

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİKLOSPORİN, ETANERSEPT VE PUVA TEDAVİLERİ ALAN
PSORİAZİSLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
CD26/DİPEPTİDİL PEPTİDAZ IV VE ADA DÜZEYLERİNİN
KORELASYONU**

Dr. Fatma Elif DEMİRGÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN

ANKARA
2007

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecinde değerli katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşen Karaduman başta olmak üzere Anabilim Dalımız tüm öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Yasemin Aksoy'a ve Klinik Patoloji Laboratuvarlarından Sayın Uzm. Dr. Aslı Pınar'a içtenlikle teşekkür ediyorum. Tezimin her aşamasında gösterdikleri anlayış ve destekten ötürü aileme şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

Demirgüneş FE., Siklosporin, etanersept ve PUVA tedavileri alan psoriazisli hastalarda hastalık aktivitesi ile CD26/Dipeptidil peptidaz IV ve ADA düzeylerinin korelasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2007.

Psoriazis sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen kronik ve tekrarlayan karakterde bir hastalıktır. Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte; psoriazisin T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, T hücre aktivasyon belirteçlerinden sayılan CD26/DPP IV ve ADA'nın kanda çözünmüş halde bulunan formlarının hastalık aktivitesi ile ilişkisini ve verilen tedavilerle düzeyindeki değişikliklerini belirlemek ve psoriazis patogenezinin ışık tutmak amacıyla planlanmıştır. Çalışma prospektif, kontrol grubu ve 3 aylık takip süresi olan, randomize bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki 41 psoriazisli hasta ve kontrol grubu için 41 sağlıklı birey alındı. Çalışmada; PUVA (n=15) siklosporin (n=15), etanersept (n=11) tedavileri alan 3 grup yer aldı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere serum ADA, CD26/DPP IV düzeylerini belirlemek amacıyla iki kez kan alındı. CD26, ELISA yöntemiyle; ADA ve DPP IV ise spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Psoriazisli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve sonrasında hesaplandı. Kontrol grubuyla psoriazisli hastalar arasında sadece ADA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.023$). Tedavi öncesi ADA ortalamaları tedavi sonrasına göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.001$) iken CD26 ve DPP IV ortalamaları daha düşük (sırasıyla $p=0.049$ ve $p=0.000$) olarak saptandı. ADA, CD26 ve DPP IV ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızın sonuçları ADA'nın hastalık şiddetini ve T hücre aktivasyonunu gösteren bir değişken olarak kabul edilebileceği görüşünü desteklemektedir. CD26 ve DPP IV'ün ise kontrol grubu ile psoriazisli hastalar arasında anlamlı fark göstermemesine rağmen, tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı değişiklikler göstermesi nedeniyle psoriazis patogenezinde etkili olabileceklerini ve bu açıdan daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Psoriazis, T hücresi, ADA, CD26/DPP IV

ABSTRACT

Demirgüneş FE., Correlation of disease activity with CD26/Dipeptidyl Peptidase IV and ADA levels in psoriatic patients under cyclosporin, etanercept and PUVA treatments:, Hacettepe University of Medicine, Thesis in Dermatology. Ankara, 2007.

Psoriasis is a common, chronic and relapsing disease which may involve skin and joints. Although exact pathogenesis of psoriasis is not known, it is thought to be an autoimmune and inflammatory disease characterized by T lymphocyte mediated keratinocyte proliferation. This study is planned to determine levels of soluble forms of CD26/DPP IV and ADA which are thought to be markers of T cell activation and changes in their levels after treatment with respect to disease activity to enlighten the pathogenesis of psoriasis. This study is designed as a randomized, clinical and prospective study with a control group and 3 months of follow-up. Study involved 41 psoriatic patients and 41 healthy control group who were older than 18 years. In this study there were 3 different treatment groups; PUVA (n=15), cyclosporin (n=15) and etanercept (n=11). Blood samples were collected before and after treatment to determine serum ADA, CD26/DPP IV levels. CD26 levels were measured by ELISA; DPP IV and ADA by spectrophotometric method. To determine disease severity of psoriatic patients PASI scores were calculated before and after treatment. Only mean serum ADA levels were different between psoriatic patients and control group ($p=0.023$). Mean serum ADA levels were significantly higher ($p=0.001$) before treatment than after treatment in contrast to CD26 and DPP IV which were significantly lower before treatment (respectively $p=0.049$ and $p=0.000$). There was no correlation between ADA, CD 26 and DPP IV with PASI values. The results of our study showed that ADA might be a useful variable indicating disease severity and T cell activation. Although there was no statistically significant difference in CD26 and DPP IV levels between control and patient groups, since significant changes in levels of these before and after treatment were present we think CD26 and DPP IV might play a role in psoriasis pathogenesis which should be clarified by further studies.

Keywords: Psoriasis, T cell, ADA, CD26/DPP IV

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1.Psoriasis	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2.Tarihçe	2
2.1.3.Epidemiyoloji	2
2.1.4.Genetik Faktörler	2
2.1.5.Çevresel faktörler	3
2.1.6. Klinik	4
2.1.7. Patogenez	6
2.1.8. Histopatoloji	12
2.1.9. Tedavi	12
2.2. CD26 (Dipeptidil peptidaz IV / DPP IV)	19
2.2.1. Genel Özellikler	19
2.2.2. CD26 sergilenmesi	20
2.2.3. Kostimülasyon	21
2.2.4. CD26'nın bir ligandı olarak adenoazin deaminaz	23
2.2.5 CD26 ile ekstraselüler matriks etkileşimi	24
2.2.6. Çözünür CD26	25
2.2.7. Kemokinler ve CD26	26
2.2.8. Psoriasis, CD26 ve ADA	26
HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	28

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	28
3.3. Hastalar ve Tedavi Şekli	28
3.4.Yöntemler	29
3.4.1. ADA enzim aktivitesinin ölçülmesi	29
3.4.2. sCD26 düzeyinin ölçülmesi	30
3.4.3. DPP IV enzim aktivitesinin ölçülmesi	30
3.5. İstatiksel Analizler	31
3.6. Etik kurulu izni	31
4. SONUÇLAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADA	:Adenosine deaminase (Adozin deaminaz)
ASH	:Antijen sunucu hücre
BSA	:Body surface area (Vücut yüzey alanı)
cAMP	:Cyclic adenosine monophosphate
CD	:Cluster of differentiation
CLA	:Cutaneous lymphocyte associated antigen (Kutanöz lenfosit ilişkili antijen)
CXCL	:C-X chemokine ligand (C-X kemokin ligandı)
CXCR	:C-X chemokine receptor (C-X kemokin reseptörü)
CCL	:C-C chemokine ligand (C-C kemokin ligandı)
DH	:Dendritik hücre
DLQI	:Dermatology life quality index (Dermatoloji yaşam kalite indeksi)
DPP IV	:Dipeptidyl peptidase IV (Dipeptidil peptidaz IV)
ECM	:Extracellular matrix (Ekstrasellüler matriks)
FDA	:Food and drug administration (Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç Dairesi)
GM-CSF	:Granulocyte macrophage colony stimulating factor (Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör)
GRO-α	:Growth-regulated oncogene- α (Büyüme ile kontrol edilen onkogen- α)
HbA(1c)	:Hemoglobin A(1c)
HIV	:Human immunodeficiency virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)
HLA	:Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
ICAM-1	:İntercellular adhesion molecule (Hücreler arası adezyon molekülü)
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
İBH	:İnflamatuvar bağırsak hastalığı
iNOS	:İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
LFA	:Lymphocyte function associated antigen (Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen)
MF	:Mikozis fungoides

MoAbs	:Monoclonal antibodies (Monoklonal antikorlar)
NFATc	:Nuclear factor of activated T lymphocytes (Aktive T hücrelerinin nükleer faktörü)
PASI	:Psoriasis area and severity index (Psoriazis alan ve şiddet indeksi)
PIIINP	:Procollagen III Amino terminal peptide (Prokollajen III aminoterminal peptit)
PUVA	:Psoralen ultraviyole-A
RA	:Romatoid artrit
SCID	:Severe combined immuno deficiency (Şiddetli kombine immün yetmezlik)
T_C1	:Sitotoksik T hücresi 1
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
srhCD26	:Soluble recombinant human CD26 (Çözünür rekombinan insan CD26'sı)
SS	:Sezary sendromu
SPSS	:Statistical packages for social sciences (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
TCR	:T cell receptor (T hücre reseptörü)
T_H1	:Yardımcı T hücresi 1
TNF	:Tumor necrosis factor (Tümör nekroze edici faktör)
UV	:Ultraviyole
VCAM-1	:Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon molekülü)
VEGF	:Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
8-MOP	:8-metoksipsoralen

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2.1.	Kostimülasyonda etkili moleküller.	9
Şekil 2.2.	T hücre yüzeyinde CD26/DPP IV etkisinin şematize edilmiş hali.	22
Şekil 4.1.	Tedavi gruplarının PASI dağılımları.	34
Şekil 4.2.	Tedavi gruplarına göre ADA ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.	35
Şekil 4.3.	Tedavi gruplarına göre CD26 ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.	36
Şekil 4.4.	Tedavi gruplarına göre DPP IV ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.	37

