

**T.C.**  
**KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**



**PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA İMMÜN**  
**AKTİVASYON VE İNHİBİSYON PARAMETRELERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**ABDULLAH GÖK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**PROF. DR. BAYRAM KIRAN**

**MAYIS - 2021**

**KASTAMONU**

## TAAHHÜTNAME

*Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.*

**Abdullah GÖK**

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA İMMÜN AKTİVASYON VE İNİHİBSİYON PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

ABDULLAH GÖK

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. BAYRAM KIRAN

Psoriasis, kabarık, kırmızı pullu plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu hastalık Amerika, Kanada ve Avrupa popülasyonlarında daha yaygın olmasına rağmen, dünya çapında nüfusun yaklaşık %2-3'ünü etkilemektedir. Psoriasis aynı zamanda çeşitli hastalıkların birleşimiyle de ilişkilidir, bu da hastalığın altında yatan patogenezin “deri” den daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Yaşla birlikte giderek kötüleşebilir, şiddeti artabilir veya azalabilir. Hastalığın şiddeti kalıtıma ve çevresel faktörlere bağlıdır. Psoriasis hastalarında önemli ölçüde psiko-sosyal yetersizlik görülmektedir ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Hem hastalara hem de sağlık sistemlerine maliyeti yüksektir. Bu tez çalışmasının konusu literatürde geçen ve bazı çalışmalar yapılan psoriasis vulgaris ile bağdaştırılmış IgE, IgM, IgA ve IgG serum düzeyleri ile total T lenfosit, CD4 ve CD8 arasında hastalık ile korelasyon olup olmadığının araştırılmasıdır. Çalışmalarda immüoglobülinlerin seviyelerine Roche marka cihazlar ile bakılmıştır. Total T lenfosit, CD4 ve CD8 hücrelerine ise BD FACS Calibur marka flow sitometri ile bakılmıştır. Psoriasis vulgarisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum IgE, IgG, IgM ve IgA seviyeleri yüksek tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Psoriasis vulgarisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre total T lenfosit ve CD8 yüzdeleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Ancak CD4 hücrelerinin sonuçları anlamlı çıkmamıştır. Bu durum önceki çalışmalarla uyumludur. Daha ayrıntılı veriler için hasta ve kontrol grubu genişletilebilir ve farklı parametrelere bakılabilir.

**ANAHTAR KELİMELE:**Psoriasis vulgaris, T lenfositleri, CD4, CD8, IgE, IgM, IgA ve IgG

Mayıs 2021, 45 Sayfa

## **ABSTRACT**

### **MSC THESIS**

#### **INVESTIGATION OF IMMUNE ACTIVATION AND INHIBITION PARAMETERS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS**

**ABDULLAH GÖK**

**KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL ENGINEERING**

**SUPERVISOR: PROF. DR. BAYRAM KIRAN**

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by raised, red scaly plaques. Although this disease is more common in American, Canadian, and European populations, it affects approximately 2-3% of the population worldwide. Psoriasis is also associated with a combination of various diseases, suggesting that the underlying pathogenesis of the disease is greater than "skin". It may worsen gradually with age, its severity may increase or decrease. The severity of the disease depends on inheritance and environmental factors. Psoriasis patients have significant psychosocial disability and have a major impact on patients' quality of life. It is costly to both patients and healthcare systems. The subject of this thesis study is to investigate whether there is a correlation with the disease between serum levels of IgE, IgM, IgA and IgG associated with psoriasis vulgaris and total T lymphocyte, CD4 and CD8, which are mentioned in the literature and some studies have been conducted. In the studies, the levels of immunoglobulins were measured with Roche devices. Total T lymphocyte, CD4 and CD8 cells were measured by BD FACS Calibur brand flow cytometry. Serum IgE, IgG, IgM and IgA levels were found to be higher in patients with psoriasis vulgaris compared to healthy controls and were statistically significant ( $p < 0.05$ ). Total T lymphocyte and CD8 percentages were found to be significantly higher in patients with psoriasis vulgaris compared to healthy controls ( $p < 0.05$ ). However, the results of CD4 cells were not significant. This situation is compatible with previous studies. For more detailed data, the patient and control group can be expanded.

**KEYWORDS:** Psoriasis vulgaris, T lymphocyte, CD4, CD8, IgE, IgM, IgA ve IgG

May 2021, 45 Page

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen, deneyimlerini aktaran danışman hocam Prof. Dr. Bayram KIRAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi İsmail ASLAN'a; akademik bilgilerini benimle paylaşan ve bu anlamda destek olan Leyla TARHAN ÇELEBİ'ye ve analizler konusunda yardımlarını esirgemeyen Erdoğan KESKİN'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez yazımı sırasında manevi desteklerini esirgemeyen başta müdürüm Bekir ÇAKICI'ya ve SFA ARGE ailesine teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın her anında varlıklarından güç aldığım, her anlamda destekleri ile yanımda olduklarını ve olmaya devam edeceklerini hissettiren değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ABDULLAH GÖK

Kastamonu, 2021

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| TEZ ONAYI .....                                        | ii  |
| TAAHHÜTNAME .....                                      | iii |
| ÖZET.....                                              | iv  |
| ABSTRACT .....                                         | v   |
| TEŞEKKÜR .....                                         | vi  |
| İÇİNDEKİLER .....                                      | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                  | ix  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                  | x   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                   | xi  |
| 1. GİRİŞ.....                                          | 1   |
| 2. PSORİASİS VULGARİS.....                             | 3   |
| 2.1 Psoriasis Vulgarisin Tarihçesi .....               | 3   |
| 2.2 Psoriasis Vulgarisin Tanımı .....                  | 4   |
| 2.3 Psoriasisin İnsidansı ve Prevalansı.....           | 5   |
| 2.4 Psoriasis Etiyolojisi .....                        | 6   |
| 2.4.1 İlaçlar .....                                    | 6   |
| 2.4.2 Kimyasal ve Fiziksel Travma .....                | 6   |
| 2.4.3 Alkol Tüketimi.....                              | 7   |
| 2.4.4 Sigara Kullanımı .....                           | 7   |
| 2.4.5 Beslenme.....                                    | 7   |
| 2.4.6 Endokrin Sebepler.....                           | 8   |
| 2.4.7 Enfeksiyon .....                                 | 8   |
| 2.4.8 Genetik Faktör .....                             | 8   |
| 2.5 Psoriasis Patogenezi .....                         | 9   |
| 2.6 Psoriasisin İmmünolojisi .....                     | 11  |
| 2.6.1 Psoriasisin Başlangıç Aşaması.....               | 11  |
| 2.6.2 Kronik Deri Hastalıklarında İmmün Sirküler ..... | 13  |
| 2.6.3 Psoriasisde Miyeloid Dendritik Hücreler .....    | 14  |
| 2.6.4 Psoriasisde T Hücreleri.....                     | 15  |
| 2.6.5 Psoriasisde NK ve NKT Hücreleri .....            | 17  |
| 2.7 Psoriasisde Farklı Tedavi Yaklaşımları.....        | 17  |
| 2.7.1 Psoriasisde Topikal Tedaviler.....               | 17  |
| 2.7.2 Psoriasisde Fototerapi.....                      | 18  |
| 2.7.3 Psoriasisde Sistemik Tedavi .....                | 19  |
| 2.7.4 Doğal Tedavi / Bitkisel Terapi.....              | 20  |
| 3. İMMÜNOGLOBÜLİNLER .....                             | 21  |
| 3.1 İmmüoglobülinlerin Yapısı .....                    | 22  |
| 3.2 İmmüoglobülinlerin Sınıfları.....                  | 23  |
| 4. YÖNTEM.....                                         | 25  |
| 4.1 Laboratuvar Çalışmaları .....                      | 25  |
| 4.2 İstatistik Çalışmaları.....                        | 28  |
| 5. BULGULAR .....                                      | 29  |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                             | 31  |
| KAYNAKLAR .....                                        | 34  |

|               |    |
|---------------|----|
| ÖZGEÇMİŞ..... | 44 |
|---------------|----|



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1 Alyans alanı ile örtüşen lezyon (Yalçın vd., 2016).....           | 3  |
| Şekil 2.2 Sedef hastalığının klinik özellikleri (Lowes vd., 2014).....      | 5  |
| Şekil 2.3 T Hücre Aktivasyonu (Lebwohl, 2003) .....                         | 10 |
| Şekil 2.4 Sedef hastalığının başlama yolağı (Lowes vd., 2014). ....         | 12 |
| Şekil 2.5 Sedef hastalığının sürdürülmesi için yolak (Lowes vd., 2014)..... | 14 |
| Şekil 2.6 Derideki CD3 <sup>+</sup> T hücresi (Lowes vd., 2014). ....       | 15 |
| Şekil 2.7 Fototerapinin hücrelere etkisi (Wong vd., 2013) .....             | 19 |
| Şekil 3.1 Bir immünoglobulinin (IgG) genelleştirilmiş yapısı (URL-2) .....  | 21 |
| Şekil 3.2 İmmünoglobulin yapısının açıklamalı diyagramı (URL-2) .....       | 23 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                           | <u>Sayfa</u> |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tablo 2.1 Aday genler.....                                                | 9            |
| Tablo 2.2 Psoriasiste topikal tedavi seçenekleri (Menter vd., 2009) ..... | 18           |
| Tablo 2.3 Psoriasiste sistemik tedaviler .....                            | 20           |
| Tablo 3.1 Memelilerde İmmünoglobülin İzotopları .....                     | 24           |
| Tablo 5.1 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgE Düzeyleri (IU/ml).....         | 29           |
| Tablo 5.2 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgG Düzeyleri (g/L) .....          | 29           |
| Tablo 5.3 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgM Düzeyleri (g/L).....           | 29           |
| Tablo 5.4 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgA Düzeyleri (g/L) .....          | 29           |
| Tablo 5.5 Kontrol ve Hasta Grubu Total T Lenfosit (%).....                | 29           |
| Tablo 5.6 Kontrol ve Hasta Grubu CD4 Hücreleri (%) .....                  | 29           |
| Tablo 5.7 Kontrol ve Hasta Grubu CD8 Hücreleri (%) .....                  | 30           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Kısaltmalar

|                                |                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>IgE</b>                     | : İmmünoglobülin E                                      |
| <b>IgM</b>                     | : İmmünoglobülin M                                      |
| <b>IgA</b>                     | : İmmünoglobülin A                                      |
| <b>IgG</b>                     | : İmmünoglobülin G                                      |
| <b>Th</b>                      | : T helper                                              |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$                         |
| <b>TIPDC</b>                   | : İndüklenebilir Nitrik Oksit Üreten Dendritik Hücreler |
| <b>CD</b>                      | : Farklılaşma Kümesi                                    |
| <b>MÖ</b>                      | : Milattan Önce                                         |
| <b>WHO</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                                   |
| <b>UV</b>                      | : Ultraviyole                                           |
| <b>MHC</b>                     | : Majör Doku Uygunluk Kompleksi                         |
| <b>IFN</b>                     | : İnterferon                                            |
| <b>IL</b>                      | : İnterlökin                                            |
| <b>EDTA</b>                    | : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit                       |

## 1. GİRİŞ

Psoriasis, kabarık, kırmızı pullu plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (Lowes vd., 2014). Bu hastalık Amerika, Kanada ve Avrupa popülasyonlarında daha yaygın olmasına rağmen, dünya çapında nüfusun yaklaşık %2-3'ünü etkilemektedir (Perera vd., 2012). Psoriasis aynı zamanda çeşitli hastalıkların birleşimiyle de ilişkilidir, bu da hastalığın altında yatan patogenezin “deri” den daha fazlası olduğunu düşündürmektedir (Davidovici vd., 2010). Yaş ilerledikçe giderek kötüleşebilir, şiddeti artabilir veya azalabilir. Hastalığın şiddeti kalıtıma ve çevresel faktörlere bağlıdır (Lebwohl, 2003). Psoriasis hastalarında önemli ölçüde psiko-sosyal yetersizlik görülmektedir ve bu durum hastaların yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Psoriasisın hem hastalara hem de sağlık sistemlerine maliyeti yüksektir (Javitset vd., 2002). Psoriasisın kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve psoriatik artrit ile ilişkisi tespit edilmiştir (Griffiths ve Barker, 2007). Sedef hastalığının nedenleri aile öyküsü ve sigara, stres, obezite ve alkol tüketimi gibi çevresel risk faktörleri de dahil olmak üzere bir dizi risk faktörünün olduğu kabul edilmektedir (Huertaet vd., 2007).

Psoriasis, hiperproliferatif keratinositler ile aktive olmuş bağışıklık hücreleri arasındaki kronik etkileşimler yoluyla ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta, sedef hastalığının yalnızca keratinosit hiperproliferasyonunun sınırlandırılmamasından kaynaklı olduğu düşünülüyordu (Javitset vd., 2002). Daha sonrasında immün hücrelerin infiltrasyonu fark edilmiş ancak bu durum hastalık patogeneizde anahtar olarak görülmemiştir. İmmün sistemin psoriasis patogenezindeki kritik rolü, siklosporin, denileukin diftotox ve alefasept gibi immün baskılayıcı ajanların uygulanmasının hastalığı iyileştirmede başarılı olduğu kanıtlandığında keşfedilmiştir (Griffiths ve Barker, 2007; Huerta vd., 2007). Daha sonraki çalışmalarda hücresel ve moleküler katkıların aşırı aktif bağışıklık tepkisine yol açtığı anlaşılmıştır. Özellikle Th1 ve Th17 polarizasyonuna sahip T hücrelerinin, psoriatik lezyonlarda aşırı derecede mevcut olduğu bulunmuştur (Perera vd., 2012). Ayrıca psoriatik cilde, TNF- $\alpha$  ve iNOS üreten inflamatuvar Dendritik Hücreler (TIP-DC) büyük ölçüde sızmaktadır ve bu TIP-DC'ler, T hücrelerini Th1 ve Th17'ye polarize etme yeteneğine sahiptir (Griffiths ve Barker,

2007; Huerta vd., 2007). Makrofajlar da dahil olmak üzere sayısız bağışıklık hücresi ve artan miktarda endotelyal hücreler (anjyogenez) psoriatik deriye sızmaktadır. Sızan hücrelerin de psoriasis patogenezinde rol oynadığı düşünölmektedir (Lowes vd., 2014). Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde psoriasisin de genetiğı karmaşık ve çok faktörlüdür. Sedef hastalığının önemli bir genetik bileşenine dair net kanıtlar vardır.

