receptor expression. *Rheumatology* 2010;49:2264-72.
55. Notley CA, Inglis JJ, Alzabin S, McCann FE, McNamee KE, Williams RO. Blockade of tumor necrosis factor in collageninduced arthritis reveals a novel immunoregulatory pathway for Th1 and Th17 cells. *J Exp Med*. 2008 ;205:2491-7.
56. Desai ,S.B. and D.E. Furst . Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:757-90.
57. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011;21:501-4.

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN'a; bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Şükran TUNALI'ya; mesleki eğitimimde büyük katkıları olan ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU'na; bilgi ve tecrübelerini daima paylaşan hocam Sayın Doç. Dr. Kenan AYDOĞAN'a; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; tezimin her aşamasında ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden hocam Sayın Prof. Dr. Haluk Barbaros Oral ve Sayın Doç. Dr. Ferah Budak'a ; tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim

ÖZGEÇMİŞ

08.03.1984'de Ilgın/Konya'da doğdum. İlkokulu Ilgın'da Milli Egemenlik İlkokulu'nda, orta okulu Malatya Anadolu Lisesi'nde, liseyi Afyon Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde okudum. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi/İngilizce Tıp bölümünü kazandım. 2008'de mezun oldum. Aralık 2008'de Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde eğitimime devam etmekteyim.