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 3.1.	PASI skoru hesaplanması.	29
Tablo 3.2.	Çalışmaya alınan psoriazisli hastaların bazı demografik özellikleri.	32
Tablo 4.1.	Gruplara göre hastaların bazı demografik özellikleri.	33
Tablo 4.2.	Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarına göre ADA, CD26 ve DPP IV değerlerinin dağılımı.	34
Tablo 4.3.	Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası ADA ortalamaları.	35
Tablo 4.4.	Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası CD26 ortalamaları.	36
Tablo 4.5.	Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası DPP IV ortalamaları.	37
Tablo 4.6.	Psoriazisli hastaların ADA, CD26 ve DPP IV değerleri.	39
Tablo 4.7.	Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin ADA, CD26 ve DPP IV değerleri.	40

1. GİRİŞ

Psoriasis sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen kronik ve tekrarlayan karakterde inflamatuvar bir hastalıktır. Etyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına karşın psoriasis, günümüzde halen nedeni bilinmeyen hastalıklar arasındaki yerini korumaktadır. Son yıllardaki hakim görüş, psoriasisin dermis ve epidermiste aktive olan lenfositlere ikincil keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğudur. Ancak henüz kesin mekanizma ve keratinositlerle immün hücreler arasındaki aktivasyon ilişkisinin sırası tam olarak bilinmemektedir. T hücrelerinin psoriasis immünopatogenezinde önemli rol oynadığına dair günden güne artan bulgular mevcuttur. 1983 yılında Bos ve arkadaşları dermal inflamatuvar infiltratın büyük çoğunluğunun CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinden oluştuğunu göstermişlerdir.¹ İlk olarak immün sistemi baskılayan siklosporinin,² daha sonra da sadece T hücreleri hedefleyen DAB389IL-2³ ve CTLA4Ig⁴ gibi ajanların psoriasis tedavisindeki etkinliklerinin gösterilmesi T hücrelerinin immünopatogenezdeki önemli rolünü desteklemektedir.

CD26 (Dipeptidil peptidaz IV/DPP IV), aktive olmuş T hücrelerinin zarında ve aynı zamanda kanda çözünmüş halde bulunan bir proteindir ve T hücre aktivasyonunda önemli kostimülatör rolü bulunmaktadır. CD 26 molekülü yapısında varolan enzim görevi ile de pek çok sitokinin fonksiyonunu etkileyerek T hücre yanıtını artırmaktadır. Bunun yanı sıra ekstraselüler matriks (ECM) içeriğine de bağlanan CD26, T hücrelerinin dokuya göçünde önemli bir moleküldür. Aynı zamanda CD26, hücre yüzeyinde adenozin deaminaz (ADA) enziminin bağlandığı proteindir ve bu nedenle ADA bağlayan protein (ADA bp) olarak da isimlendirilmektedir.⁵ ADA, en yüksek aktiviteye lenfoid dokularda sahip olmakla birlikte tüm insan dokularında yaygın olarak bulunmaktadır.⁶ T hücre çoğalması veya aktivasyonu ile karakterize hastalıklarda serum ADA seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Bu çalışma; T hücre fonksiyonu üzerinde ADA ile beraber kostimülatör etkiye sahip, T hücrelerinin dokuya göçünü sağlayan ve çeşitli sitokinlerin fonksiyonunu etkileyebilen bir molekül olan CD26'nın kanda çözünmüş halde bulunan formunun hastalık aktivitesi ile ilişkisini ve verilen tedavilerle düzeyindeki değişikliğini belirlemek ve psoriasis patogenezinine ışık tutmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1.Tanım

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı özellikte inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir.

2.1.2.Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hipokrat zamanına aittir ve bu dönemde psoriasis ile lepra aynı grupta sanılmakta idi. Psoriasis terimini ise ilk kez Galen, Yunanca'da kaşıntı anlamına gelen "*psora*" sözcüğünden türeterek kullanmıştır. 19. yüzyılın başında ilk Willan tarafından psoriasis ile ilgili doğru bir tanımlama yapılmıştır. Hebra, 1841'de psoriasis ile lepranın farklı hastalıklar olduğunu bildirmiştir.

2.1.3.Epidemiyoloji

Psoriasis, görülme sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel nedenlerle farklılıklar göstermekle birlikte tüm dünyada yaygın bir hastalıktır. Psoriasisın normal toplumda ortalama olarak % 1-3 oranında görüldüğü sanılmaktadır. En sık beyaz ırkta görülen psoriasis; Asyalılar, Amerikan zencileri ve Kızılderililerinde çok nadir görülmektedir. Türkiye'deki görülme sıklığının ise %1-2 olduğu sanılmaktadır.⁷

Psoriasis, tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilmekte ise de çoğu hastada üçüncü dekatta ortaya çıkmaktadır. Psoriasisın 20-30 yaş civarında ve 50-60 yaş civarında daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır. Bundan yola çıkarak hastalığın erken ve geç başlangıçlı iki tipi olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.⁸ Erken başlangıçlı tip genellikle ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olup, daha şiddetli seyretmekte ve tedavilere daha dirençli olmaktadır. Pediatrik yaş grubundaki hastaların ise sadece %1.1'inde psoriasis saptanmıştır.⁹ Psoriasis erkek ve kadında eşit oranda görülmekte fakat kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir.¹⁰

2.1.4.Genetik Faktörler

Psoriasis gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda psoriazi olan hastaların akrabalarında ve çocuklarında artmış psoriasis insidansı, monozigotik ikizlerde beraber hastalığa yakalanma oranının yüksek oluşu ve bazı majör histokompatibilite

antijenlerindeki dengesizliğin psoriaziste daha fazla görülmesi ve değişik kromozomlarda duyarlılık lokuslarının bulunması psoriazise olan genetik yatkınlığı destekleyen ana bulgular olarak belirtilmektedir.¹⁰

Hastaların soy ağaçları incelendiğinde psoriazis patogeneğinde birden çok genin rol oynadığı görüşü ortaya çıkmıştır. Bugüne kadar 10 ile 20 arasında kromozom bölgesi psoriazis genlerini taşıdığı düşünülerek tespit edilmişse de çok az sayıda gen tespit edilebilmiştir.¹¹

HLA-B13, HLA-Bw57, HLA-Cw6 ve HLA-DR7 gibi bazı HLA (human leukocyte antigen=HLA) tiplerinin psoriazis ile birlikte bulunduğu bildirilmektedir. Erken başlangıçlı psoriazis hastalarının birinci derece akrabalarında yaklaşık %50 oranında psoriazis olduğu ve hastaların %85'inde HLA-Cw6+ olduğu, geç başlangıçlı hastaların ise sadece %15'inde HLA-Cw6+ olduğu bulunmuştur. Erken başlangıç yaşlı psoriazisin, stabil olmayan bir seyir gösterdiği ve genellikle daha ciddi olduğu belirtilmiştir.¹⁰

Genetik çalışmalar sonucunda psoriazise yatkınlık oluşturan 7 farklı gen lokusu tespit edilmiştir ve *PSORS 1, 2, 3, 4, 5, 6* ve *7* olarak adlandırılmıştır. Bu genler sırasıyla kromozom 6p, 17q, 4q, 1q, 3q, 19p ve 1p üzerinde yer almaktadır.⁹ Psoriazis çalışmalarında sabit şekilde belirlenen bir lokus MHC sınıf I bölgesidir. Ancak penetransının çok düşük olması (yaklaşık %10) daha farklı genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. HLA-Cw6 ve psoriazis ilişkisi 25 yıl önce bildirilmiş olsa da, *PSORS1*'in kesin yeri halen tartışmalıdır. Son zamanlarda *PSORS1*'in HLA-C/HLA-B yi içeren bölgeye daha yakın olduğu görüşü ortaya çıkmıştır. İmmün sistem ve epidermal hücre çoğalması ve farklılaşması üzerinde etkili molekülleri kodlayan genlerde gözlenen farklılıkların psoriazis patogeneğinde önemli olabileceği düşünülmektedir.¹²

2.1.5.Çevresel faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar genetik faktörlerin yanı sıra bir takım dış faktörlerin de psoriazis gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir ve bu dış faktörler çevresel faktörler olarak isimlendirilmiştir.