Bu tez çalışmasının konusu literatürde geçen ve bazı çalışmalar yapılan psoriasis vulgaris ile bağdaştırılmış IgE, IgM, IgA ve IgG serum düzeyleri ile total T lenfosit, CD4 ve CD8 seviyelerinin hastalık ile korelasyonu olup olmadığının araştırılmasıdır.



## 2. PSORİASİS VULGARİS

### 2.1 Psoriasis Vulgarisin Tarihçesi

Modern zamanların gerisinde psoriasis olanlar genellikle yanlış etiketlenmiş ve kötü bir şekilde değerlendirilmişlerdir. Semptomlar ise genellikle hastalığın kendisi olarak kabul edilmiş, hastalığın ve sebebinin yanlış anlaşılması nedeniyle tedavi sınırlı kalmıştır. Antik Yunan ve Mısır dönemlerinde psoriasis ile cüzzamın belirtileri tam olarak ayrıştırılamadığından psoriasisli hastaların yanlış tedavilere ve ağır izolasyonlara maruz kalmışlardır. Antik Yunan tarihinde Hipokrat “kaşınma” anlamındaki “psora” sözcüğünü milattan önce (MÖ) 460-377 yılları arasında kullanmıştır. Ayrıca, “lapoi” terimini döküntülü cilt hastalıkları için kullanmıştır (Braun-Falco ve ark, 2000). Psoriasis tarihindeki ilk atıf ise De Re Medica (Aulus Cornelius Celsus, MÖ 25) kitabında yazılmıştır. 1572’de Geronimo Mercurialis psoriasis de dahil olmak üzere cilt hastalıkları hakkında bilinenlerin bir özetini kaleme almıştır (Pusey, 1933).



Şekil 2.1 Alyans alanı ile örtüşen lezyon (Yalçın vd., 2016)

İlerleyen yıllarda Ferdinand von Hebra, birbirine karıştırılan cilt hastalıkları arasında psoriasis terimini kullandığında bu karışıklık giderilmiş oldu. Bu çalışması papuloskuamöz hastalıklar arasında önemli ayrımlar yapmıştır. 1872’de Heinrich Köebner, ciltte oluşan travmanın psoriasis lezyonları üretme eğilimine işaret etmiştir.

Bu duruma “Köebner Fenomeni” denmiştir (şekil 2.1) ve psoriasisin önemli bir göstergesi olarak belirtilmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında Leo van Zumbusch psoriasisin doğru teşhisi için önemli çalışmalar yapmıştır (Bologna vd, 2008).

## 2.2 Psoriasis Vulgarisin Tanımı

Psoriasis, ciltte belirgin renk ve doku değişikliğinin yanında çoğunlukla eklem tutulumuyla beraber zuhur eden bir hastalıktır. Halk arasında sıklıkla görülmektedir. Ayrıca hastalığın atak ve remisyon dönemleri bulunmaktadır. Ciltte eritem gözlenmekle birlikte sedefi beyaz renkli skuam bulunmaktadır (Şekil 2.2). Bu da psoriasisin teşhisini kolaylaştırmaktadır. Ciltte oluşan bu görüntüler sebebiyle halk arasında “Sedef Hastalığı” olarak anılmıştır (Pathirana vd, 2010). Klinik olarak psoriasis aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır (Sabat vd, 2007):

- Psoriasis vulgaris,
- Guttat psoriasis,
- Küçük plak psoriasis,
- İnvers psoriasis,
- Eritrodermik psoriasis,
- Püstüler psoriasis,
- Sebopsoriasis,
- Napkin psoriasis,
- Lineer psoriasis.



Şekil 2.2 Sedef hastalığının klinik özellikleri (Lowes vd., 2014).

2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bulaşıcı olmayan kronik bir hastalık olarak tanımlanan psoriasis, hastalarda psiko-sosyal yük olarak en çok “damgalanma” stresi yaşatmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki psoriasis hastalarında belirli psikolojik sıkıntılar baş göstermektedir. Bunlar arasında dış görünüşlerini beğenmeme, azalmış özgüven ve aile ve iş hayatında depresyon kaynaklı bozulmalar bulunmaktadır (Mrowietz vd, 2014).

Psoriasise; metabolik sendrom (MS), birtakım kardiyovasküler rahatsızlıklar, psikolojik ve psikiyatrik sıkıntılar, enflamatuvar bağırsak hastalığı, hipertansiyon, insüline karşı direnç gibi hastalıkların eşlik etmesi beraber bu rahatsızlıkların altındaki enflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiği görülmektedir (Odom vd, 2006).

### 2.3 Psoriasisın İnsidansı ve Prevalansı

Son yapılan istatistik çalışmalarında psoriasis prevelansı ülkeye ve ırklara göre farklılık göstermektedir. Psoriasis, ABD’de %1,12; Birleşik Krallık’ta %1,52; Almanya’da %1,74; Fransa’da %1,53; Suudi Arabistan’da %0,58; Rusya’da %0,4; Çin’de %0,17; Japonya’da %0,54 ve Türkiye’de %0,49 prevalans göstermektedir. Türkiye’deki yetişkinlerde %0,78; çocuklarda ise %0,06 oran göstermektedir. Bu istatistikler “[www.globalpsoriasisatlas.org](http://www.globalpsoriasisatlas.org)” adresinden alınmıştır (URL-1).

## 2.4 Psoriasis Etiyolojisi

Psoriasis riskli ve hastalığı tetikleyici etkenler bulunmaktadır:

- Çeşitli ilaçlar ( $\beta$  blokerler, antimalaryal ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroid türevleri vb.),
- Kimyasal ve Fiziksel Travma,
- Alkol tüketimi,
- Sigara kullanımı,
- İklim,
- Beslenme,
- Endokrin sebepler,
- Enfeksiyonlar,
- Genetik faktör.

### 2.4.1 İlaçlar

Tedavi amacıyla uygulanan bazı ilaç ve merhemlerin sedef hastalığını başlatabileceği veya tekrarlabileceği tespit edilmiştir. Bu medikasyonlara örnek olarak  $\beta$ -blokerlar, bazı ACE inhibitörleri ve antimalaryal ilaçlar verilmektedir (Kormeili vd, 2004).

### 2.4.2 Kimyasal ve Fiziksel Travma

Bazı eksternal faktörler ki bunlara örnek olarak mekanik şiddet, UV radyasyonu, cerrahi işlemler ve yanık verilebilir, genetik olarak sedef hastalığına yatkın bireylerde

hastalığın tetiklenmesine neden olmaktadır (Kormeili vd, 2004). Bu duruma “Köebner Fenomeni” adı verilmektedir.

#### **2.4.3 Alkol Tüketimi**

Yapılan araştırmalarda, sedef hastalığı prevalansı alkol bağımlılığı tedavisi alan bireylerde üç kat fazladır. Buradaki önemli nokta alkol ve sedef hastalığı arasındaki patogeneze modelleridir. Bu modeller; hücrel immunitiyi baskılaması, mitojen uyarılmış lenfosit proliferasyonunu artırma, proinflatuar sitokinleri arttırmadır (Higgins, 2000).

#### **2.4.4 Sigara Kullanımı**

Doğrudan bir bağlantı bulunmamasına karşın araştırmacılar psoriasis ve sigara kullanımı arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan kontrollerde sedef hastalığı olan kişilerin sağlıklı kişilere göre yaklaşık iki kat sigara içme oranları tespit edilmiştir. Sigara kullanımıyla palmopantar psoriasis arasında göze çarpan bir korelasyon tespit edilmiştir. Sigara tüketimi ile sedef enflamasyonunda etkin olan nötrofiller işlevsel ve morfolojik yapıları değişmektedir (Veale vd., 2005).

#### **2.4.5 Beslenme**

Beslenmenin sedef hastalığı etiyolojisi ve patogenezinde rol oynadığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda oruç dönemleri, düşük enerjili diyetler ve vejeteryan diyetler sedef hastalığı semptomlarını iyileştirdiği ve balık yağından elde edilen n-3 çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin diyetlerin ise hastalıkta faydalı etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Tüm bu diyetler çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasını değiştirirken eikosanoid metabolizmasını da etkilemektedir. Böylece enflamatuvar süreçler baskılanmaktadır. Sedef hastalığı olan bazı hastalarda glutene karşı yüksek bir hassasiyet görülmektedir. IgA ve IgG antigliadin antikorları olan hastalarda glutensiz diyetle semptomların iyileştiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25- dihidroxyvitamin D, vitamin D reseptörü yoluyla antiproliferatif ve immün düzenleyici etkiler sergiler ve bu nedenle sedef hastalığının topikal tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Wolters, 2005).

#### 2.4.6 Endokrin Sebepler

Hipokalseminin, sedef hastalığı belirtilerinin başlamasında tetikleyici faktör ve hastalık seyrinde ise hastalığı ilerletici bir rolünün olduğu tespit edilmiştir (Kerkhof vd., 2003).

#### 2.4.7 Enfeksiyon

*Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin, *Candida albicans* ve *malassezia* gibi fırsatçı mantarların, çeşitli virüslerin (papilloma ve retrovirus) sebep olduğu enfeksiyonlar sedef hastalığının tetiklenmesine veya sedef hastalığı olan kişilerde ise semptomların şiddetlenmesine sebep olmaktadır (Eyre vd., 1982).

Cw\*0602 alleli taşıyan  $\beta$ -hemolitik streptokoklar akut psoriasis tetiklemektedir. CLA<sup>+</sup> T hücre ekspresyonunu Streptokokal süperantijenlerin indüklediği tespit edilmiştir. Böylece T hücrelerinin deriye göçü kolaylaşıp enflamasyona sebep olmaktadır. Sedef hastalığı olan ciltten izole edilen CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücrelerinin streptokokal süperantijenlerine yanıt oluşturduğu gözlenmiştir. Bademcik ameliyatından sonra sedef hastalığında remisyon olduğu tespit edilmiştir (Gudjonsson vd., 2004; Bowcock ve Barker, 2003).

#### 2.4.8 Genetik Faktör

Sedef hastalığının poligenik bir hastalık olduğu ve çevresel faktörlerle etkileşim sonucu başladığı araştırmalarla belirlenmiştir. Hastalığın başlangıç yaşını, klinik belirtilerini, hastalık tipini ve şiddetini genetik faktörler etkileyebilmektedir. İmmun sistem hücrelerini ve keratinositleri aktive eden PSORS2 geni ve primer antijen sunumunu etkileyen PSORS1 (HLA-Cw6 lokusuyla ilişkilidir) geniyle ilişkisi olduğu saptanmıştır. Sedef hastalığı genetik olarak heterojendir. PSORS1 ve PSORS2 genlerinin çevresel faktörler ile birlikteliği hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Sedef hastalığı için yapılan popülasyon ve ikiz çalışmaları hastalığın aileden geçişi ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Kapsamı geniş olan bazı çalışmalarda ebeveynlerden bilhassa baba psoriasis hastası ise hastalığın çocuğa belirgin bir şekilde geçebileceği tespit edilmiştir (Gudjonsson vd., 2004; Galadari vd., 2005).

Tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda psoriasisin genetik bir hastalık olduğunun düşünülmesine, ikizler arasındaki hastalık konkordans artışı sebep olmuştur. Çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde psoriasis riski 3 kat daha fazladır (Rahman ve Elder, 2005). İsveç ve Almanya’da yapılan geniş kapsamlı populasyon çalışmalarında genel popülasyona göre akrabalarda sedef hastalığının daha yaygın olduğu belirlenmiştir (Rahman ve Elder, 2005).

Sedef hastalığında aktif rol aldığı düşünülen lokusta, linkage metodu ile gerçekleştirilen haritalama sonucunda tablo 2.1’deki aday genler tespit edilmiştir (Bos vd., 2005).

Tablo 2.1 Aday genler

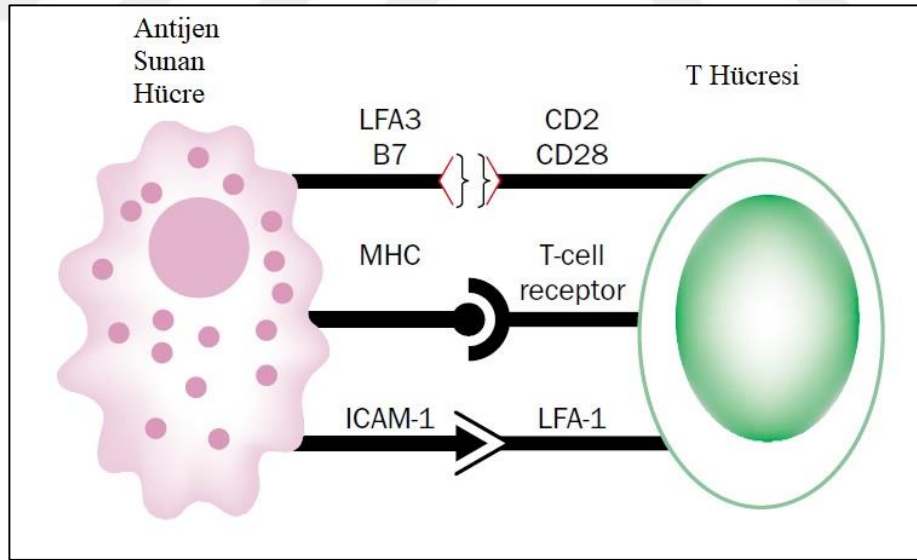
| <b>Haslıkla Bağlantılı<br/>Olduğu Düşünülen<br/>Lokus</b> | <b>Kromozom</b> | <b>Aday Gen veya<br/>Marker</b> | <b>Genin Fonksiyonu</b>                                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| PSORS1                                                    | 6p21.3          | HLA- Cw*0602                    | MHC<br>1-bağımlı antijen<br>sunumu                                  |
| PSORS2                                                    | 17q25           | SLC9A3R1/ NAT9                  | Hematopoietik<br>ve polarize<br>epitelyal hücre<br>disregülasyonu   |
| PSORS3                                                    | 4q32-35         | D4S1535                         | IFN regülatör<br>faktör 2                                           |
| PSORS4                                                    | 4q32-35         | D4S1535                         | IFN regülatör<br>faktör 2 (IRF2)                                    |
| PSORS5                                                    | 3q21            | SLC12A8                         | Potasyum/klorid<br>taşıyıcı                                         |
| PSORS6                                                    | 19p13-q13       | D19S425                         | Bilinmiyor                                                          |
| PSORS7                                                    | 1p35-34         |                                 | Bilinmiyor                                                          |
| PSORS8                                                    | 16q12-13        |                                 | Bilinmiyor                                                          |
| PSORS9                                                    | 4q31-34         | D4S1597                         | Bilinmiyor                                                          |
| PSORSS1                                                   | 16q12           | NOD2<br>protein                 | Monositlerde<br>bakteriyel ürünler<br>için intraselüler<br>reseptör |

## 2.5 Psoriasis Patogenezi

Uzun yıllar sedef hastalığının epidermal bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda immünsüpresif ajanların sedef hastalığını iyileştirdiğinin keşfi ile bu hastalığın patogenezi hakkındaki fikirler büyük ölçüde değişmiştir.

Araştırmalardan yola çıkılarak T hücrelerinin psoriasisde önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür. Epidermal değişikliklerden önce erken lezyonlarda ortaya çıkan dermal infiltratlar, T hücreleri ve makrofajlardan oluşmaktadır (Bjerke vd., 1978; Krogh ve Bjerke, 1979). Psoriatik donörlerden kemik iliği nakli alan hastaların sedef hastalığı geliştirdiğine dair raporlar, bu hastalık için birincil immünolojik temeli önermektedir (Snowden ve Heaton, 1997). T hücre aktivasyonunun önemli bir inhibitörü olan siklosporin, sedef hastalığının tedavisinde çok etkilidir. T hücrelerinin rolü, sedef hastalığının keratinositleri etkilemeyen ve özellikle interlökin 2 reseptörlerini taşıyan T hücrelerini hedefleyen bir ilaç olan DAB389IL-2'ye yanıt verdiği gösterildiğinde daha spesifik olarak tanımlanmıştır (Gottlieb vd., 1995).

Sedef hastalığına yol açan T hücre yanıtı birkaç aşamada gerçekleşmektedir. Öncelikle bazı antijenler, epidermal antijen sunan hücrelerin (Langerhans hücreleri) olgunlaşmasına ve bu hücrelerin bölgesel lenf düğümlerine göçüne neden olmaktadır. Antijen sunan hücreler lenf düğümündeki naif T hücreleriyle etkileşime girerek T hücresi aktivasyonunu başlatır.



Şekil 2.3 T Hücre Aktivasyonu (Lebwohl, 2003)

Aktivasyon için en az iki sinyal gerekmektedir. Biri antijen sunan hücrelerin MHC'si ile T hücresi reseptörü etkileşime girdiğinde, diğeri ise başka yardımcı uyarıcı sinyalin antijen sunan hücreden T hücresine iletilmesidir. Reseptörler ve ligandlar arasındaki bu kostimülatör etkileşimlerin bazıları, T hücrelerinin aktivasyonunu önlemek için

hedeflenebilir. Örneğin, lenfosit fonksiyonu antijen (LFA) -3 ve CD2'nin etkileşimi; hücreler arası yapışma molekülü (ICAM) -1 ve LFA-1 etkileşimi ve B7 molekülleri ile CD28 arasındaki etkileşimdir (şekil 2.3) (Krueger, 2002; Singri, 2002).

Antijen sunan hücre ve T hücresi etkileşimi oluştuğunda, T hücreleri çoğalır ve bazıları bellek T hücreleri haline gelir. Bu hücreler dolaşıma girer ve nihayetinde derideki enflamasyon bölgelerinde endotel yoluyla ekstravaze olurlar. T hücresindeki LFA-1 ile endotelyumdaki ICAM-1 arasındaki etkileşim, T hücrelerinin enflamasyonlu deriye taşınmasında önemli bir adımdır. Dermis veya epidermiste T lenfositleri, başlatıcı antijenle karşılaşır ve tip-1 sitokinleri (Th1), özellikle interferon- $\gamma$ , interlökin 2 ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$ 'yı salgılar. Bu salgılar keratinositlerin proliferasyonuna ve keratinositlerin olgunlaşmasının azalmasına neden olur. Buna bağlı olarak vasküler değişiklikler başlar. İnterlökin 8 gibi diğer sitokinlerin salgılanması, sedef hastalığının görüntüsüne katkıda bulunmaktadır (Krueger, 2002; Singri, 2002).

Sedef hastalığının gelişiminde keratinosit proliferasyonunun ve farklılaşmasının rolü, bu hastalığın patofizyolojisinin önemli bir özelliği olmaya devam etmektedir ve sedef hastalığı tedavilerinin hedeflediği adımlardan biridir.

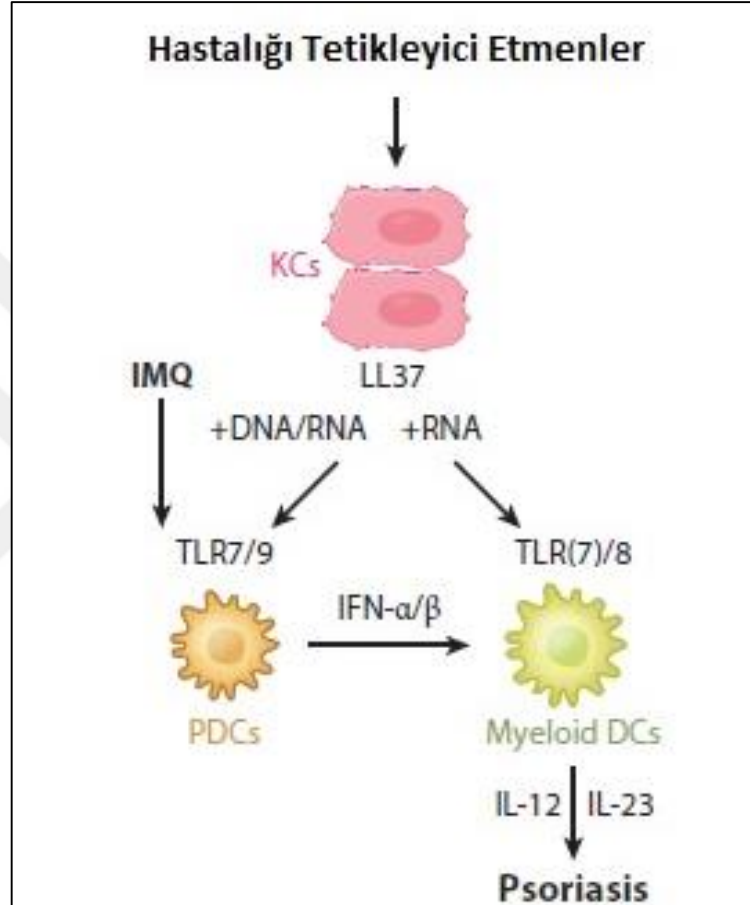
## **2.6 Psoriasisin İmmünolojisi**

Psoriasis vulgaris, hem doğal bağışıklık hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin hücreleri ve molekülleri tarafından aracılık edilen ancak temel sorumlusu normal cilt hücrelerinin ilişkili ürünlere tepkileri olan bir enflamatuvar deri hastalığıdır. Birçok yönden sedef hastalığında aktive olan bağışıklık yolakları, normal insan derisinde temel veya indüklenabilir yolaklar olarak var olan arka plan bağışıklık sirkülerinin amplifikasyonlarını temsil etmektedir. Bunlar, doğal immünitinin kilit katılımcıları olan epidermal keratinositlerdir. Epidermal keratinositler cilde alınan T hücrelerinin sınıflarını indükleyebilir ve değiştirebilmektedir (Lowes vd., 2014).

### **2.6.1 Psoriasisin Başlangıç Aşaması**

Sedef hastalığı, yaralanma ve travma (Köebner etkisi olarak adlandırılır), enfeksiyon, ilaçlar ve topikal biyolojik yanıt değiştirici imikvimod (bir TLR7 agonisti) dahil olmak

üzere birçok faktör tarafından tetiklenebilir (Şekil 2.4). Murin çalışmaları, topikal imikimodun, IL-23 / IL-17 eksenini ve aktive DC'lerin aracılık ettiği psoriasiform deri iltihabını indükleyebileceğini göstermiştir (Van der Fits vd., 2009). Gilliet ve arkadaşları şekil 2.4'te (Van der Fits vd., 2009) gösterilen, hastalığın erken aşamalarını açıklamak için mekanik bir model geliştirdiler.



Şekil 2.4 Sedef hastalığının başlama yolağı (Lowes vd., 2014).

Derinin yaralanması hücre ölümüne ve AMP LL37'nin keratinositler tarafından üretilmesine neden olur. DNA/LL37 kompleksleri, plazmasitoid dendritik hücrelerde (pDC'ler) hücre içi TLR9'a bağlanır ve bu da tip I interferon IFN-α ve -β'nin aktivasyonuna ve üretimine neden olur. LL37/RNA kompleksleri, TLR7 aracılığıyla plazmasitoid DC'leri etkinleştirebilir ve miyeloid DC'ler TLR8 aracılığıyla bu kompleks tarafından etkinleştirilebilir. Bu nedenle, miyeloid DC'ler, LL37/RNA kompleksi ve ayrıca tip 1 interferonlar tarafından aktive edilebilir, T hücresi aktivasyonunu ve sedef hastalığında bulunan sitokinlerin üretimini tetikleyebilir.

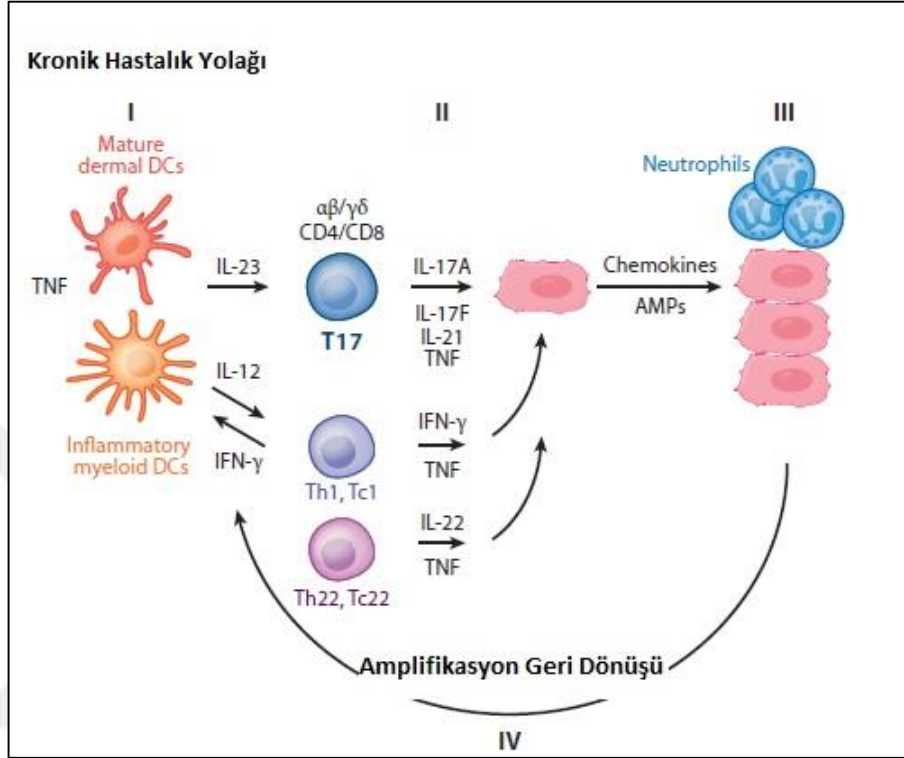
### 2.6.2 Kronik Deri Hastalıklarında İmmün Sirküler

Şekil 2.5'te sedef hastalığı plaklarında hastalık aktivitesinin sürdürülmesinde T hücresi ve DC alt gruplarının katılımına yönelik güncel bir patojenik modeli gösterir. T hücresi alt kümelerinin aktivasyonu ve farklılaşması, esas olarak derideki miyeloid DC alt kümelerinden üretildiği görülen IL-12 ve IL-23 tarafından desteklenir. Sedef hastalığı lezyonları, ayrı ayrı IFN- $\gamma$ , IL-17 ve IL-22 üreten T hücreleri içerir ve bu hücrelerin ilk etiketlemesi sırasıyla Th1, Th17 ve Th22'dir. Aynı sitokin aralığını oluşturan CD8<sup>+</sup> T hücre popülasyonları da vardır, bu nedenle bunlar sırasıyla Tc1, Tc17 ve Tc22 olarak adlandırılmıştır. Daha yakın zamanlarda,  $\gamma\delta$  T hücrelerinin sedef hastalığında IL-17 üreten hücreler olduğu bulunmuştur, bu nedenle deride IL-17 üreten lenfosit alt kümelerini kapsayacak şekilde daha genel bir terim olan T17 kullanılmaktadır. Keratinositler, bir dizi enflamatuar ürün için mRNA'ların regülasyonunu arttırarak bu alt kümelerin her birinden sitokinlere yanıt verir. Genel olarak, indüklenen keratinosit ürünleri, kronik T hücresi aktivasyonunun devam etmesi için ciltteki bağışıklık hücreleri üzerinde geri besleme yapma kabiliyetine sahiptir. Keratinositler tarafından yapılan kemokinlerin, nispeten kısa yaşam sürelerine sahip olan lökosit alt kümelerinin, örneğin nötrofiller ve miyeloid DC'lerin devam eden içe doğru göçünde önemli olduğu öne sürülmüştür (Lew vd., 2004).

Sedef hastalığında ana patojenik yol (şekil 2.5), (şekil 2.5-I) olgun dermal DC'ler ve enflamatuar miyeloid DC'ler, IL-23 ve IL-12 gibi sitokinler ürettiğinde ortaya çıkar. (şekil 2.5-II) Bu sitokinler, sitokin ortamına katkıda bulunmak ve ayrıca keratinositler üzerinde etki etmek için T17 (Th17 ve Tc17), Th1 ve Th22 hücrelerini aktive eder. (şekil 2.5-III) Şekil 1'de özetlendiği gibi, keratinositler, kütanöz immün tepkileri (şekil 2.5-IV) artırmak için kemokinler ve antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) üretebilir (Lowes vd., 2014).