Fiziksel travma (Köbner fenomeni):

Epiderminin zedelenmesine yol açan fiziksel travmalar sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde psoriatik lezyonların ortaya çıkması Köbner fenomeni (izomorfik

reaksiyon) olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %25'inde gözlenmektedir. Psoriatik lezyonlar güneş yanığı, morbiliform ilaç erüpsiyonları veya viral ekzantemler gibi diğer kutanöz travma çeşitleriyle de ortaya çıkabilmektedir. Travma sonrasında deri lezyonlarının oluşumuna dek geçen süre yaklaşık 2-6 haftadır.⁹

Enfeksiyonlar:

Enfeksiyonlar, psoriazisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir. Streptokokkal enfeksiyonlar özellikle de farenjit en sık suçlanan etkenlerdendir.¹³ Perianal selülit, impetigo ve dental abse gibi diğer streptokokkal enfeksiyonlar da suçlanmaktadır. Akut guttat psoriazis sıklıkla streptokokkal enfeksiyonu takiben ortaya çıkmaktadır. HIV-1 virüsü de psoriazis için önemli bir tetikleyici faktördür.^{9,10}

Stres:

Psoriazis, hastaların yaklaşık %30 ile %40'ında stres ile kötüleşmektedir. Psoriazis ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır.⁹

Endokrin faktörler:

Yaygın püstüler psoriazis gelişiminde hipokalseminin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Aktif vitamin D3 analoglarıyla psoriazis düzelmekteyse de, anormal vitamin D3 seviyelerinin psoriazise neden olduğu gösterilememiştir. Hamilelerde hastalık seyri değişebilmektedir. Hamile psoriazislielerin yaklaşık %50'sinde psoriazisin düzeldiği bildirilmiştir. Ancak hamilelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan hipokalsemi ile birlikte seyreden püstüler psoriazis gelişimi gözlenebilmektedir.⁹

İlaçlar:

Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerjik blokerler ve bazı ACE inhibitörleri psoriazisin alevlenmesine sebep olduğu saptanmış ilaçlar arasında yer almaktadır. Ayrıca bazı hastalarda kortikosteroidlerin aniden kesilmesiyle püstüler psoriazisin geliştiği veya plak psoriazisin alevlendiği gözlenmiştir.¹⁴

2.1.6. Klinik

Klinik olarak psoriazis değişik kutanöz bulgular gösteren bir spektrum olarak kabul edilebilir. Bir hastada aynı zamanda değişik psoriazis alt tipleri bir arada bulunabilir.

Psoriasis Vulgaris:

Psoriazisin en sık görülen formu olup; eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi-beyaz veya gümüş rengi skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir. Lezyonlar sıklıkla bilateral ve simetrik olarak dirsekler ve diz kapakları, saçlı deri, lumbosakral bölge, el ve ayaklara yerleşme eğilimindedir. Aksilla, inguinal bölge, boyun gibi deri kıvrım bölgeleri tutulumu “psoriasis inversa” olarak adlandırılmaktadır.

Olguların % 10 ile 78’i arasında; pitting (yüksük tırnak), yağ lekeleri (tırnak üzerinde sarı-kırmızı yağlı görünümlü lekeler), onikolizis, subungual hiperkeratoz şeklinde tırnak tutulumu olabilir.¹⁰

Guttat Psoriasis:

Tipik olarak üst gövdede ve ekstremitte proksimallerinde eritemli, skuamli ve birleşme eğilimi göstermeyen papüller şeklinde ortaya çıkar. Guttat psoriasis erken başlangıçlı psoriazisin karakteristik formudur ve sıklıkla öncesinde streptokoksik boğaz enfeksiyonu bulunur. Çocukluk döneminde daha sık gözlenen guttat psoriasis bu dönemde kendiliğinden haftalar, aylar içerisinde iyileşebilirken, erişkinlerde daha sık kronikleşme eğilimindedir. Genellikle hastalığın akut alevlenmesine işaret eder ve bakteriyel enfeksiyon, agresif lokal tedavi veya sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesi gibi durumlar buna zemin hazırlar.^{9,10}

Eritrodermik Psoriasis:

Psoriazisin hemen hemen tüm vücut yüzeyinin tutulduğu yaygın bir formudur. Eritem, kronik plak tip psoriazise göre daha belirgin olup, skuamlar genellikle daha azdır. Deri bulgularına ek olarak, lenf nodlarında büyüme, ateş ve halsizlik olabilir. Vazodilatasyon nedeniyle hipotermi, sıvı-elektrolit kaybı ve deskuamasyon nedeniyle protein kaybı, koruyucu deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla sepsis gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Psoriasis vulgaris üzerinde, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, psoriasis vulgaris lezyonları gözlenmeden de aniden başlayabilir. Tedaviye dirençli, ölümcül seyredebilen, ağır bir klinik tablodur.¹⁰

Püstüler Psoriasis:

Püstüler psoriasis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir klinik tablodur. Lokalize ve generalize olmak üzere iki klinik varyantı vardır.

Generalize püstüler psoriasis (Von-Zumbusch tipi) oldukça nadir görülen, akut başlangıçlı ve mortalite riski olan bir durumdur. Nötrofilik infiltrasyonun çok yoğun olması nedeniyle tabloya steril makroskopik püstüller hakimdir. Püstüller, eritemli zeminde, yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlarla birden bire ortaya çıkar. Püstüller birkaç günde kurur, bunu yeni püstül atakları izler. Tüm vücutta görülebilirse de özellikle kıvrım bölgeleri tutulmuştur. Lezyonlu bölgelerde yanma vardır. Hızla tedavi edilmesi gereken ağır bir tablodur. Tedavi edilmezse akut fazda hastaların 1/3'ünde fatal seyredebilir.¹⁵

Lokalle püstüler psoriasis el içi, ayak tabanı veya parmaklarda eritemli zemin üzerinde 2-4 mm çaplı püstüllerle karakterizedir, beraberinde sarı-kahverengi maküller veya eritemli skuamlı plaklar gözlenebilir. Hastaların az bir kısmında (%2-19) başka bölgelerde kronik plak psoriasis lezyonları bulunabilir. Hastalık kronik ve relapslarla giden bir seyir izler.¹⁰

Psoriatik Artrit:

Artropati, psoriasisın tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriasisli hastaların %5-30'unda gözlenir.¹⁶ %10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Psoriatik artritin önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişikliklerin bulunmasıdır. Psoriatik artritin %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması oluşturur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Romatoid artrit gibi simetrik poliartriküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriatik artritin %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit daha nadir bir tutulum şeklidir.¹⁰

2.1.7. Patogenezi

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olan psoriasteste lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonlarda gözlenen eritem dokudaki inflamasyona bağlanmaktadır. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, 1970'li yıllara kadar patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteydi. Son

yıllarda bu iki ortak olayın temelinde immünolojik mekanizmaların olduğu ortaya konmuştur ve bir çok çalışma sonucunda elde edilen veriler, psoriazisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonel deride T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen siklosporin, DAB389IL-2 ve CTLA4Ig gibi tedavilere karşı olumlu cevap alınması T lenfositlerin psoriazis patogeneziindeki önemini gösteren en önemli kanıttır.¹⁷ Psoriazis hastalarının lezyonsuz bölgelerinden alınan deri greftlerinin, şiddetli kombine immün yetmezlikli (SCID) model farelerine yerleştirildiği deneyler, T hücrelerinin, psoriazisi indüklemekte yeterli olduğunu göstermiştir.¹⁸ Psoriatik lezyonlarda dermiste bulunan T hücrelerinin yanı sıra dendritik hücrelerden oluşan mononükleer hücre kümeleri mevcuttur ve bu hücre kümeleri psoriatik plaklardaki immün yanıtın ve patolojik sürecin devamını sağlayan organize bir lenfoid doku gibi fonksiyon görmektedir.¹⁹ Keratinositler, dermiste bulunan mononükleer lökositler ile yakın etkileşim içerisine girerek, immün aktivasyon sürecinde ve lezyonların devamında aktif rol oynamaktadırlar.

Psoriatik lezyonlarda bulunan T hücre alt tipleri:

Psoriatik lezyonlardaki T hücreleri, yardımcı T hücresi 1 (T_H1 ; $CD4^+$) ve sitotoksik T hücresi 1 (T_C1 ; $CD8^+$) alt tipleri olarak ikiye ayrılır. Ancak IL-23 tarafından indüklenen ayrı bir T_H17 hücre nüfusu da tanımlanmıştır.¹² Bazı sitotoksik T hücreleri de keratinositler üzerindeki E-kaderin'e bağlanabilen $\alpha_E\beta_7$ integrini sergileyerek epidermisi hedefleyen hücrelere özelleşebilmektedir.¹⁷ Ek olarak T hücreleri, CD161 gibi öldürücü reseptörleri yüzeyinde sergileyerek, doğal katil T hücrelere dönüşmekte ve patogenezi de rol oynamaktadırlar.²⁰ Düzenleyici yardımcı T hücreleri de patogenezi de rol almaktadır. Düzenleyici T hücreleri, hücre yüzeyinde IL-2 için reseptör olan CD25'i ve CTLA-4'ü sergilemektedir. CTLA-4, diğer yardımcı T hücreleri üzerinde baskılayıcı etki göstermektedir. Psoriatik lezyonlarda, düzenleyici T hücrelerinin sayılarının arttığı ancak yardımcı T hücrelerini yeterli olarak baskılayamadıkları ve kontrolsüz T hücre aktivasyonunda önemli rollerinin olabileceği düşünülmektedir.²¹

T hücre aktivasyonu:

Lezyonlarda klonal T hücre topluluklarının bulunması, psoriazis patogenezi de henüz belirlenemeyen bir antijenin immün sistem aktivasyonunu

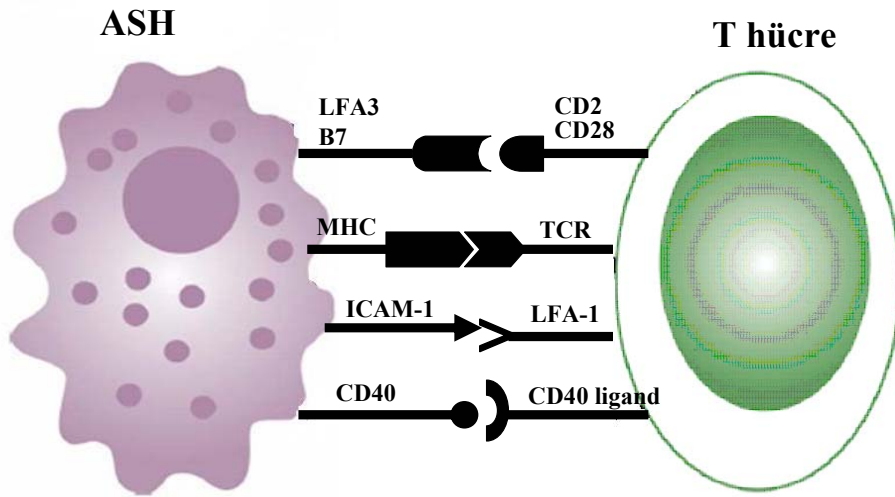
başlattığı görüşünü desteklemektedir.²² Patogeneizde rol oynayabilecek ekzojen ve endojen antijenleri tanımaya yönelik çalışmalarda; aralarında bakteriyel süperantijenler, retrovirüs (HIV), streptokokkal M proteini, homolog keratin peptitleri, insan papilloma virüsü ve substance P gibi nöropeptitlerin de bulunduğu pek çok infeksiyöz ve noninfeksiyöz faktörlerin sorumlu olabileceği öne sürülmektedir.²³ Henüz belirlenememiş bu antijenin T hücrelerine kronik sunumu ve T hücre aktivasyonu, psoriatik süreci başlatmaktadır.

Antijen sunumu, epidermiste bulunan antijen sunucu hücrenin (ASH), antijeni içerisine almasıyla başlar. ASH, antijenle karşılaştıktan sonra aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girer. ASH'nin olgunlaşma süreci, naif (CD45RA+) T hücrelerinin uyarılması için gerekli hücre yüzey moleküllerinin ASH yüzeyinde oluşmasıdır. Karşıt reseptörler olarak isimlendirilen bu ASH hücre yüzey molekülleri; CD80, CD86, CD40, LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen=LFA) ve ICAM-1'dir.¹⁷ Olgunlaşan ve aktive olan ASH'ler, daha sonra afferent lenfatikler vasıtasıyla deriyi direne eden lenf noduna gider burada naif T hücrelerine antijen sunumunu gerçekleştirerek bu hücreleri aktive ederler. Naif T hücrelerinin aktivasyonu; primer, kostimülasyon ve mitotik çoğalma olarak isimlendirilen üç önemli basamaktan oluşmaktadır.

Birinci basamak ASH tarafından işlenerek MHC I veya MHC II üzerinde sunulan özgül antijenin, T hücre reseptörü (TCR=T-cell receptor) tarafından tanınmasını gerektiren primer antijen sunumudur.²⁴ Primer antijen sunumunda; intraselüler antijenler MHC I aracılığıyla, ekstraselüler antijenler ise MHC II aracılığıyla T hücre reseptörüne sunulmaktadır.

İkinci basamak, kostimülasyon olarak adlandırılan antijene özgül olmayan hücreler arası etkileşimdir. Kostimülasyon, uygun T hücre aktivasyonu için gerekli olan ve T hücrelerine TCR sinyal iletişiyle birlikte iletilen uyarıdır. Önemli bir kostimülatör molekül, T hücresi yüzeyinde bulunan CD28'dir. CD28, ASH üzerinde bulunan CD80 ve CD86'ya bağlanır. ASH üzerinde bulunan CD80 ve CD86 molekülleri, aynı zamanda T lenfosit baskılanmasına neden olan T hücrelerinin üzerindeki CTLA-4 ile etkileşir.²⁵ CD28 kostimülasyonu olmaksızın TCR tarafından sadece kısmi bir intraselüler cevap başlatılabilir, bu da T hücre aktivasyonunu önleyerek anerjiye yol açar. T hücre aktivasyonu sadece CD28/CD80 etkileşimini

içeren basit bir olay değil daha karmaşık olaylar zinciridir. Birbiriyle etkileşim içerisindeki diğer kostimulatör moleküller; ASH üzerindeki diğer karşıt reseptörler olan; ICAM-1, LFA-3 ve CD40 ile sırasıyla T hücresinin üzerindeki; LFA-1, CD2 ve CD40 ligandını içermektedir (Şekil 1).²⁶ Hücreler arası bu etkileşimler olduktan sonra naif T hücreleri çoğalır ve aktive olmuş (CD45RO+) bellek yardımcı veya sitotoksik T hücrelerine dönüşürler. Bellek T hücrelerinin yüzeylerinde; CD2, IL-2 ve IL-2 reseptör molekülleri daha fazla sergilenir. Bu moleküller üçüncü basamak olan T hücrelerinin çoğalması ve varlıklarını sürdürmesinden sorumludur.



Şekil 2.1. Kostimülasyonda etkili moleküller: ASH üzerindeki ICAM-1, LFA-3 ve CD40 ile sırasıyla T hücresi üzerindeki; LFA-1, CD2 ve CD40 ligandını içermektedir.³⁰

Üçüncü basamakta, IL-12 ve IFN- γ etkisi altındaki bellek T hücreleri, hızla çoğalırlar. IL-12 ve IFN- γ etkisiyle T hücreleri, T_H1 ve T_C1 fenotipi kazanır ve TNF- α , IFN- γ ve IL-2'yi içeren tip 1 sitokinleri salgılamaya başlarlar.²⁷ Psoriasis, dermiste CD4⁺ T hücrelerinin ve epidermiste CD8⁺ T hücrelerinin çoğunlukta olduğu tip 1 sitokinlerle karakterize bir hastalıktır.²⁸

T hücrelerinin, lenf nodunda çoğalıp aktive olduktan sonra kan dolaşımına girerek fonksiyonlarını göstereceği deriye göç etmeleri gerekmektedir. Lenf nodunda aktive olan T hücreleri deriye göç etmek için, özel bir hücre membran proteini olan ve kutanöz lenfosit ilişkili antijen (Cutaneous lymphocyte associated antigen = CLA)

olarak adlandırılan adezyon molekülünü sergiler. CLA, lenf nodundan dolaşıma geçen T lenfositlerin kutanöz post kapiller venüllerin endotellerinde TNF- α etkisiyle sergilenen E-selektin ve P-selektin molekülüne yapışarak tutunmasını sağlar.²⁹ E ve P-selektin ile T hücrelerinde bulunan reseptörler arasında geçici olarak bağlantı oluşması, T hücrelerinin yavaşlamasına sebep olur. T hücrelerinin bu yavaşlaması, endotellerden kemokinlerin salgılanmasına sebep olur ve bu kemokinlerin etkisi altında T hücre yüzeyinde LFA-1 ve VLA-4 (very late antigen-4) gibi integrinler sergilenir. Bu integrinlerin sayesinde, T hücreleri endotellerdeki ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülüne daha sıkı tutunabilmek endotel aralıklarından geçerler ve deriye göç ederler.

Post kapiller venüllerden deriye göç ettikten sonra CD4⁺ T_H1'ler dermisteki dendritik hücrelerle, CD8⁺ T_C1'ler ise epidermisteki Langerhans hücreleriyle etkileşime girer ve T hücreleri ikinci kez antijen sunumu sonucunda reaktif olurlar. Bu reaktivasyon sonrasında TNF- α ve IFN- γ gibi öncül inflamatuvar sitokinler çok miktarda salgılanırlar. TNF- α üretimi; IL-1, IL-2, GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) ve IFN- γ gibi sitokinlerle daha da artırılır. T hücrelerinden salınan TNF- α ve IFN- γ , keratinositlerden IL-8 salgılanmasına yol açarak nötrofil ağırlıklı inflamatuvar hücrelerin epidermise göçünü sağlar. Epidermise göç eden inflamatuvar hücreler birikerek, bazal membranı ve desmozomal bağlantıları travmatik bir şekilde tahrip eder. Bu hasara cevap olarak uyarılan mekanizma yara iyileşme cevabına benzer şekilde keratinositlerden mitojenik sitokinlerin salgılanmasına ve reseptörlerin sergilenmesine yol açar. Sonuç olarak keratinositlerde artmış çoğalma gözlenir ve psoriatik lezyonlarda inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin salınımı ile seyreden bir döngü ortaya çıkar. T hücreleri tarafından uyarılan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) salınımı vasküler hiperplaziye neden olur. Gerçekleşen bu olayların sonucunda keratinositlerin artmış çoğalması epidermal retelerin uzaması, granüler tabaka kaybı ve endotelyal hiperplazi gözlenir.^{17,30}

Dendritik hücreler:

Dendritik hücreler (DH) immün aktivasyon sürecini başlatma yeteneğine sahip çok özel hücrelerdir. DH'ler psoriatik lezyonlarda sayıca artmıştır ve yaklaşık T hücrelerine yakın miktarda hücre grubu oluşturmaktadırlar.³¹ Langerhans hücreleri

ve immatür dermal DH'ler uzun süre derideki ana tip DH olarak düşünülmüşse de artık psoriatik lezyonlarda daha farklı DH'lerin de bulunduğu saptanmıştır. Psoriatik lezyonlarda bulunduğu saptanan yeni DH alt tipleri, plazmositoid (CD11c⁻ BDCA-2⁺ CD123⁺) DH'leri ve myeloid (CD11c⁺) DH'leri içermektedir.³²