Kronik hastalık aktivitesi, dermiste T hücreleri ile hücrel kümeler oluşturan olgun (DC-LAMP +) DC'ler tarafından da desteklenebilir ve bu yapı, indüklenmiş SALT (iSALT) veya üçüncül lenfoid doku formu olarak kabul edilebilir. (Johnson-Huang vd., 2012). Psoriasis lezyonlarının dermisinde, bir CCR7 agonisti ve lenfoid yapının bir indükleyicisi olan CCL19'un lokal üretimi ile birlikte CCR7 + T hücreleri ve DC'ler

gibi dermal agregatlarda lenf düğümü yapısının bazı elementleri bulunur (Mitsui vd., 2012). Sedef hastalığı, bu kutanöz üçüncül lenfoid doku tarafından sürdürülen iltihaplanmanın kapatılamamasından da kaynaklanabilir.



Şekil 2.5 Sedef hastalığının sürdürülmesi için yolak (Lowes vd., 2014).

Gelişen IL-17 antagonistleri ile yapılan test ve mekanik çalışmalardan, sedef hastalığının IL-23 / T17 merkezli bir enflamatuar hastalık olarak görüşü gelişmektedir. Bu çalışmalar, IL-17A veya IL-17 reseptör A alt biriminin bloke edilmesinin, daha yüksek seviyelerde antagonist verilen sedef hastalarının yaklaşık %80'inde sedef hastalığının klinik, histolojik ve moleküler özelliklerini tersine çevirebileceğini göstermiştir (Papp vd., 2012).

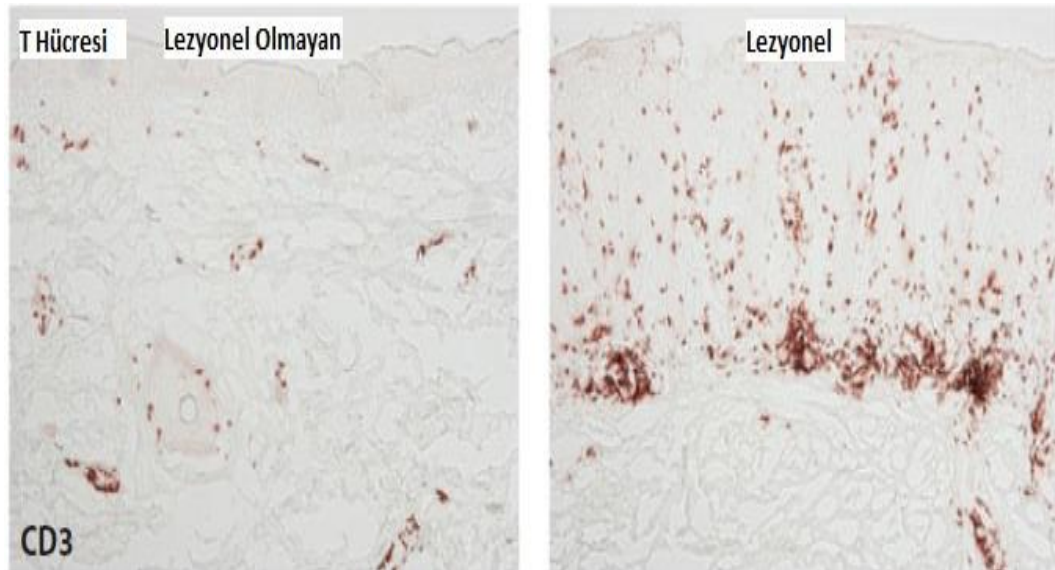
### 2.6.3 Psoriasiste Miyeloid Dendritik Hücreler

Miyeloid DC'lerin sedef hastalığında önemli olabileceğinin en eski göstergesi Nestle ve arkadaşları (Nestle vd., 1994) psoriasis lezyonundan türetilen dermal DC'lerin, IL-2 ve IFN-γ üretimi ile bir T hücre yanıtını uyardığını göstermişlerdir. Miyeloid DC'lerin patojenik psoriatik yolda anahtar hücreler olduğu düşünülmektedir. Psoriasis lezyonlarında CD11c<sup>+</sup> DC hücre sayıları artarken başarılı bir şekilde tedavileri

(alefacept, efalizumab, etanersept, infliksimab, NB-UVB) devam eden psoriasis lezyonlarında  $CD11c^+$  DC hücre sayıları azalmıştır. Ek olarak sedef hastalığı lezyonlarında,  $BDCA-1^+$  veya  $BDCA-3^+$  içermeyen ve inflamatuvar miyeloid DC olarak adlandırılan birçok  $CD11c^+$  hücresi bulunmaktadır (Zaba vd., 2009). TIP-DC'leri inflamatuvar DC'lerin bir alt kümesi olarak görülmektedir çünkü tüm  $CD11c^+$  hücreleri TNF ve iNOS eksprese etmemektedir (Serbina vd., 2003). Bu iki  $CD11c^+$  miyeloid DC popülasyonu ( $BDCA-1^+$  ve  $BDCA-1^-$ ), allojenik lenfosit reaksiyonunda T hücrelerini sağlam bir şekilde uyarabilir ve benzer şekilde allojenik T hücrelerini IFN- $\gamma$  ve IL-17 üretmeye teşvik edebilir (Zaba vd., 2010). Mieloid DC'ler ayrıca psoriasis lezyonlarında IL-20 üretir ve bu epidermal hiperplazinin bir tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (Wang vd., 2006).

#### 2.6.4 Psoriasiste T Hücreleri

Birçok araştırmacı psoriasis lezyonlarının artan sayıda T hücresi içerdiğini göstermiştir (Şekil 2.6). DC aktivasyonundan sonra sedef hastalığında merkezi patojenik yolağın sonraki adımlarında IL-17 üreten T hücrelerinin gelişmesi ve hayatta kalması için IL-23 gerekmektedir. Psoriasis lezyonlarında DC'ler ve makrofajlardan bol miktarda IL-23 elde edilebilmektedir (Fuentes-Duculan vd., 2010).



Şekil 2.6 Derideki  $CD3^+$  T hücresi (Lowes vd., 2014).

Sedef hastalığıyla ilişkili T hücrelerinin çoğu CD3<sup>+</sup> CD2<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CLA<sup>+</sup> olup, aktivasyon belirteçleri CD25, HLADR ve CD27 bulunan bir alt kümeye sahiptirler (63, 64). IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretiminde artışla sonuçlanan Th1 hücre polarizasyon profili bulunmaktadır (Austin vd., 1999). Bu Th1 hücreleri, miyeloid hücreler ve keratinositler tarafından üretilen CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 gibi T hücre kemokinleri tarafından psoriatik lezyonlara göç etmektedirler (Lowes vd., 2008).

Spesifik transkripsiyon faktörleri, yüzey markörleri ve sitokin profilleri olan çok sayıda T hücre fenotipi bulunmaktadır (Palmer ve Weaver, 2010). Sedef hastalığı lezyonlarında IL-17 üreten CD4 ve CD8 T hücreleri tanımlanmıştır (Kryczek vd., 2008). Lezyonel IL-17 üreten T hücrelerinin  $\alpha\beta$  T hücre reseptörünü (TCR) ifade ettiği varsayılmaktadır. Son çalışmalarda insan ve farenin sedefli derisinde IL-17 üreten birçok T hücrelerini  $\gamma\delta$  T hücreleri olarak tanımlanmıştır (Cai vd., 2012). Psoriasis dermal süspansiyonları ve lezyonları, sağlıklı kontrol derisine göre  $\gamma\delta$  TCR eksprese eden daha fazla CD3<sup>+</sup> T hücresi olduğu gösterilmiştir (Cai vd., 2011). Periferik kandaki  $\gamma\delta$  T hücreleri, V $\gamma$ 9V $\delta$ 2, CLA<sup>+</sup> ve CCR6<sup>+</sup> olarak karakterize edilmiştir ve IL-17A üretebilirler. Keratinositleri TNF ve IFN- $\gamma$  yoluyla aktive edebilirler (Laggner vd., 2011). Sedef hastalığında, bu hücreler lezyonlarda birikmiş ancak görünüşe göre dolaşımda azalmıştır.

Treg'ler, antijene özgü toleransı koruyan heterojen bir hücre grubudur ve enflamasyon nedeniyle doku hasarını önlemek için immün sistemin bir mekanizmadır. Doğal olarak oluşan dolaşımdaki Treg'ler, CD4<sup>+</sup>, CD25 (IL-2R) hi, Foxp3 (forkhead / kanatlı sarmal transkripsiyon faktörü 3)<sup>+</sup> ve CD127 (IL-7R) - olarak tanımlanmaktadır (Palmer ve Weaver, 2010). Treg'ler, inhibe edici sitokinlerin salınması, apoptozun indüksiyonu ve IL-2 sekresyonunun inhibisyonu dahil olmak üzere immün toleransı sürdürmek için çeşitli mekanizmalar kullanmaktadır (Goodman vd., 2012). Buckner sağlıklı bir bağışıklık durumun, efektör T hücrelerin Treg'ler tarafından kontrol altında tutulmasıyla sağlandığını belirtmiştir (Buckner, 2010). Bazı çalışmalar, Treg'lerin sedef hastalığında azalmış baskılama kapasitesi ile oluştuğunu göstermiştir. Bu durum sedef hastalığının otoenflamasyonu baskılayamama nedeniyle ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Sugiyama vd., 2005).

### 2.6.5 Psoriasiste NK ve NKT Hücreleri

Doğal öldürücü (NK) hücreler, MHC'ye bağımlı olmayan bir şekilde kanseri ve viral olarak enfekte hücreleri öldürme kabiliyetine sahip özel bir CD56<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> hücresi alt kümesidir (Dunphy ve Gardiner, 2011). Bununla birlikte, NK hücreleri, IFN- $\gamma$ , TNF ve IL-22 gibi sitokinleri serbest bırakarak sedef hastalığında rol oynayabilir. NKT hücreleri, hem NK hücrelerinin hem de T hücrelerinin bazı özelliklerini paylaşan heterojen bir doğal hücre grubudur (Simoni vd., 2013). Üç alt küme vardır ve bunlar ayrıca IFN-gibi sitokinleri serbest bırakarak sedef hastalığında rol oynayabilir. NKT hücrelerinin değişmez bir uyarıcısı olan CD1d, psoriatik epidermiste bol miktarda eksprese edilir (Bonish vd., 2000).

### 2.7 Psoriasiste Farklı Tedavi Yaklaşımları

Sedef hastalığının tedavisi, hafif şiddetli hastalar için topikal tedaviler, daha yaygın hastalıklar için fototerapiye veya sistemik tedaviye kadar değişmektedir. Birçok eksikliğine rağmen, topikal tedaviler çoğu hasta için sedef hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmektedir (Lebwohl, 2003).

Sedef hastalığının geleneksel tedavisi topikal kortikosteroidler, katranlar, antralin, vitamin D analogları, tazaroten ve salisilik asitleri içerir. Bu tedavi yöntemlerinin ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Örneğin metotreksat ve siklosporin tedavilerinde hepatotoksisite, nefrotoksisite; oral retinoidlerle tedavide teratojenizite; foto/kemoterapi tedavilerinde cilt kanserleri gibi ciddi yan etkiler gösterebilmektedir (Lebwohl ve Ali, 2001a; Lebwohl ve Ali, 2001b). Diğer bir geleneksel yaklaşım ise bitkisel ilaçlardır. Ancak bu konu ile alakalı yeterli in vivo çalışma yapılmamıştır. "Avrupa Sedef Hastalığı Birliği Federasyonları" psoriasis hasta anketine göre, 17.990 hasta arasında sadece %27 hasta geleneksel tedaviden memnuniyet göstermektedir (Richards vd., 1999; Krueger vd., 2001) .

#### 2.7.1 Psoriasiste Topikal Tedaviler

Sedef hastalarının yaklaşık %70-80'i lokalize hastalığa sahiptirler. Bu gruba yalnızca topikal tedavi uygulanmaktadır (Tablo 2.2). Psoriasis hastalarının çoğunda topikal

tedavi en sık kullanılan tedavi şeklidir. Bu yüzden topikal tedavinin etkin kullanımı ve başarısı önem arz etmektedir. Ayrıca fototerapi veya sistemik tedavi uygulanan hastalarda dirençli lezyonlar olduğunda topikal tedavi ile birleşik olarak kullanılabilir (Carrascosa vd., 2009; Menter vd., 2009)

Tablo 2.2 Psoriasiste topikal tedavi seçenekleri (Menter vd., 2009)

|                            |                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Birincil Öncelikli İlaçlar | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kortikosteroidler</li><li>• D vitamini analogları</li><li>• Kalsipotriol+Betametazondipropionat</li><li>• Kalsinörin inhibitörleri</li><li>• Tazaroten</li></ul> |
| İkincil Öncelikli İlaçlar  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Salisilik asit</li><li>• Antralin</li></ul>                                                                                                                      |
| Destek Tedavi              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nemlendiriciler</li></ul>                                                                                                                                        |

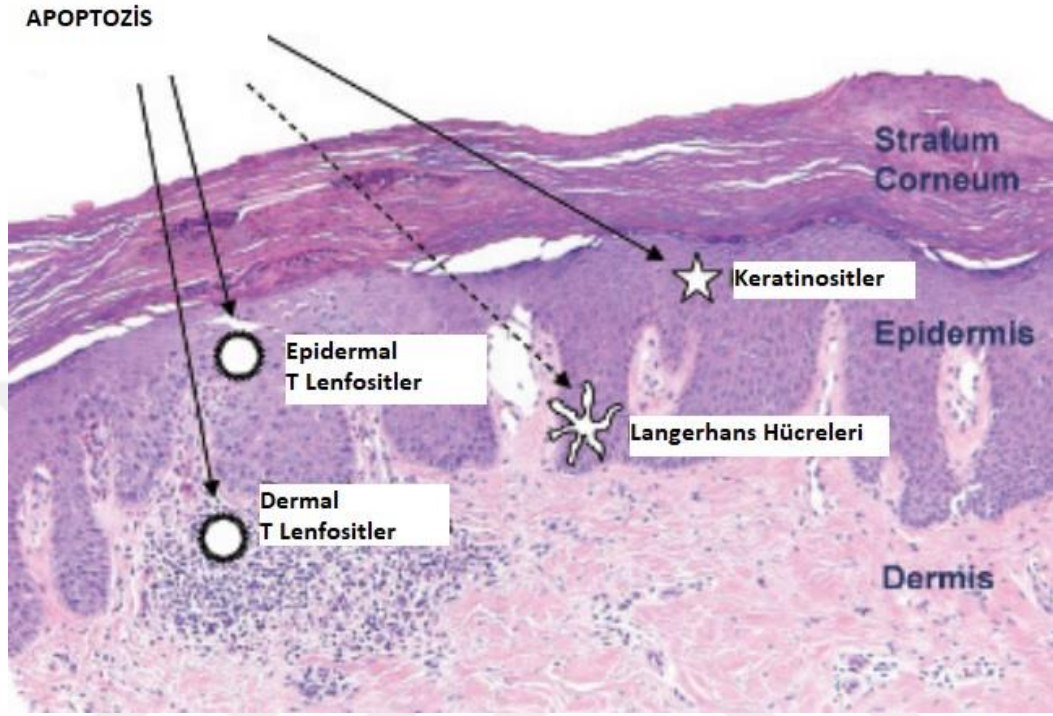
### 2.7.2 Psoriasiste Fototerapi

Fototerapi ilgili vücut yüzeyinin alanı geniş ve plaklar küçük-ince olduğunda kullanılmaktadır. Fototerapi, psoralen artı UVA (PUVA), geniş bant UVB (BB-UVB) ve dar bant UVB (NB-UVB) formlarında kullanılmaktadır (Krutmann, 1998).