Miyeloid DH'ler diğer dokulardaki interstisyel DH'lere karşılık gelmektedir ve psoriatik dermisteki en yoğun DH alt tipidir. Psoriatik lezyonlardaki miyeloid DH'ler, yüksek oranda tümör nekroz edici faktör (TNF) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) salgırlar. Bu hücrelerin farede bazı bakteriyel enfeksiyonların iyileşmesinde etkili efektör fonksiyonları olduğu bilinmektedir.³³ Ek olarak miyeloid DH'ler, T hücreleri ve keratinositleri aktive etme potansiyeli olan IL-20 ve IL-23 üretmektedir.¹² IL-23, patogeneizde önemli olduğu anlaşılan yardımcı T hücrelerden T_H17'nin aktivasyonunu sağlar. Bir kısım miyeloid DH'ler aynı zamanda CD208 veya CD83 gibi olgunluk belirteçleri taşımaktadır ve böylelikle edinilmiş immün cevabı başlatabilen T hücrelere antijen sunumunu yapma bakımından klasik DH'ler gibi fonksiyon görebilmektedirler. Aslında, T hücrelerinin ve olgun DH'lerin dermal hücre birikimlerinde beraber bulunmaları ve CCL19, CCL21, CXCL12 ve CCL18 gibi lenfoid organize edici bazı kemokinlerin sergilenmesi, in situ T hücre aktivasyonunun gelişmesine yardımcı olmaktadır.¹¹

Aktivasyon ile yüksek seviyelerde interferon- α (IFN- α) üreten plazmositoid DH'lerin, psoriatik lezyonların başlatılması aşamasında önemli rolü olduğuna ve miyeloid dendritik hücreleri de içeren immün sistemin pek çok hücresini ilk aşamada aktive ettiğine inanılmaktadır.¹²

Keratinositler:

Son yıllarda yapılan çalışmalar, keratinositlerin sadece bariyer oluşturmadıklarını, salgıladıkları maddelerle ve yapılarında bulundukları doğal immünolojik aktivite ile psoriatik lezyonlarda bulunan diğer immünolojik hücrelerle sürekli iletişim içinde olduklarını ve immünolojik cevabın devamını sağladıklarını göstermektedir. Keratinositlerden salgılanan IL-12'nin tip 1 T hücre cevabının başlatılmasında önemli rolü bulunmaktadır. Düzenleyici T hücrelerin aktivasyonunda önemi olan IL-23 de keratinositlerce salgılanmaktadır. Ömürleri kısa olduğundan sürekli kandan dokuya göç etmeleri gereken nötrofillerin, epidermise göçü için gerekli olan kemotaktik uyarılar keratinositlerden salgılanan IL-8 ve GRO- α 'yı

(*growth-regulated oncogene-α*) içermektedir.¹⁷ Ayrıca keratinositlerden doğal DH'ler için uyarıcı pek çok molekül salgılanmaktadır.

2.1.8. Histopatoloji

Psoriasis, histopatolojik olarak tanı koydurucu özelliklere sahiptir.¹⁷ Psoriaziste gözlenen tipik histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlenir.

Epidermiste; rete çıkıntılarında düzenli uzama ve akantoz, genellikle hiperkeratozun da eşlik ettiği parakeratoz, suprapapiller Malpighi tabakasında incelleme, granüler tabakanın incelmeye veya kaybolması, mitotik aktivitede artış, stratum korneumda veya hemen altında yerleşen nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroabseler (Munro mikroabseleri) izlenebilir. Dermiste ise; papillalarda uzama, genişleme ve ödem, papiller stromada kapiller dilatasyon ve bunların etrafında orta şiddette lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerince oluşturulan inflamatuvar infiltrat gözlenir.

2.1.9. Tedavi

Psoriazisde tam iyileşmenin olmaması ve nüks etmesi, tetikleyici faktörlerin önlenmesini gerekli kılmakta ve koruyucu önlemlerin önemini arttırmaktadır.

Psoriasis tedavi edilirken hastanın yaşı, cinsiyeti; hastalığın klinik formu, yaygınlığı, şiddeti; daha önce kullanılan tedavi yöntemleri; tedavinin hasta tarafından ulaşılabilir olması göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık yaygınlık ve şiddetini belirlerken pek çok klinik metod kullanılmaktadır. Ancak psoriasis yaygınlık ve şiddetini belirleyecek herhangi bir laboratuvar yöntemi günümüzde henüz mevcut değildir. Bunlar arasında psoriasis alan ve şiddet indeksi (PASI), vücut yüzey alanı tutulumu (BSA) ve dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI) psoriasis şiddetini belirlemede en fazla kullanılan yöntemlerdendir. Şiddetli psoriasis genellikle vücut yüzey alanının %10'undan fazlasını tutan psoriasis olarak belirlenmiştir. Ayrıca BSA skoru; %2-10 ise orta şiddetli, <%2 ise hafif şiddetli psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır. Aynı zamanda psoriasis şiddetini değerlendirirken PASI >10, BSA>10 ve DLQI>10'nın herhangi birisinin olması da şiddetli psoriasis olarak nitelendirilmektedir. Ve bu kural da On'lar kuralı olarak isimlendirilmektedir.³⁴

Psoriasis tedavisinin amaçları, hastalığı başlangıçta hızlı bir şekilde kontrol altına almak, hastalık tarafından tutulan vücut yüzey alanını azaltmak, plak

lezyonları azaltmak, uzun süreli remisyon elde etmek ve bu remisyonu sürdürmek, yan etkileri en aza indirmek ve hastanın yaşam kalitesini artırmak olmalıdır. Genellikle lezyonların tamamen gerilemesi çok akılcı bir yaklaşım değildir.³⁵

Topikal tedaviler:

Genel olarak topikal tedaviler daha hafif veya orta şiddetli lokalize psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir. Şiddetli psoriasis ve özel psoriasis tipleri sistemik tedavi gerektirir. Şiddetli olmayan kronik plak psoriasis olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriasis tedavisinde önemli yer tutmaktadır.³⁶ Dirençli vakalarda topikal tedaviler kombine, sıralı veya rotasyonel şekillerde kullanılabilir.

Katran ve antralin: Keratinositler ve inflamatuvar infiltrattaki hücreler üzerinde antiinflamatuvar, antiproliferatif etkisi olan katran ve antralin kötü kokması, giysi ve eşyaları boyaması, irritasyona neden olması ve diğer topikal tedavilerle karşılaştırıldığında daha az etkin olmaları nedeniyle günümüzde eskiye nazaran çok daha az tercih edilmektedir.³⁷

Topikal steroidler: Etkili, güvenli, kullanımı kolay, diğer birçok tedaviye göre daha ucuz olduklarından en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. İnflamatuvar, proliferatif ve immünolojik cevapları baskılayan gen transkripsiyonu üzerindeki etkileri nedeniyle psoriastik kullanılmaktadırlar.³⁸ Krem, losyon, solüsyon, nemlendirici krem, sprej, jel, merhem ve köpük değişik güçte formülasyonları klinisyene pek çok kullanım seçeneği sağlamaktadır. Kutanöz atrofi, telenjektazi oluşumu, stria ve taşifilaksi gelişimi önemli yan etkileri arasındadır. Uzun süreli kullanımda yan etkileri azaltmak ve taşifilaksi gelişimini önlemek için aralıklı kullanım önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda günde bir kez uygulamanın iki kez uygulamayla aynı etkinlikte olduğu ve alternan tedavi ile uzun süreli remisyonlar elde edildiği gösterilmiştir.³⁹

Kalsipotriol:

Vitamin D3 analogudur. Keratinosit proliferasyonunu inhibe eder ve terminal differensiyasyonu düzenler. Antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. Tedavide kalsiyum/fosfat homeostazına olabilecek yan etkilerinden dolayı kullanılacak yüzey ve kullanım süresi göz önüne alınmalıdır. Yapılan çalışmalarda antralinden daha etkili oldukları ancak potent steroidlerden belirgin şekilde daha az etkili oldukları ve

potent steroidlerle beraber kullanımının kalsipotriol ile monoterapiye nazaran çok daha etkili olduğu saptanmıştır.³⁶ Kalsipotriol ile en sık gözlenen yan etki irritasyondur, bu nedenle yüz ve kıvrım bölgeleri gibi derinin ince olduğu alanlarda dikkatli olunması önerilmektedir.⁴⁰

Tazaroten:

Retinoid asit reseptörlerine bağlanırlar ve psoriatik süreçte etkili olan genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek etkinlik gösterirler.⁴¹ Tazarotenle tedavi edilebilecek maksimum vücut yüzey alanı %10-20'dir ve bir yıla kadar kullanımları güvenli kabul edilmektedir. Hamilelikte X kategorisinde olduğundan kesinlikle kullanılmamalıdır. En önemli yan etkileri irritasyondur

Sistemik tedaviler

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriaziste; topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmeler olduğunda; akut, jeneralize püstüler psoriaziste ve eritrodermik psoriaziste kullanılmaktadır. Ancak hafif şiddetli psoriaziste eğer hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmişse, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa fototerapi veya sistemik tedaviler kullanılabilir.⁴²

Fototerapi:

Ultraviyole (UV) ışınları psoriazis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerinden birisidir. En basit formu olan klimatoterapide hastalar direk olarak güneş ışınlarına maruz bırakılmaktadır. Geçmişte ultraviyole etkinliğini artırmak için kullanılan kombinasyonlardan; UVB'nin topikal kömür katranı ile kombinasyonu "Goeckerman rejimi", antralin ile kombinasyonu ise "Ingram yöntemi" adıyla bilinmektedir.⁴³ Günümüzde ise yaygın olarak dar-band UVB (311-313 nm), geniş-band UVB (290-320 nm) ve psoralenli UVA (PUVA) tedavide kullanılmaktadır. Geniş-band UVB, 1900'lü yılların başından beri psoriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde PUVA ve dar-band UVB daha etkin ve sağladıkları remisyon süreleri daha uzun olduğundan geniş-band UVB eskiye nazaran daha az kullanılmaktadır.