Fototerapi, sedef hastalığının remisyonu için başarılı bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Fototerapi uygulamasının yalnızca kliniklerde yapılıyor olması hastanın tedaviye devamını etkileyebilmektedir. Hastalara ultraviyole B fototerapisi ve psoralen ultraviyole A fototerapisi uygulanmaktadır. Fototerapi anti-proliferatif etki (Keratinosit apoptozisini sağlar), anti-enflamatuvar etki (Lenfosit ve dendritik hücre apoptozisini sağlar), immünsüpresif etki (Ürokanik asit artışına neden olur) ve immünmodülatör etki (Th1/Th2 ayıklanması, Th17 baskılanması ve regülatör T hücre indüksiyonu) mekanizmalarıyla hastalık tedavisinde kullanılmaktadır (Hönigsman vd., 2009).

Sedef hastalığının tedavisinde fototerapiye bağlı apoptozun hücresel hedefleri şekil 2.7’de gösterilmiştir. Fototerapinin hem epidermal hem de dermal psoriatik dokulardaki T lenfositlerinde programlanmış hücre ölümünü indüklediğine

inanılmaktadır. Keratinositlerin apoptozunun lezyonel ve lezyonel olmayan epidermiste de meydana geldiği düşünülmektedir (Wong vd., 2013).



Şekil 2.7 Fototerapinin hücelere etkisi (Wong vd., 2013)

### 2.7.3 Psoriasisde Sistemik Tedavi

Topikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda eğer hastalık uzun süreli olarak durdurulamıyorsa sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Bazı psoriasis türleri (Eritrodermik psoriasis, genelize püstüler psoriasis, psoriatik artrit) topikal tedavi uygulanmadan doğrudan sistemik tedavi gerektirmektedir (Gülekon, 2008).

Folik asit türevi olan metotreksat, tedaviye dirençli ve orta şiddette seyreden plak psoriasisin tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanında püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artritin tedavilerinde de kullanılmaktadır. Metotreksat hücre proliferasyonunu azaltmaktadır (Kalb vd., 2009; Pathirana vd., 2010).

Psoriasisde kullanılan bazı sistemik tedavi yaklaşımları kullanım avantajları ve dezavantajlarına göre tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Psoriasisiste sistemik tedaviler

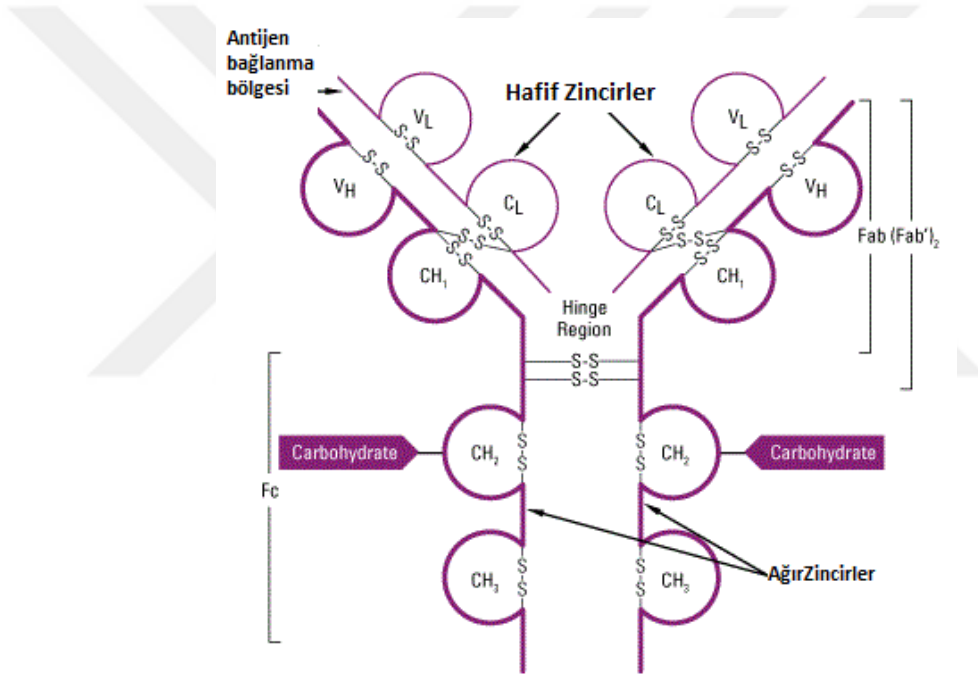
| İlaçlar                | Avantajları                         | Dezavantajları                                                                                              |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asitretin              | Doğurgan kadınlar dışında etkilidir | Yavaş etki başlangıcı, teratojenite ve plazma lipidlerinde artış                                            |
| Metotreksat            | Etkili                              | Mide bulantısı, kemik iliği baskılanması, hepatik fibroz.                                                   |
| Siklosporin            | Hızlı etkili ve oldukça efektif     | Nefrotoksisite, immünosupresyon<br>Hipertansiyon                                                            |
| Hidroksiüre            | Etkili                              | Kemik iliği baskılanması                                                                                    |
| Fumarik Asit Esterleri | Etkili                              | Gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları (kızarma epizodları, ishal) ve lenfopeni (Genellikle hafif). |

#### 2.7.4 Doğal Tedavi / Bitkisel Terapi

Bitkisel ilaçlar klasik yaklaşımdır. Ancak sentetik bileşiklerde yaygın olarak görülmeyen büyük bir yapısal çeşitliliğe sahiptir. Alkaloidler, steroidler, terpenoidler, polifenolikler, fenilpropanoidler, yağ asitleri, lipidler ve çeşitli bileşikler gibi farklı bitkisel bileşenler, sedef hastalığına karşı immünosupresif ve antiinflamatuvar aktivite gösterir (Schneider ve Bucar, 2005; Newman ve Cragg, 2007). Lipoksijenazlar (LOXs), araşidonik asit (AA) yolu, nitrik oksit (NO), NF- $\kappa$ B, sitokinler, kemokinler ve adhezyon molekülleri gibi çeşitli araçlar üzerindeki hedefler tarafından immün-inflamatuvar bozukluklara karşı etki gösterir (Calixto vd., 2003). Sedef hastalığına karşı bildirilen *Eucommia ulmoides* Oliv, *Yerba mate*, *Indigo naturalis*, *Curcuma longa*, *Zingiber officinalis*, *Momordica charantia* ve *Mahonia aquifolium* gibi bitkiler bitkisel tedavilerde kullanılmaktadır.

### 3. İMMÜNOGLOBÜLİNLER

Bir immüoglobulin (Ig), bağışıklık sistemi tarafından patojenik bakteriler ve virüsler gibi yabancı nesneleri tanımlamak ve nötralize etmek için kullanılan büyük, Y şeklinde bir proteindir (Rhoades ve Pflanzner, 2002). Antijen adı verilen benzersiz bir patojen molekülünü tanımaktadır (Litman vd., 1993; Janeway, 2001). Bir immüoglobulindeki "Y" nin her bir ucu, bir antijen üzerindeki belirli bir epitop için spesifik olan bir paratop içerir ve bu iki yapının hassas bir şekilde birbirine bağlanmasına izin vermektedir (şekil 3.1).



Şekil 3.1 Bir immüoglobulinin (IgG) genelleştirilmiş yapısı (URL-2)

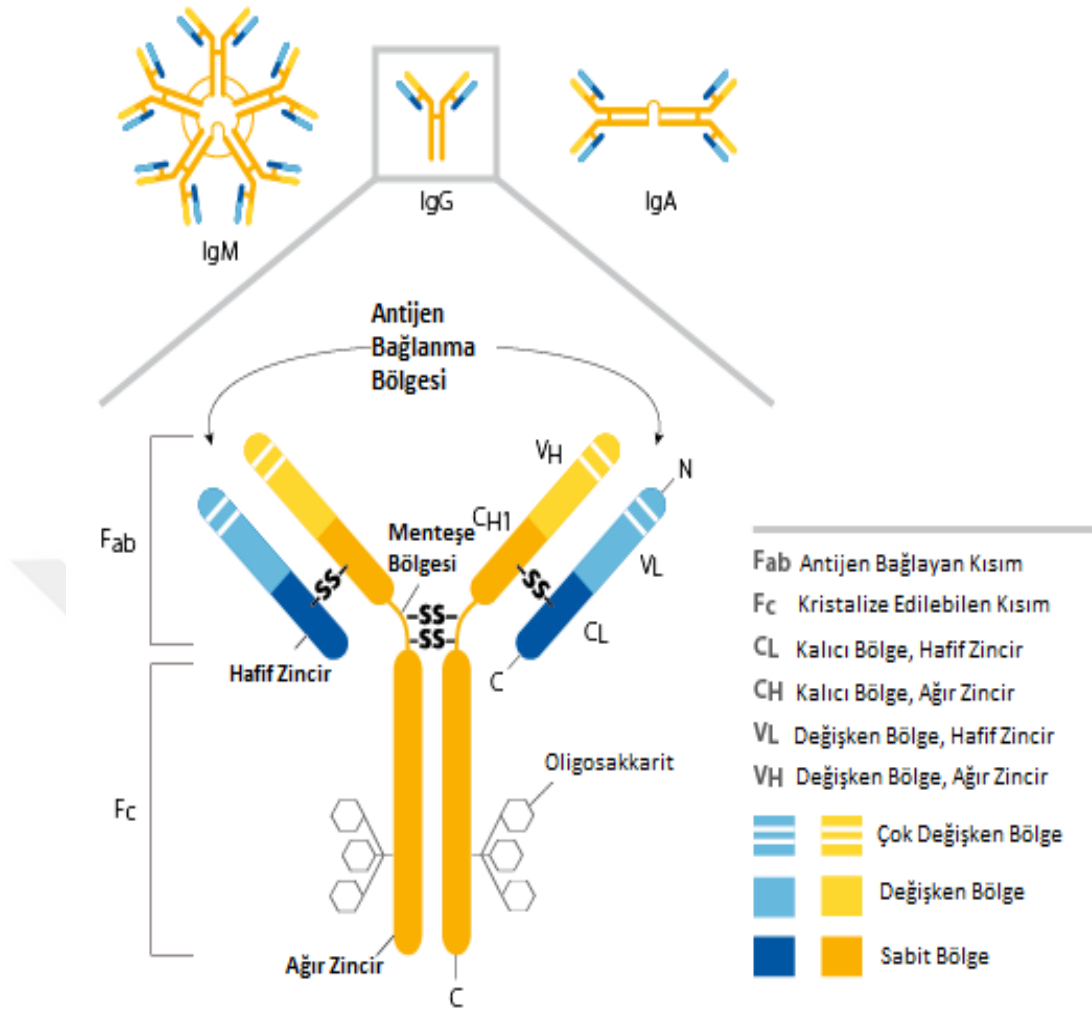
Bu bağlanma mekanizmasını kullanarak immüoglobulinler, bir mikropu veya enfekte olmuş bir hücreyi bağışıklık sisteminin diğer bölümlerinin saldırısı için etiketleyebilir veya onu doğrudan etkisiz hale getirebilmektedir (örneğin, bir virüsün istilası için gerekli olan bir bölümünü bloke ederek). Bağışıklık sisteminin milyonlarca farklı antijeni tanımasına izin vermek için, immüoglobulinin her iki ucundaki antijen bağlanma yerleri eşit ölçüde geniş bir çeşitlilikte gelmektedir. Bunun aksine, antikorun geri kalanı nispeten sabit sayılmaktadır. IgA, IgD, IgE, IgG veya IgM olarak sınıflandırılır ve yalnızca sınıfını veya izotipini tanımlayan birkaç varyantta oluşmaktadır. İmmüoglobulinin gövdesindeki sabit bölge, bağışıklık sisteminin diğer

bileşenleriyle etkileşimlerde yer alan yerleri içermektedir (Borghesi ve Milcarek, 2006).

İmmünoglobulinler, B ve T hücreleri ile birlikte adaptif bağışıklık sistemin en önemli parçasıdır. Bir B hücresine bağlı olarak veya kan plazması gibi hücre dışı sıvılarda çözünür formda olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Başlangıçta, immünoglobulinler bir B hücresinin yüzeyine eklenmektedir daha sonra bunlara B hücresi reseptörleri (BCR) adı verilmektedir. Bir antijen bir BCR'ye bağlandıktan sonra, B hücresi ya aynı paratopa sahip çözünür immünoglobulinleri salgılayan plazma hücrelerine ya da antijene karşı uzun süreli bağışıklık sağlamak için vücutta hayatta kalan hafıza B hücrelerine çoğalmak ve farklılaşmak için aktif hale gelmektedir (Pier vd., 2004). Çözünür antikorlar, kan ve doku sıvılarının yanı sıra birçok salgıya salınmaktadır. Bu sıvılar geleneksel olarak antikor aracılı bağışıklık olarak bilindiğinden, bazen humoral immünitinin bir parçası olarak kabul edilmektedir gelmektedir (Pier vd., 2004). Çözünür Y şeklindeki birimler, monomerler olarak ayrı ayrı veya iki ila beş birimlik kompleksler halinde oluşabilmektedir.

### **3.1 İmmünoglobülinlerin Yapısı**

İmmünoglobulinler, yaklaşık 10 nm boyutunda ağır (yaklaşık 150 kDa ağırlığında) proteinlerdir, kabaca bir Y şekli oluşturan üç küresel bölgede düzenlenmiştir (Reth, 2013). İnsanlarda ve çoğu memelide, bir İmmünoglobulin birimi dört polipeptit zincirinden oluşur; disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış iki özdeş ağır zincir ve iki özdeş hafif zincir (Şekil 3.1) (Woof ve Burton, 2004). Bu alanlar genellikle basitleştirilmiş şemalarda dikdörtgenler olarak temsil edilmektedir. Yapısal olarak bir İmmünoglobulin ayrıca, her biri bir VL, VH, CL ve CH1 alanı içeren iki antijen bağlayan kısım (Fab) ve kristalize edilebilen kısım (Fc) bölünerek Y şeklinin gövdesini oluşturur (şekil 3.2) (Putnam vd., 1979). Bunların arasında, esnekliği antikorların çeşitli mesafelerde epitop çiftlerine bağlanmasına, kompleksler (dimerler, trimerler, vb.) Oluşturmasına ve efektör moleküllerini daha kolay bağlamasına izin veren, ağır zincirlerin menteşe bölgesi vardır (Delves vd., 2017).



Şekil 3.2 İmmüoglobulin yapısının açıklamalı diyagramı (URL-2)

### 3.2 İmmüoglobülinlerin Sınıfları

İmmüoglobulinler, izotipler veya sınıflar olarak bilinen farklı çeşitlerde bulunmaktadır. Plasentalı memelilerde IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM olarak bilinen beş immüoglobulin sınıfı ve bunların alt sınıfları tanımlanmıştır. "Ig" ön eki, immüoglobulini belirtirken, son ek antikorun içerdiği ağır zincir tipini belirtmektedir.  $\alpha$  (alfa),  $\gamma$  (gama),  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (epsilon),  $\mu$  (mu) ağır zincir tipleri sırasıyla IgA, IgG, IgD, IgE, IgM'yi meydana getirmektedir. Her sınıfın ayırt edici özellikleri, ağır zincirin menteşe ve Fc bölgesi içindeki kısmı tarafından belirlenmektedir (Janeway, 2001). Tablo 3.1'de gösterildiği gibi sınıflar biyolojik özellikleri, fonksiyonel konumları ve farklı antijenlerle başa çıkma yetenekleri bakımından farklılık göstermektedir (Woof ve Burton, 2004).

Tablo 2.4 Memelilerde İmmünoglobülin İzotopları

| Sınıf | Altsınıf | Tanım                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IgA   | 2        | Bağırsak, solunum yolu ve ürogenital sistem gibi mukozal bölgelerde bulunur ve patojenlerin kolonizasyonu önler. Ayrıca tükürük, gözyaşı ve anne sütünde bulunur (Underdown ve Schiff 1986).                                                                           |
| IgD   | 1        | Esas olarak antijenlere maruz kalmamış B hücrelerinde antijen reseptörü olarak işlev görür (Geisberger vd., 2006). Antimikrobiyal faktörler üretmek için bazofilleri ve mast hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (Chen vd., 2009).                                |
| IgE   | 1        | Alerjenlere bağlanır, mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin salınımını tetikler, alerjide rol oynar. Ayrıca parazitik solucanlara karşı da koruma sağlar (Pier vd., 2004).                                                                                      |
| IgG   | 4        | Dört formunda da, istilacı patojenlere karşı antikor bazlı bağışıklığın çoğunu sağlar (Pier vd., 2004). Fetüse pasif bağışıklık kazandırmak için plasentayı geçebilen tek immünoglobülinidir.                                                                          |
| IgM   | 1        | B hücrelerinin yüzeyinde (monomer) ve çok yüksek avidite ile salgılanmış bir formda (pentamer) ifade edilir. Yeterli IgG olmadan önce B hücresi aracılı (humoral) bağışıklığın erken aşamalarında patojenleri ortadan kaldırır (Pier vd., 2004; Geisberger vd., 2006). |

#### 4. YÖNTEM

Bu tez çalışması Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.03.2018 tarihinde 4/24 karar no'lu iznin kapsamının genişletilmesiyle çalışılmıştır. Çalışmada 15 kadın hasta ve 11 erkek hastanın kan örnekleri kullanılmıştır. Hasta grubu Kastamonu Devlet Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve yaşları 28-61 arasında değişen bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise yine aynı hastaneye kontrol amaçlı başvuran 12 kadın ve 14 erkekten oluşmaktadır. Seçilen hasta ve kontrol grubunun aynı coğrafyada ve aynı sosyo-ekonomik tabanda olmasına dikkat edilmiştir.

Kontrol grubu ve hasta grubunun bireylerinden ikişer tüp kan alınmıştır. Birinci tüp EDTA'lı mor kapaklı tüp, diğeri jel separatör ve pıhtılaşma aktivatörü içeren altın rengi kapaklı tüp kullanılmıştır.

İgE, İgM, İgG ve İgA düzeyleri Roche Diagnostics firmasının cobas™ klinik kimya analizörleriyle tespit edilmiştir. Cihaz ile uyumlu Elecsys™ kitleri kullanılmıştır. Total T lenfositler, CD4 ve CD8 hücreleri ise BD FACSCalibur™ flow sitometrisi ile uyumlu kitlerle ölçülmüştür.

##### 4.1 Laboratuvar Çalışmaları

İmmünoglobülinlerin (İgE, İgM, İgG ve İgA) seviyelerini tespitinde ELİSA yöntemi kullanılmıştır. IgG (Total) Human ELISA Kit, IgA Human ELISA Kit, IgE Human ELISA Kit ve IgM Human ELISA Kit isimli ticari ürünler kullanılmıştır. ELİSA çalışması kit firmasının test protokolü takip edilerek yapılmıştır. Sonuçların okunması Epoch Microplate Spektrofotometresi ile yapılmıştır.

- Test prosedürüne başlamadan önce numuneler ve tüm reaktifler oda sıcaklığına getirilir.
- Örnekler aşağıdaki şemaya göre Test Tamponu (1x) ile 1: 500.000 oranında seyreltilir:

- 10 µL numune + 990 µL Test Tamponu (1x) = Ön Seyreltme A
- 10 µL Ön Seyreltme A + 990 µL Test Tamponu (1x) = Ön Seyreltme B
- 10 µL Ön Seyreltme B + 490 µL Test Tamponu (1x) = Nihai Ön Seyreltme
- HRP-konjuge antikoru hazırlanır.
- Mikrokuyu stripleri, yıkamalar arasında mikrokuyu içeriğinin iyice aspirasyonu ile kuyucuk başına yaklaşık 400 µL Yıkama Tamponu ile iki kez yıkanır. Aspirasyondan önce Yıkama Tamponunun kuyularda yaklaşık 10–15 saniye oturmasına izin verilir. Mikro kuyucukların yüzeyini çizmemeye özen gösterilir.
- Son yıkama adımından sonra, kuyular boşaltılır ve fazla Yıkama Tamponunu çıkarmak için emici kurutma kağıdı üzerine mikrokuyu şeritlerine hafifçe vurulur. Yıkamadan hemen sonra mikro oyuklu şeritler kullanılır.
- Mikrokuyu plakada standart seyreltme:
  - Tüm kuyucuklara 100 µL standart test tamponundan eklenir.
  - Hazırlanan external standartın 100 µL'si A1 ve A2 kuyucuklarına koyulur.
  - A1 ve A2 kuyucuklarından sırasıyla 100 µL seri dilüsyon G1 ve G2 kuyucuğuna kadar yapılır. Son kuyucuktan 100 µL atılır.
- Blank kuyucuklarına 100 µL Test Tamponu (1x) ekleyinir.
- Numune kuyucuklarına iki kopya halinde önceden seyreltilmiş her bir nihai numuneden 100 µL eklenir.

- Blankler dahil tüm kuyucuklara 50 µL seyreltilmiş HRP-konjuge antikor eklenir.
- Yapışkan bir filmle plate örtülür ve bir mikropate çalkalayıcıda 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir.
- Yapışkan filmi çıkarılır ve kuyucuklar boşaltılır. Mikro oyuklu stripler 4 kez yıkanır.
- Tüm kuyucuklara 100 µL TMB Substrat Solüsyonu pipetlenir.
- Mikrokuyu stripleri oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilir. Bu aşamada doğrudan yoğun ışığa maruz bırakılmaktan kaçınılır. Plakadaki renk gelişimi izlenmeli ve pozitif kuyucukların substrat reaksiyonu durdurulmalıdır.
- Her kuyuya hızlı bir şekilde 100 µL Durdurma Solüsyonu pipetlenerek enzim reaksiyonunu durdurulur. Durdurma Solüsyonu eklendikten hemen sonra sonuçlar okunmalıdır.
- Birincil dalga boyu olarak 450 nm kullanarak Epoch Microplate Spektrofotometresinde her mikro kuyucuğun absorbansı okunur.

Total T lenfositler, CD4 ve CD8 hücreleri BD Tritest™ CD4/CD8/CD3 kit vasıtasıyla okunmuştur. Üretici firmanın direktifleri doğrultusunda laboratuvar çalışmaları yapılmıştır.

- Seyreltilmiş (1X) BD FACS parçalama solüsyonu kullanarak boyamanın ardından kırmızı kan hücreleri parçalanır. Bu aşamada tüpleri doğrudan ışıktan korumak gerekmektedir. Prosedür oda sıcaklığında (20°C–2°C) gerçekleştirilir.
- Her hasta ve kontrol numunesi için bir BD Trucount tüpü numune kimlik numarasıyla etiketlenir.

- Tüpün altına 20 µL BD Tritest CD4 / CD8 / CD3 reaktifi pipetlenir.
- Tüpün altına 50 µL iyi karıştırılmış, antikoagüle tam kan pipetlenir.
- Tüpü kapatılır ve karıştırmak için yavaşça vortekslenir. Oda sıcaklığında (20°C–25°C) karanlıkta 15 dakika inkübe edilir.
- Tüpe 450 µL 1X BD FACS parçalama solüsyonu eklenir.
- Tüp kapatılır ve karıştırmak için yavaşça vortekslenir. Oda sıcaklığında (20°C–25°C) karanlıkta 15 dakika inkübe edilir.
- Ardından numune flow sitometride analize alınır.

#### **4.2 İstatistik Çalışmaları**

Analiz sonucunda elde edilen veriler hesaplanırken; bu verilerin ortalaması, verilerin standart sapması (ss), korelasyon katsayıları ile bunlara bağlı p-skorları hesaplanmıştır. Verilerin anlamlı sonuç verebilmesi için kadın ve erkek bireyler olarak ayrıma gidilmeyip toplam hasta ve kontrol grubu çalışılmıştır. Hastalar ile ilgili seçilmiş immün parametrelerin serumdaki çözünmüş değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı Pearson Testi ile değerlendirilecektir. Gruplar arasındaki değerlerin düzey farklılıkları Student's T testi ile değerlendirilecektir. P skoru 0,05'ten küçükse veriler anlamlı kabul edilmiştir.

## 5. BULGULAR

Tablo 5.1 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgE Düzeyleri (IU/ml)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri |
|---------------|-------------------------|----------|
| Kontrol Grubu | 49,8612±27,1873         | 0,0001   |
| Hasta Grubu   | 115,6894±58,0390        |          |

Tablo 5.2 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgG Düzeyleri (g/L)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri |
|---------------|-------------------------|----------|
| Kontrol Grubu | 9,8354± 2,4615          | 0,0143   |
| Hasta Grubu   | 13,1338± 6,3261         |          |

Tablo 5.3 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgM Düzeyleri (g/L)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri |
|---------------|-------------------------|----------|
| Kontrol Grubu | 1,2685± 0,6435          | 0,000002 |
| Hasta Grubu   | 3,3938± 2,0819          |          |

Tablo 5.4 Kontrol ve Hasta Grubu Serum İgA Düzeyleri (g/L)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri |
|---------------|-------------------------|----------|
| Kontrol Grubu | 2,1862± 1,1150          | 0,0004   |
| Hasta Grubu   | 3,6992± 1,6707          |          |

Psoriasis vulgarisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum IgE, IgG, IgM ve IgA seviyeleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p <0,05) (Tablo 5.1, 5.2, 5.3 ve 5.4).

Tablo 5.5 Kontrol ve Hasta Grubu Total T Lenfosit (%)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri               |
|---------------|-------------------------|------------------------|
| Kontrol Grubu | 28,5000± 7,0668         | 0,00000000000000000005 |
| Hasta Grubu   | 76,9615± 5,7861         |                        |

Tablo 5.6 Kontrol ve Hasta Grubu CD4 Hücreleri (%)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri |
|---------------|-------------------------|----------|
| Kontrol Grubu | 33,0000± 3,8158         | 0,5635   |
| Hasta Grubu   | 33,9231± 6,6809         |          |

Tablo 5.7 Kontrol ve Hasta Grubu CD8 Hücreleri (%)

|               | Ortalama±Standart Sapma | p Değeri       |
|---------------|-------------------------|----------------|
| Kontrol Grubu | 23,6538± 4,5250         | 0,000000000003 |
| Hasta Grubu   | 41,2308± 6,5563         |                |

Psoriasis vulgarisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre total T lenfosit ve CD 8 yüzdeleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 5.5 ve 5.7). Ancak CD4 hücrelerinin sonuçları anlamlı çıkamamıştır (Tablo 5.6).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriazisin patogenezi hala geniş ölçüde tartışılıyor olsa da çoğu araştırmacı, psoriatik lezyonlardaki epidermal proliferasyonun, immünolojik anormalliklerin ve immün tolerans kaybının sonuçları olma eğiliminde olduğu konusunda hemfikirdir (Sweeney vd., 2011). Psoriasis patogenezinde humoral ve hücre sel immün yanıtın rolleri oldukça farklıdır. Bozulmuş T-baskılayıcı hücre fonksiyonu ile ilişkili olarak T hücre sayısındaki azalma ve hiperreaktif B hücresi tepkisi bazı araştırmacılar (Suader vd., 1980; Majewski vd., 1986) tarafından psoriasisın sebebi sayılsa da diğerleri tarafından reddedilmiştir (Clot vd., 1982). Serum IgG, IgA (Varelzidis ve Theodoridis, 1971; Shanker vd., 1986) seviyeleri ve lökositlerin artmış kemotaksisi (Wahba vd., 1978; Tagami vd., 1987) gibi spesifik olmayan antijenlere karşı T-hücre yanıtındaki kusurlar psoriazisli hastalarda tanımlanmıştır.