PUVA, 8-metoksipsoralen (8-MOP) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alımından yaklaşık 2 saat sonra ultraviyole A (UVA) veren kabinlerde işığa maruz kalınmasıyla yapılır. Tedavi haftada 2 veya 3 seans şeklinde uygulanmaktadır.

Etki mekanizması kesin olarak bilinmese de; 8-MOP'un, DNA'ya bağlanarak, UVA'nın enerjisi ile DNA zincirleri arasında çift bağlar oluşturduğu ve DNA sentezi ve mitozu engellediği, böylelikle de keratinosit çoğalmasını baskıladığı ve T hücre apoptozunu artırdığı düşünülmektedir.⁴⁴ Yapılan klinik çalışmalarda değişik psoriasis formlarında PUVA tedavisi ile hastaların %70-90'ında tam veya kısmi remisyon elde edilmiştir.⁴⁵ Tedaviye bağlı olarak gözlenen en sık akut yan etki sistemik olarak alınan psoralene bağlı gözlenen bulantı ve kusmadır. Diğer erken dönem yan etkiler fototoksiteye bağlı eritem ve yanıklar, kuruluk ve kaşıntıdır. PUVA'nın en önemli uzun dönem yan etkisi ise melanom dışı deri kanseri riskinde gözlenen artıştır.⁴⁶ Özellikle erkek genital bölgesinde skuamöz hücreli deri kanser riski artmış olduğundan bu bölgenin tedavi öncesi kapatılarak korunması önerilmektedir.⁴⁷ PUVA'nın uzun dönemde malign melanom riskini artırdığına dair yayınlar da mevcuttur.⁴⁸ Ülkemizde ilk fototerapi ünitesi 1984 yılında Prof. Dr. Fikret Kölemen tarafından Hacettepe Üniversitesi'nde kurulmuştur. Türkiye'de PUVA tedavisi bu tarihten sonra pek çok merkezde kullanılmaya başlanmıştır.^{49,50,51, 52,53}

Dar-band UVB tedavisi, 311-313 nm dalga boylarındaki UVB'nin antipsoriatik etkinliğinin en fazla olduğunun saptanmasıyla 1984 yılından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Guttat ve kronik plak psoriasis tedavisinde faydalıdır. Kronik plak psoriasisinde haftada 3 kez kullanılan dar-band UVB fototerapi haftada 2 kez kullanılan 8-MOP PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur.⁵⁴ Ancak dar-band UVB tedavisi sonrası sağlanan remisyon süresinin PUVA tedavisine göre daha kısa olduğu bildirilmektedir, bu nedenle remisyon süresini artırmak için idame tedavisi önerilebilmektedir. Boztepe ve arkadaşları çalışmalarında dar-band UVB ile idame tedavi verilen grupta verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da remisyonun daha uzun olduğunu saptamışlardır.⁵⁵ Dar-band UVB ile geniş-band UVB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise dar-band UVB daha etkili olarak saptanmıştır.⁵⁶ Fotokarsinogenez açısından dar-band UVB'nin daha az karsinojenik olduğu düşünülmektedir.⁵⁷

Metotreksat:

Bir folat antagonisti olup dihidrofolat sentetaz için yarışarak DNA sentezini inhibe eder. Etki mekanizması kesin olarak saptanamamasına karşın esas olarak

immunosupresif etkinliği ile psoriasis tedavisinde faydalı olduğu düşünölmektedir.⁵⁸ Başlıca püstöler psoriasis ve psoriatik artritte kullanılmaktadır. Kronik plak psoriasisinde topikal ilaçlar ile kombine kullanıldığında daha etkilidir. En sık yan etkileri bulantı, anoreksi, yorgunluk, başağrısı ve alopesidir. Lökopeni ve trombositopeni gelişimi ile karakterize kemik iliğinin baskılanması, hipersensitivite reaksiyonu sonucu olduğu düşünölen akut interstisyel pnömonit ve hepatotoksite en önemli bir yan etkileridir. Karaciğer hastalığı öyküsü olanlara ve alkol bağımlılarına verilmemelidir. Toplam doz 1,5gr'ı geçtiğinde karaciğer biyopsisi önerilmektedir.⁵⁹ Daha invazif olan dinamik hepatik sintigrafinin ve serum tip III prokollajen aminoterminal propeptit (PIINP) ölçümünün rutin karaciğer biyopsi ihtiyacını azaltabileceği düşünölmektedir.⁶⁰

Siklosporin:

Siklosporin ilk olarak transplant hastalarında graft reddini önlemek için kullanılmaya başlanmışken psoriazisteki etkinliğinin saptanmasıyla ilaç psoriasis tedavisinde de yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Siklosporinin tüm T lenfositler üzerinde güçlü bir baskılayıcı etkisi vardır bu etkiyi de antijen sunumu sırasında T hücre cevabını, lenfokin salınımını, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek gösterir. Siklosporin hücre içerisinde siklofilin denilen reseptör proteinine bağlanır. Siklofilin siklosporin kompleksi kalsinörin fosfotaz enzimini inhibe eder. Bu da antijenik uyarının çekirdeğe iletilmesi ve ileriki aşamalarda gerçeleşen sitokin transkripsiyonunu sağlayan aktive T hücrelerinin nükleer faktörü olan NFATc'nin inhibe edilmesine yol açar. Bu yolakla siklosporinin en fazla etkilediği sitokin IL-2'dir. Ayrıca Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesini ve degranölasyon, sitokin salınımı gibi mast hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe eder. Psoriazisin tüm klinik tiplerinde ve tırnak değişikliklerinde etkilidir. Yan etkileri doza ve kullanım süresine bağımlıdır. İlacı kestikten sonra genellikle düzelen böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir. Ayrıca hipertansiyon, serum kolesterol ve trigliseridlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluk oluşabilir. Siklosporin tedavisi sırasında azalmış böbrek fonksiyonunu tespit edebilmek için kan basıncı ve serum kreatinin takipleri yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli kullanım sonrasında renal interstisyel fibrozis, tüböler atrofi, arteriolar hyalinöz gibi anormallikler bildirilmiştir.⁶¹ 2004 yılında yayınlanan son siklosporin tedavi

yönergesinde ilacın 2 yıldan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir.⁶² Uzun dönem kullanıma bağlı yan etkileri önlemek bakımından topikal tedavilerle birlikte bir yıl süresince kısa süreli aralıklı siklosporin kullanımının tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.⁶³

Retinoidler:

Asitretin, A vitamini türevidir ve genellikle psoriasis için kullanılan formdur. Retinoidler keratinositlerin büyümesini düzenler, terminal differansiyasyonunu sağlar ve böylelikle psoriazisteki hiperproliferatif durumu normalleştirir. Retinoidlerin ayrıca nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu gibi antiinflamatuvar etkileri vardır. Asitretinin püstüler veya eritrodermik psoriaziste plak psoriazise göre daha etkili olduğunu göstermiştir.⁶⁴ Ancak düşük doz asitretinin UVB veya PUVA ile kombinasyonu klinik etkinliği belirgin olarak artırmaktadır.⁶⁵ En belirgin semptomlar keilit, gözler, ağızda ve deride kuruluk, yaygın pruritus, avuçta ve ayak tabanlarında stratum korneumun kaybolmasıyla bu bölgelerde hassasiyettir. Serum lipidlerinde yükselme özellikle önceden lipid anormallliği bulunanlarda, obezitede, diyabette, sigara ve/veya alkol kullanıcılarında olur. Karaciğer enzimlerinde yükselme olabilir. En önemli yan etkisi teratojenitedir. Doğurganlık çağındaki kadınlara verilecekse kontrasepsiyon yapılmalıdır ve ayrıca ilacı kestikten sonra 2 yıl süreyle hamile kalınmasına izin verilmemelidir.

Yeni tedavi yaklaşımları:

Psoriazisin T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğunun ve hastalık immünpatogenezindeki basamakların giderek daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Bu yaklaşımlar arasında biyolojik tedaviler ilk sırayı almaktadır. Biyolojikler canlı organizmalardan elde edilen protein yapısında ilaçlardır. İnsan proteinlerinin etkilerini taklit ederek ya da ekstraselüler hedeflerine bağlanarak moleküler aktivasyon basamaklarını bloke ederler.²⁶

T hücreleri veya antijen sunan hücrelerdeki epitoplara hedef alan tedaviler:

Aktive T hücrelerini hedef alan tedavilerdir.