Normal insan serumu, stratum korneuma yönelik antikorlar içerir. Bu antikorlar, dermo-epidermal bağlantı bariyerleri nedeniyle normal kişilerde stratum korneum antijenleri ile reaksiyona girmiyor gibi görünmektedir. Sedef hastalığında lenfoid hücreler ve polimorfonükleer (PMN) lökositler nedeniyle normal bariyer, plazmanın transepidermal sızıntısını takiben stratum korneumdaki antijen-antikor-kompleman etkileşimi ile kırılabilir. Oluşan komplemanın stratum c korneumdaki antijen-antikor kompleksleri tarafından aktivasyonu, PMN lökositlerinin kemotaksisi için bir sinyal sağlayabilen kemotaktik faktörlerin oluşumuna yol açabilmektedir (Cormane, 1981).

Psoriatik ciltte çeşitli humoral değişiklikler gösterilmiştir. Özellikle şiddetli semptomları olan Sedef hastaları yüksek serum IgA ve IgG seviyelerine sahiptirler (Kulick vd., 1983). Bu antikorlar, stratum korneumda tespit edilmişlerdir. Bazı yazarlar tarafından psoriatik hastalarda antinükleer antikorlar gösterilmiştir (Cormane vd., 1976). Psoriasis vulgarisli hastaların serumlarında derinin stratum korneum hücrelerinin membranı ile reaktif olan tamamlayıcı bağlayıcı antikorların bulunduğu gösterilmiştir. Bu bozukluklar, B hücresi aktivitesinde belirgin bir artışa işaret eder. T hücresi baskılayıcı aktivitesinin eksikliğinin, artan B hücresi aktivitesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Hunyadi vd., 1981).

Yapılan çalışmalarda serum immünoglobulin seviyeleri için farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı araştırmacılar psoriatik hastalarda artmış serum IgA seviyeleri bulmuşlardır (Vinje vd., 1980; del Castillo Carrillo vd., 1981). Ancak bazı araştırmalarda IgA seviyelerinin değişmediği bulunmuştur (Lai ve van Furth, 1974; Shanker vd., 1986). Aktif psoriatik plaklarda artmış IL-6 mRNA ile protein tespit edilmiş ve psoriatik hastaların serumlarında artmış IL-6 seviyeleri bulunmuştur. IL-6'nın, B hücrelerinin IgA üreten plazma hücrelerine terminal farklılaşmasını seçici olarak teşvik ettiği gösterilmiştir (Gottlieb, 1990). Sedef hastalığında çelişkili IgG düzeylerinin arttığı (Vinje vd., 1980; Shanker vd., 1986), normal düzeylerde kaldığı (Varelzidis ve Theodoridis, 1971; del Castillo Carrillo vd., 1981) veya azaldığı (Lai ve van Furth, 1974) bulunmuştur. Bazı yazarlar, artan IgG düzeylerinin ya varsayımsal enfeksiyon araçlarına karşı bir antikor tepkisine ya da dolaşımdaki anti-SC antikorlarına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Shanker vd., 1986). IgM seviyeleri genellikle değişmemiş bulundu (Varelzidis ve Theodoridis, 1971; Lai ve van Furth, 1974). Bununla birlikte, klinik olarak aktif fazları olan hastalarda azalmış serum IgM seviyeleri bildirilmiştir (Weigl, 1998).

Psoriasis vulgarisli hastaların immünolojik incelemelerinde bazı hastalarda serum ve salgılanan IgA seviyelerinin yüksekliğini ve IgE seviyelerinin de yükselişte olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluklar, B hücresi aktivitesinde belirgin bir artışa işaret ederler. T hücresi baskılayıcı aktivitesinin eksikliğinin, artan B hücre aktivitesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Hunyadi vd., 1980).

IgE'nin aşırı üretimi genellikle Th2 hücresinden kaynaklanmaktadır (Bacharier ve Geha, 2000; Ghoreschi vd., 2003). IgE sentezi için Th2 sitokinlerinden olan IL-4 ve IL-13 gerekmektedir (Bacharier ve Geha, 2000; Geha vd., 2003). IL-4, Th2 hücreleri, NK hücreleri, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve nötrofiller tarafından salgılanmaktadır (Lamkhieoued vd., 1996; Elbe-Burger vd., 2002). Aktive edilmiş Th2 hücreleri ve mast hücreleri, IL-13 üretir. Keratinositler, IL-4 veya IL-13 üretmez, ancak IL-4 veya IL-13'ün neden olduğu biyolojik etkilere katılır (Elbe-Burger vd., 2002). Bu sebeple psoriasis vulgarisli hastalardaki Th2 indükleyen tedavilerin uygulanmasında dikkatli olunması gerekmektedir. Serum IgE seviyeleri ile psoriasisin olası ilişkisi daha önce bildirilmiştir (Lamkhieoued vd., 1996; Elbe-Burger vd., 2002).

Çalışmamız, sağlıklı deneklere kıyasla psoriatik hastalardaki toplam serum IgE'nin anlamlı olarak arttığını açıkça göstermiştir. Bu sonuçlar Chen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir klinik çalışma ile tutarlıdır (Chen vd., 1995). Bununla birlikte, psoriatik hastalarda serum IgE konsantrasyonlarına ilişkin gözlemlerimiz, IgE düzeylerinde artış bulmayan önceki bazı çalışmaların (Mutevelic-Arslanagic, 1987; Gebhardt vd., 1997) tersi olmuştur.

Sedef hastalığının modern patogeneze kavramı, hastalığın gelişiminde rol oynayan bağışıklık sisteminin tüm efektör mekanizmalarını oynamış olan CD4 + T lenfositlerine merkezi bir yer vermektedir (Griffiths, 2003). Sedef hastalığına T hücre bağışıklığı aracılık etmektedir. Sedef hastalığının immünolojik temellerinin anlaşılmasındaki gelişmeler ve hastalığın mekanizmasına ilişkin daha iyi çalışmalar, hastalar için somut faydalar sağlamakta ve hedefe yönelik yeni tedavilerin uygulanmasını içermektedir (Nestle vd., 2009). T yardımcı (CD4 +) lenfositlerinin %5-10'unu oluşturan T regülatör hücreleri immünolojik toleransın taşıyıcılarıdır. Orta ila yüksek yüzey reseptör ekspresyonu, IL-2'nin  $\alpha$  zinciri (CD25) ve FOXP3 ekspresyonu ile karakterize edilirler (Fontenot ve Rasmussen, 2005). Düzenleyici T hücreleri özelleşmiş, fenotipik ve fonksiyonel spesifik T hücreleri alt popülasyonudur ve bağışıklık tepkisini modüle eder, böylece homeostazı ve immün toleransı korur. Psoriazisin immünopatogenezinin ve T düzenleyici hücrelerin hastalık aktivitesiyle ilişkisinin daha iyi anlaşılması, bu hastalığı ve diğer birçok otoimmün ve inflamatuvar süreci kontrol etmek için yeni stratejilerin geliştirilmesinde çok önemlidir (Langewouters vd., 2008; Takahashi ve Sakaguchi, 2003). Çalışmamızdaki total T lenfosit oranları ve CD8 hücrelerinin oranları literatürle uyum içerisinde sonuç vermesinin yanında kontrol grubuyla da anlamlı ilişki çıkmıştır.

## KAYNAKLAR

- Austin, L. M., Ozawa, M., Kikuchi, T., Walters, I. B., Krueger, J. G. (1999). The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J. Invest. Dermatol.* 113, 752–759.
- Bacharier, L. B. & Geha, R. S. (2000). Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol*, 105, 547–58.
- Baş, Y., Yıldız Seçkin, H., Takcı, Z. (2016). A case of Koebner phenomenon caused by friction by a wedding ring in a patient with psoriasis vulgaris. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016, 50.
- Bjerke, J. R., Krogh, H. K., Matre, R. (1978). Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J Invest Derm*, 71, 340–343.
- Bolognia, J. L., Jorizzo, J. L., Rapini, P. R. (2008). Psoriasis. Van de Kerkhof P C M, Schalkwijk J N: *Dermatology* Mosby, Elsevier second edition, 115-134.
- Bonish, B., Jullien, D., Dutronc, Y., Huang, B. B., Modlin, R., Spada, F. M., Porcelli, S. A., Nickoloff, B. J. (2000). Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN- $\gamma$  production by NK-T cells. *J. Immunol.* 165, 4076–4085.
- Borghesi, L. & Milcarek, C. (2006). From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion. *Immunologic Research.* 36(1–3), 27–32.
- Bos, J. D., Rie, M. A., Teunissen, M. B. M., Piskin, G. (2005). Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*, 152, 1098-1107.
- Bowcock, A. M. & Barker, J. N. (2003). Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 49, 51-56.
- Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., Burgdorf, W. H. C. (2000). *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 585-607.
- Buckner, J. H. (2010). Mechanisms of impaired regulation by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 849–859.

- Cai, Y., Fleming, C., Yan, J. (2012). New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell. Mol. Immunol.* 9, 302–309.
- Cai, Y., Shen, X., Ding, C., Qi, C., Li, K., Li, X., Jala, V. R., Zhang, H., Wang, T., Zheng, J., Yan, J. (2011). Pivotal role of dermal IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells in skin inflammation. *Immunity* 35, 596–610.
- Calixto, J.B., Otuki, M.F., Santos, A.R.S. (2003) Antiinflammatory compounds of plant origin. Part I. Action on arachidonic acid pathway, nitric oxide and nuclear factor-kB (NFkB). *Planta Med.*, 69, 973-983
- Carrascosa, J. M., Vanaclocha, F., Borrego, L. (2009). Update of the topical treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*, 100, 190-200.
- Chen, K., Xu, W., Wilson, M., He, B., Miller, N. W., Bengtén, E., Edholm, E. S., Santini, P. A., Rath, P., Chiu, A., Cattalini, M., Litzman, J. B., Bussel, J., Huang, B., Meini, A., Riesbeck, K., Cunningham-Rundles, C., Plebani, A., Cerutti, A. (2009). Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nature Immunology*. 10(8), 889–898.
- Chen, Z. Y., Ainsworth, S. K., Khan, T., Pilia, P. A., Dobson, R. L. (1985). Immunoglobulin E in psoriasis evaluated by paper radioimmunosorbent and paper enzyme-immunosorbent tests. *Acta Derm Venereol*, 65(1), 14-18.
- Clot, J., Guilhou, J. J., Andary, M. (1982). Immunological Aspects of Psoriasis: V. T. Cell Subsets and Suppressor Cell Functions Regulating Immune Response in Peripheral Blood. *J. Invest. Dermatol.* 78(4), 313–315.
- Cormane, C.H., Hunyadi, J., Hamerlinck, F. (1976). The Role of Lymphoid Cells and Polymorphonuclear Leukocytes in the Pathogenesis of Psoriasis. *J. Dermatol.* 3(5), 245–259.
- Cormane, R.H. (1981). Immunopathology of Psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 270 (2), 201–215.
- Davidovici, B.B., Sattar, N., Prinz, J., Puig, L., Emery, P., Barker, J.N. (2010). Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions, *J. Investigative Dermatology*, 130(2010), 1785-1796.
- del Castillo Carrillo, L. F., Schwarz, W., Hornstein, O. P. (1981). Immunoglobulins in Serum, Whole Saliva, and Parotid Saliva of Male Healthy and Psoriatic Individuals. *Arch. Dermatol. Res.* 271(1), 63–71.

- Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., Roitt, I. M. (2017). Roitt's essential immunology (13th ed.). Chichester, West Sussex.
- Dunphy, S. & Gardiner, C. M. (2011). NK cells and psoriasis. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011, 248-317.
- Elbe-Burger, A., Egyed, A., Olt, S. (2002). Overexpression of IL-4 alters the homeostasis in the skin. *J Invest Dermatol*, 118, 767–778.
- Eyre, R. W. & Krueger, G. G. (1982). Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and it's relation to disease activity: koebner and 'reverse' koebner reactions. *Br J Dermatol*, 106, 153–162.
- Fontenot, J. D., Rasmussen, J. P., Williams, L. M., Dooley, J. L., Farr, A. G., Rudensky, A. Y. (2005). Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity*, 22(3), 329–341.
- Fuentes-Duculan, J., Su´arez-Fari˜nas, M., Zaba, L. C., Nograles, K. E., Pierson, K. C., Mitsui, E., Pensabene, C. A., Kzhyshkowska, J., Krueger, J. G., Lowes, M. A. (2010). A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 130, 2412–2422.
- Galadari, I., Sharif, M. O., Galadari, H. (2005). Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol*, 23, 491-502.
- Gebhardt, M., Wenzel, H. C., Hipler, U. C., Herrman, D., Wollina, U. (1997). Monitoring of serologic immune parameters in inflammatory skin diseases. *Allergy*, 52(11), 1087-1094.
- Geha, R. S., Jabara, H. H., Brodeur, S. R. (2003). The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol*, 3,721–732.
- Geisberger, R., Lamers, M., Achatz, G. (2006). The riddle of the dual expression of IgM and IgD. *Immunology*. 118(4), 429–437.
- Ghoreschi, K., Thomas, P., Breit, S. (2003). Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med*, 9, 40–46.
- Goodman, W. A., Cooper, K. D., McCormick, T. S. (2012). Regulation generation: the suppressive functions of human regulatory T cells. *Crit. Rev. Immunol.* 32, 65–79.
- Gottlieb, A.B. (1990). ImmunologicMechanisms in Psoriasis. *J. Invest. Dermatol*, 95 (5), 18–19.

- Gottlieb, S. L., Gilleaudeau, P., Johnson, R. (1995). Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med*, 1, 442–447.
- Griffiths, C. E. (2003). The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 17, 1–5.
- Griffiths, C. & Barker, J. N. (2007) Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370,263–271
- Gudjonsson, J. E., Johnston, A., Sigmundsdottir, H., Valdimarsson, H. (2004). Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*, 135, 1-8.
- Gülekon, A., (2008). Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji’de*. Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 745-756.
- Higgins, E. (2000). Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 25, 107-110.
- Hönigsman, H., Tanew, A., Morison, W. L. (2009). Photo (chemo) therapy for psoriasis. In Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 79-101.
- Huerta, C., Rivero, E., Garcia Rodriguez, L. A. (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*, 143,1559–1565
- Hunyadi, J., Dobozy, A., Kenderessy, A. S., Simon, N. (1980). Suppressor Function of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Psoriasis Vulgaris. *J. Invest. Dermatol*, 75(3), 217–218.
- Hunyadi, J., Szegedi, G., Nigra, T.P. (1981). Natural Killer Cell Activity in Psoriasis Vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 271(1), 107–109.
- Janeway, C. (2001). *Immunobiology* (5th ed.). Garland Publishing.
- Javitz, H. S., Ward, M. M., Farber, E. (2002). The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 46,850–860
- Johnson-Huang, L. M., Suarez-Farinas, M., Pierson, K. C., Fuentes-Duculan, J., Cueto, I., Lentini, T., Sullivan-Whalen, M., Gilleaudeau, P., Krueger, J. G., Haider, A. S., Lowes, M. A. (2012). A single intradermal injection of IFN- $\gamma$  induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *J. Investig. Dermatol.* 132, 1177–1187.

- Kalb, R. E., Strober, B., Weinstein, G., Lebwohl, M. (2009). Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*, 60,824-837.
- Kormeili, T., Lowe, N. J., Yamanuchi, P. S. (2004). Psoriasis immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol*, 15, 3-18.
- Krogh, H. K., Bjerke, R. (1979). Identification of subpopulation of mononuclear cells in psoriatic lesions. *Acta Dermatol Venereol*, 21, 87.
- Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., Menter, A., Stern, R.S., Rolstad, T. (2001) The Impact of Psoriasis on Quality of Life. Results of a 1998 Natl Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch. Dermatol.*, 137, 280-284.
- Krueger, J. G. (2002). The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, 46, 1–23.
- Krutmann, J. (1998) Therapeutic photoimmunology; photoimmunological mechanisms in photo(chemo)therapy. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.*, 44, 159-164.
- Kryczek, I., Bruce, A. T., Gudjonsson, J. E., Johnston, A., Aphale, A., Vatan, L., Szeliga, W., Wang, Y., Liu, Y., Welling, T. H., Elder, J. T., Zou, W. (2008). Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- $\gamma$ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J. Immunol.* 181, 4733–4741.
- Kulick, K. B., Mogavero, H. Jr., Provost, T. T, Reichlin, M. (1983). Serologic studies in patients with lupus erythematosus and psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 8(5), 631-4.
- Laggner, U., Di Meglio, P., Perera, G. K., Hundhausen, C., Lacy, K. E., Ali, N., Smith, C. H., Hayday, A. C., Nickoloff, B. J., Nestle, F. O. (2011). Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V $\gamma$ 9V $\delta$ 2Tcell subset with a potential role in psoriasis. *J. Immunol.* 187, 2783–2793.
- Lai, A., Fat, R. F., van Furth, R. (1974). Serum Immunoglobulin Levels in Various Skin Diseases. *Clin. Exp. Immunol*, 17(1), 129–137.
- Lamkhioed, B., Gounni, A. S., Aldebert, D. (1996). Synthesis of type 1 (IFN gamma) and type 2 (IL-4, IL-5, and IL-10) cytokines by human eosinophils. *Ann N Y Acad Sci*, 796, 203–208.
- Langewouters, A. M. G., van Erp, P. E. J., de Jong, E. M. G. J. (2008). Lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with moderate-to-severe ver-sus mild plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 300, 107–113.

Lebwohl, M. (2003). Psoriasis. *Lancet* 361, 1197–1204.

Lebwohl, M. & Ali, S. (2001) Part 2, Treatment of psoriasis Systemic therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 45, 649-661.

Lebwohl, M. & Ali, S. (2001) Treatment of psoriasis Topical therapy and phototherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 45, 487-498.

Litman, G. W., Rast, J. P., Shablott, M. J., Haire, R. N., Hulst, M., Roess, W., Litman, R. T., Hinds-Frey, K. R., Zilch, A., Amemiya, C. T. (1993). Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire. *Molecular Biology and Evolution*. 10(1), 60–72.

Lowes, M. A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J., Cardinale, I., Zaba, L. C., Haider, A. S., Bowman, E. P., Krueger, J. G. (2008). Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Investig. Dermatol.* 128, 1207–1211.

Lowes, M. A., Suarez-Farinas, M., Krueger, J. G. (2014). Immunology of psoriasis, *Annu. Rev. Immunol*, 32(2014), 227-255.

Majewski, S., Wasik, M., Jablonska, S., Kaminski, M., Fraczykowska, M. (1986). Defective Natural-killer and Killer-cell activity Associated with Increased Polymorphonuclear Leukocyte Adherence in Psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 278(4), 264–269.

Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A. (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 60, 643-659.

Mitsui, H., Suarez-Farinas, M., Belkin, D. A., Levenkova, N., Fuentes-Duculan, J., Coats, I., Fuijita, H., Krueger, J. G. (2012). Combined use of laser capture microdissection and cDNA microarray analysis identifies locally expressed disease-related genes in focal regions of psoriasis vulgaris skin lesions. *J. Investig. Dermatol.* 132, 1615–1626.

Mrowietz, U., Steinz, K., Gerdes, S. (2014). Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol*, 23, 7059.

Mutevelic-Arslanagic, N. (1987). Serumski imunoglobulini kod oboljelih od psorijaze. *Med Arch*, 41(4), 169-178.

Nestle, F. O., Turka, L. A., Nickoloff, B. J. (1994). Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J. Clin. Investig.* 94, 202–209.

- Nestle, F., Kaplan, D., Barker, J. (2009). Mechanisms of disease: Psoriasis. *N Engl J Med*, 361, 496–509.
- Newman, D.J. & Cragg, G.M. (2007) Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.*, 70, 461-477.
- Odom, R. B., James, W. D., Berger, T. G. (2006). Psoriasis. *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology*'de. Eds. JD William, Berger TG, Elston DM. 10. Bask1. Philadelphia, WB Saunders, 191-205.
- Palmer, M. T. & Weaver, C. T. (2010). Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup. *Nat. Immunol.* 11, 36–40.
- Papp, K. A., Reid, C., Foley, P., Sinclair, R., Salinger, D. H., Williams, G., Dong, H., Krueger, J. G., Russell, J. B., Martin, D. A. (2012). Anti-IL-17 receptor antibody AMG 827 leads to rapid clinical response in subjects with moderate to severe psoriasis: results from a phase I, randomized, placebo-controlled trial. *J. Investig. Dermatol.* 132, 2466–2469
- Pathirana, D., Ormerod, A. D., Saiag, P. (2010). European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24, 117-8.
- Perera, G. K., Di Meglio, P., Nestle, F. O. (2012). Psoriasis, *Annu. Rev. pathology* 7, 385-422.
- Pier, G. B., Lyczak, J. B., Wetzler, L. M. (2004). *Immunology, Infection, and Immunity*. ASM Press.
- Pusey, W. A. (1933). *History of Dermatology*. Charles C. Thomas, Baltimore, 11–17.
- Putnam, F. W., Liu, Y. S., Low, T. L. (1979). Primary structure of a human IgA1 immunoglobulin. IV. Streptococcal IgA1 protease, digestion, Fab and Fc fragments, and the complete amino acid sequence of the alpha 1 heavy chain. *The Journal of Biological Chemistry*. 254(8), 2865–74.
- Rahman, P., Elder, J. T. (2005). Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64, 37-39.
- Reth, M. (2013). Matching cellular dimensions with molecular sizes. *Nature Immunology*. 14(8), 765–7.
- Rhoades, R.A., Pflanzner R.G. (2002). *Human Physiology* (5th ed.). Thomson Learning.

- Richards, H. L., Fortune, D.G., O'Sullivan, T.M., Main, C.J., Griffiths, C.E. (1999) Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 41, 581-583.
- Sabat, R., Philipp, S., Höflich, C., Kreutzer, S., Wallace, E., Asadullah, K., Volk, H. D., Sterry, W., Wolk, K. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis *Experimental Dermatology*, 16, 779-798
- Schneider, I. & Bucar, F. (2005) Lipoxygenase inhibitors from natural plant sources. Part 1, Medicinal plants with inhibitory activity on arachidonate 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase/cyclooxygenase. *Phytother. Res.*, 19, 81-102.
- Serbina, N. V., Salazar-Mather, T. P., Biron, C. A., Kuziel, W. A., Pamer, E. G. (2003). TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection. *Immunity* 19, 59–70.
- Shanker, A., Laha, N. N., Saraswat, P. K., Chopra, A., Modi, S. (1986). Serum Immunoglobulins in Psoriasis. *JAPI*, 34(11), 789–790.
- Simoni, Y., Diana, J., Ghazarian, L., Beaudoin, L., Lehuen, A. (2013). Therapeutic manipulation of natural killer (NK) T cells in autoimmunity: Are we close to reality? *Clin. Exp. Immunol.* 171, 8–19.
- Singri, P., West, D. P., Gordon, K. B. (2002). Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Derm*, 138, 657–63.
- Snowden, J. A. & Heaton, D. C. (1997). Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive auto-immunity. *Br J Dermatol*, 137, 130–32.
- Suader, D. N., Bailin, P. L., Sundeen, J., Krakauer, R. S. (1980). Suppressor Cell Function in Psoriasis. *Arch. Dermatol.* 116(1), 51–55.
- Sugiyama, H., Gyulai, R., Toichi, E., Garaczi, E., Shimada, S., Stevens, S. R., McCormick, T. S., Cooper, K. D. (2005). Dysfunctional blood and target tissue CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J. Immunol.* 174, 164–73.
- Sweeney, C. M., Tobin, A. M., Kirby, B. (2011). Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 303(10), 691–705.
- Tagami, H., Iwatsuki, K., Takematsu, H. (1987). Psoriasis and Leukocyte Chemotaxis. *J. Invest. Dermatol.* 88 (3 Suppl), 18–23.

- Takahashi, T. & Sakaguchi, S. (2003). Naturally arising CD25+CD4+regulatory T cells in maintaining immunologic self-tolerance and preventing autoimmune disease. *Curr Mol Med*, 3(8), 693–706.
- Underdown, B. J., Schiff, J. M. (1986). Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface. *Annual Review of Immunology*. 4(1), 389–417.
- URL-1 Global Psoriasis Atlas, Psoriasis Prevalans İstatistikleri, <https://globalpsoriasisatlas.org> Erişim Tarihi; 01.02.2021
- URL-2 Thermo Fisher Scientific, Immunoglobulin Structure and Classes, <https://www.thermofisher.com> Erişim Tarihi; 01.02.2021
- van de Kerkhof, P. C. M. (2003). Psoriasis. *Dermatology*'de. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP ve ark. London, Mosby, 125-149.
- Van der Fits, L., Mourits, S., Voerman, J. S., Kant, M., Boon, L., Laman, J. D., Cornelissen, F., Mus, A., Florencia, E., Prens, E. P., Lubberts, E. (2009). Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol*. 182, 5836–45
- Varelzidis, A., Theodoridis, A. (1971). Serum Immunoglobulins in Psoriasis before and after Ultra Violet Light Therapy. *Br. J. Dermatol*, 85(1), 14–17.
- Varelzidis, A., Theodoridis, A. (1971). Serum Immunoglobulins in Psoriasis before and after Ultra Violet Light Therapy. *Br. J. Dermatol*. 85(1), 14–17.
- Veale, D. J., Ritchlin, C., Fitzgerald, O. (2005). Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64, 262-9.
- Vinje, O., Moller, P., Mellbye, O. J. (1980). Laboratory Findings in Patients with Psoriasis, with Special Reference to Immunological Parameters, Associations with Arthropathy and Sacro iliitis. *Scand. J. Rheumatol*, 9(2), 97–105.
- Wahba, A., Cohen, H.A., Bar-Eli, M., Gallily, R. (1978). Enhanced Chemotactic and Phagocytic Activities of Leukocytes in Psoriasis Vulgaris. *J. Invest. Dermatol*. 71(3), 186–188.
- Wang, F., Lee, E., Lowes, M. A., Haider, A. S., Fuentes-Duculan, J., Abello, M. V., Chamian, F., Cardinale, I., Krueger, J. G. (2006). Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects. *J. Investig. Dermatol*. 126, 1590–1599.
- Weigl, B. A. (1998). Immunoregulatory Mechanisms and Stress Hormones in Psoriasis (Part 1). *Int. J. Dermatol*, 37(5), 350–357.

- Wolters, M. (2005). Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol*, 153, 706-714.
- Wong, T., Hsu, L., & Liao, W. (2013). Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(1), 6–12. Illuminated by crystal structures. *Nature Reviews. Immunology*. 4(2), 89–99.
- Woof, J. M. & Burton, D. R. (2004). Human antibody-Fc receptor interactions. *Lew. W. Bowcock, A. M., Krueger, J. G. (2004). Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and 'Type 1' inflammatory gene expression. Trends Immunol.* 25, 295–305.
- Zaba, L. C. , Fuentes-Duculan, J., Eungdamrong, N. J., Johnson-Huang, L. M., Nogales, K. E., White, T. R., Pierson, K. C., Lentini, T., Suárez-Fariñas, M., Lowes, M. A., Krueger, J. G. (2010). Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 1261–1268.e9.
- Zaba, L. C., Fuentes-Duculan, J., Eungdamrong, N. J., Abello, M. V., Novitskaya, I., et al. (2009). Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J. Investig. Dermatol.* 129, 79–88.