Alefacept, insan LFA-3(CD 58)'ünün ekstraselüler kısmı ile insan IgG'nin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteindir. T hücrelerindeki CD2'ye

bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke eder. Böylelikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibe olur. Ayrıca NK hücreler ve makrofajlardaki Fc γ RIII IgG reseptörleriyle etkileşime girerek T hücre apoptozisine neden olur.⁶⁶ 15 mg IM veya 7.5 mg IV dozda haftada 1 kez olmak üzere 12 hafta süreyle uygulanır. Kronik plak tip psoriazisli 507 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak plasebo veya haftada 10 mg ve 15 mg olacak şekilde 12 hafta süreyle alefacept IM uygulanmıştır. 15 mg alan grupta son dozdan 2 hafta sonra hastaların %33'ünde PASI skorunda %75 azalma gözlenirken, %71 hastada PASI skorunda %50'lik azalma 12 hafta süresince korunmuştur.⁶⁷

Efalizumab, T hücre yüzeyindeki LFA-1'in bir bileşeni olan CD11a' (α subünitesi) ya karşı bir insan monoklonal antikorudur. T hücrelerindeki LFA-1 ile ASH'lerdeki ICAM-1 arasındaki etkileşimi ve endotel hücrelerindeki ICAM-1 ile T hücrelerindeki LFA-1 ile etkileşimi bloke eder. Böylece efalizumab T-hücre aktivasyonunu önleyerek ve deriye T-hücrelerinin göçünü bloke ederek psoriasis gelişimini engeller.⁶⁸ Efalizumab subkutan olarak ilk hafta 0.7 mg/kg/hafta izleyen haftalarda 1 mg/kg/hafta dozunda uygulanır. Efalizumab ile randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmada 12. haftada PASI skorunda %75 lik azalma hastaların %27'sinde gözlenmiştir.⁶⁹

TNF-alfayı hedef alan tedaviler:

TNF- α 'nın psoriasis patogenezinde oldukça kritik bir role sahip olmasından yola çıkılarak geliştirilmiş tedavilerdir.

Etanersept, insan IgG1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. TNF- α 'ya kompetitif olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Böylelikle hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisini önlemiş olur.⁷⁰ Subkutan olarak haftada 2 kez 25 veya 50 mg uygulanır. Klinik etkinlik kullanılan doza bağımlıdır; çift kör ve randomize olarak plasebo kontrollü bir çalışmada 25 mg/ 2 kez/ hafta alan grupta %34 hastada, 50 mg/2 kez/hafta alan grupta %49 hastada PASI skorunda %75'lik azalma saptanmıştır.⁷¹ Etanersept ile gözlenen en sık yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Etanersept ile tedavi gören hastalarda plaseboya oranla enfeksiyon riski açısından belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Tedaviyle ilişkili olarak düşük de olsa artmış tüberküloz görülme olasılığı bulunduğundan tedavi öncesi tüberkülin deri testi yapılması önerilmektedir.⁷² Diğer

yan etkileri arasında hematolojik anomaliler (pansitopeni, aplastik anemi) ve allerjik reaksiyonlar yer alır. Otoantikör (ANA, anti-dsDNA) oluşumu, nadiren sistemik lupus eritematozus (SLE) görülebilir. Multipl skleroz gibi demyelinizan hastalıklarda kötüleşme meydana gelebilir.⁷³

İnfliksımab, farelerden türetilen TNF- α 'ya özgül şimerik yapıda monoklonal bir antikördür. Yapısal olarak farelerin değişken ve insanların IgG1 antikörlerinin sabit bölgelerinden üretilir. İnfliksımab hem solubl TNF- α 'yı nötralize ederek hem de hücre membranına bağlı olan TNF- α 'yı bloke ederek TNF- α etkisinin ortaya çıkmasını önlemektedir.⁷⁴ Tedavinin başlangıcında, 2 ve 6. haftalarda 5 ve 10mg/kg dozlarında iv 2-3 saatlik infüzyonla uygulanmaktadır. Randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmada infliksımaba olan cevap siklosporine benzer şekilde hızlı ve yüksek oranda olarak bildirilmiştir.⁷⁵ İnfliksımabın yan etki profili etanerseptle benzerdir. Gözlenen en sık yan etkiler infüzyon sırasında ortaya çıkan; dispne, hipotansiyon ve ürtikerdir. İnfliksımabın önemli bir dezavantajı ilaca karşı gelişen nötralizan antikörlerdir. İnfliksımabın metotreksat ile kombinasyonunun bu etkiyi azalttığı düşünülmektedir.⁷⁶

Adalimumab, TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş tamamen insan yapısında monoklonal bir antikördür. Haftada veya 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Henüz psoriasis tedavisi için FDA (Food and drug administration) onayı bulunmamaktadır, faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir.

2.2 CD26 (Dipeptidil peptidaz IV / DPP IV)

2.2.1. Genel Özellikler

CD26; T, B ve doğal katil hücrelerin yanı sıra değişik dokulardaki epitelyal, endotelyal ve asinar hücrelerin yüzeyinde yaygın olarak sergilenen çok fonksiyonlu bir tip II glikoproteindir. Hücre zarında CD26'nın sergilenmesi lenfositler aktive olmadan önce çok az miktardayken aktivasyon sonrasında belirgin artış gösterir. Hücre zarı yapısına katılan transmembran formunun yanı sıra CD26'nın serumda çözünür formu da bulunmaktadır.⁵

CD26'nın T hücre fonksiyonu üzerindeki etkisinin önemli bir kanıtı CD26 antikörleriyle CD3 aracılı T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun güçlenmesidir. Sadece diğer hücre yüzey molekülleri ile birlikte hücre yüzeyinde CD26'yı da sergileyebilen CD4⁺ T hücreleri, sitotoksik T hücrelerin aktivasyonunda yardımcı

görev fonksiyonunu sağlayabilmektedir ve B hücrelerinden immünoglobülin sentezlenmesini uyarabilmektedir.⁷⁷

CD26'nın; (1) Adenozin deaminaz enzimini bağlamak, (2) enzim aktivitesi ve (3) ekstraselüler matrikse bağlanma gibi 3 ana görevi bulunmaktadır. Tüm bu görevler T hücre proliferasyonu ve kemotaksisi üzerinde etkilidir. CD26'nın özellikle polipeptitlerin N-terminusundan X-prolin ve X-alanin dipeptitlerini ayıran postprolin dipeptidil aminopeptidaz aktivitesi (DPP IV) bulunmaktadır. DPP IV'ün doğal substratları arasında birçok kemokin bulunmaktadır, böylelikle lökosit göçünün düzenlenmesine katkı sağlamaktadır.⁷⁸

Hücre yüzeyindeki ve çözünür CD26, T hücrelerinin çoğalmasını inhibe eden hücre dışındaki adenozini parçalayan ADA enzimi için reseptör görevi görmektedir. Ekstraselüler adenozin doza bağımlı bir şekilde, T hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. ADA'nın hücre yüzeyinde CD26'ya bağlanması bu inhibisyonu ortadan kaldırmaktadır.⁷⁹

2.2.2. CD26 sergilenmesi

Doku dağılımı:

CD26 tüm organlarda özellikle de epitelyal ve asinar hücrelerin apikal yüzeylerinde ve daha düşük seviyelerde lenfositler ve kapiller endotel hücrelerinde sergilenmektedir.⁵

Lenfositlerdeki sergilenme:

CD26, istirahatteki T lenfositlerinde düşük miktarda bulunmaktadır ancak herhangi bir antijenle veya anti-CD3 ve IL-2 gibi mitojenlerle uyarım sonrasında bu miktar 5-10 kat birden artmakta ve CD26 aktive olmuş CD4⁺ ve CD8⁺ insan T hücreleri üzerinde sergilenmektedir. Th1 sitokin profil ve fenotipine sahip hücreler Th2 klonlarına göre hücre yüzeyinde daha fazla CD26 sergilemektedir ve Th1 cevabını indükleyen uyarılar CD26 sergilenmesini artırmaktadır. CD26'nın sergilenmesi ile Th1 benzeri immün cevaplar arasındaki bağlantının IL-12 aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.^{5,79}

Aktif, hafıza ve migratuvar T hücrelerinin bir belirteci olarak CD26:

T hücre aktivasyonunu takiben hem CD26 sergileyen hücrelerin sayısında hem de her bir hücreye düşen molekül sayısında artış gözlenmektedir. En fazla CD26 sergilenmesi; CD25, CD71, CD45RO ve CD29 gibi diğer aktivasyon

belirteçlerini de eş zamanlı sergileyen hücrelerde gözlenmektedir. Bu da, CD26'nın bir aktivasyon belirteci olduğunun kanıtıdır. Artmış hücre yüzey CD26 sergilenmesinin aynı zamanda antijenlere karşı olan duyarlılığı artırdığı ve antijen konsantrasyonu azalsa bile T hücre hafıza fonksiyonlarının devamını sağladığı bildirilmiştir.^{5,79}

2.2.3. Kostimülasyon

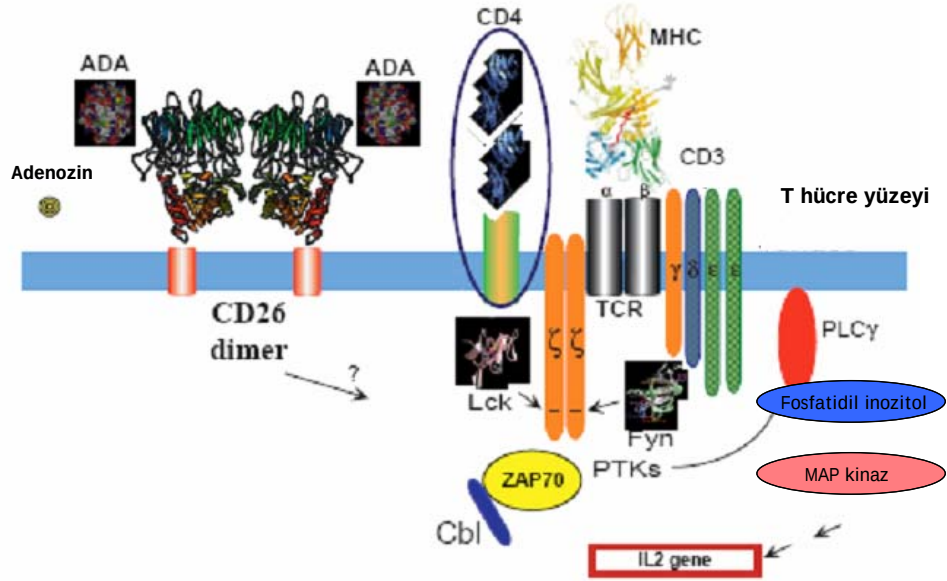
CD26'nın T hücre aktivasyonu sırasında önemli bir görevi de kostimülasyondur. Kostimülasyon, uygun T hücre aktivasyonu için gerekli olan ve T hücrelerine TCR sinyal iletişiyle birlikte iletilen uyarı olarak bilinmektedir. CD26'nın kostimulatör özellikleri; yabancı antijenlere karşı T hücre cevabını artırmak, sinyal transduksiyonunu başlatmak, sitokin salgılanmasını artırmak, CD25, CD71 ve CD69 gibi aktivasyon belirteçlerinin sergilenmesini artırmak, efektör hücrelere farklılaşmayı indüklemek, yardımcı T hücrelerinin B hücrelerine ve sitotoksik T hücrelerine yardım fonksiyonunu edinmesini sağlamak olarak sıralanabilir.⁵ Bazı anti-CD26 monoklonal antikorları (moAbs), kültür ortamında çoğaltılmış hücre yüzey molekülerinin çoğunu bulundurmayan özel T hücrelerine CD26 transfer edildikten sonra proliferasyon artışını ve IL-2 üretimini indüklemektedir. Hücre yüzeyindeki CD45 ve ADA gibi moleküllerle yakın ilişkiside, CD26'nın sinyal ileti yollarını yönlendirebileceğini desteklemektedir. CD26'nın bu yollarda kinazların tirozin fosforilasyonunu indükleyerek bu fonksiyonlarını yerine getirdikleri gösterilmiştir.^{5,79}

CD26⁺ hücreleri; CD4 sergilenmesi olmaksızın IL-2 üretebilirken, CD26⁻ / CD4⁻ hücreler çok az miktarda IL-2 üretebilmektedir. Mitojen ile uyarılmış tavşan T hücrelerinde IL-2 seviyesinin CD26 sergilenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CD26'nın ekzojen IL-2 olmadığında antijen indüklenmiş proliferasyon için gerekli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalar, CD26'nın IL-2 üreten tip 1 T hücreleri için bir belirteç olduğunu göstermektedir.⁵

CD26 bağımlı sinyal iletimi:

Hücre yüzeyindeki CD26 ile başlatılan sinyallerin hücre içerisine iletim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. CD26 tarafından başlatılan sinyalizasyon yolağının intraselüler kalsiyum mobilizasyonunu başlattığı gösterilmiştir. Hücre içerisi uyarı iletim mekanizmasında önemli bazı kinazların tirozin fosforilasyonun

CD26 aracılı sinyal iletiminde rolü olduğu gösterilmiştir (Şekil 2). CD26 tarafından kullanılan kinazların çoğu aynı zamanda T hücre yüzeyinde bulunan ve T hücre aktivasyonu sırasında gerekli olan primer uyarının iletildiği TCR/CD3 tarafından da kullanılmaktadır. Bu da TCR/CD3 tarafından başlatılan primer uyarının devamı için CD26'nın gerekli olduğunu göstermektedir. Ancak CD26 ile TCR/CD3 arasında direk fiziksel bir bağlantı bulunmamaktadır.⁵



Şekil 2.2. T hücre yüzeyinde CD26/DPP IV etkisinin şematize edilmiş hali.⁵

CD26'nın ayrıca CD45'in bir izoformu ile de yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu izoform daha çok CD45RO+ bellek T hücrelerinde sergilenmektedir ve CD26 sergilenmesi ile de uyumludur. CD26 ve CD45 arasındaki ilişkinin kinazların tirozin fosforilasyonunu, CD3 fosforilasyonunu ve intraselüler kalsiyum mobilizasyonunu artırdığı düşünülmektedir.⁵

Tüm bu bulgular CD26'nın CD3 tarafından indüklenmiş sinyal iletiminde önemli bir kostimülatör rolü olduğunu göstermektedir.

T hücre aktivasyonunda DPP IV'ün rolü:

CD26 bünyesinde barındırdığı DPP IV ektopeptidaz aktivitesiyle polipeptitlerin N-terminal dipeptitlerinin ayrılmasını katalize etmektedir. Aralarında kemokinler, nöropeptitler, hormonlar ve büyüme faktörlerinin de bulunduğu pek çok doğal substratın aktivitesinin bu enzimatik ayrılma ile düzenlendiği bilinmektedir. Bu enzimatik ayrılma genellikle biyolojik aktivitenin inaktivasyonu ile sonuçlanır ve

birçok biyolojik olayın düzenleyici mekanizmalarına katkıda bulunur. DPP IV aktivitesi ile kemokin yıkımı sonucunda özellikle T hücre ve monosit migrasyonunun arttığı tespit edilmiştir.⁸⁰ Yapılan in vitro çalışmalarda DPP IV inhibitörlerinin antijen veya mitojen ile indüklenmiş T hücre proliferasyonunu, immünglobulin üretimini, IL-2 ve IFN- γ gibi sitokinlerin üretimini baskılayarak inhibe ettiği saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmalar CD26'nın in vitro T hücre aktivasyon veya kostimulasyon özelliği için proteolitik aktivitenin şart olmadığını göstermiştir.⁸¹

2.2.4. CD26'nın bir ligandı olarak adenozin deaminaz

CD26'nın en önemli özelliklerinden biride hücre yüzeyinde ADA'nın bağlanması için reseptör görevi görmesidir. ADA ve CD26'nın enzim aktivitelerinin bu bağlanmayla etkilenmemesi, her iki enzimin hücre yüzeyinde birbirinden bağımsız katalitik etkileri olduğunu göstermektedir. CD26'ya bağlı ADA'nın enzimatik aktivitesi T hücre proliferasyonunun ekstraselüler adenozin tarafından inhibe edilmesini önlemektedir. Bunun yanı sıra ADA'nın katalitik aktivitesinden bağımsız kostimülatör görevi de olduğu düşünülmektedir. ADA ile CD26 birlikteliği, CD26 tarafından indüklenen proliferasyon ve sitokin üretiminin sağlamasına katkıda bulunmaktadır.⁵

Adenozin Deaminaz:

ADA lenfoid dokunun gelişimi ve fonksiyonu için büyük önem taşıyan ve tüm memeli dokularında bulunan globüler çözünür bir enzimdir. ADA'nın hereditör eksikliği sonucunda hücresel ve humoral immüniteyi bozan ciddi bir lenfopeni olan şiddetli kombine immün yetmezlik ortaya çıkmaktadır. İmmün yetmezlik toksik metabolitlerin birikimine bağlanmaktadır. ADA adenozinin inozine ve 2'-deoksiadenozinin 2'-deoksinozine geri dönüşümsüz deaminasyonunu katalize eder. ADA eksikliğinde adenozin seviyesi yükselir ve sonuç olarak T hücre proliferasyonu inhibe olur.⁸²

ADA'nın %90'undan fazlası hücre içindedir ancak T ve B lenfositlerin hücre yüzeyinde de bulunmaktadır. Daha önce ADA'nın uzun ve kısa olmak üzere iki formu olduğu bildirilirken, süregelen çalışmalar sonucunda uzun ADA'nın aslında CD26 ve ona bağlanmış olarak bulunan iki ADA molekülünden oluştuğu saptanmıştır. Aslında ADA ve CD26'nın evrimsel süreçte beraber oluştukları sanılmaktadır.

ADA ile CD26'nın hücre içinde birlikte bulunmadıkları sadece hücre yüzeyinde beraber bulundukları gösterilmiştir, buda; hücre zarı içerisine ADA'nın CD26 ile beraber taşınmadığını göstermektedir.^{5,78,79}

Enzim olarak ADA'nın rolü:

Hücre yüzeyinde CD26'ya bağlanmış olarak bulunan ADA'nın, T hücre proliferasyonunu artırma fonksiyonu olduğunu gösteren pek çok kanıt mevcuttur. ADA inhibisyonunun, T hücre aktivasyonu sırasında erken olayları özellikle de IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör sergilenmesini baskılayarak T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir.⁵ Adenozinin, T hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisi ortama ekzojen ADA eklenmesiyle ortadan kalkar. Ekzojen ADA uzaklaştırılırsa bile T hücre proliferasyonu devam eder, bu da hücre yüzeyindeki ADA'nın adenozin deaminasyonu için yeterli olduğunu gösterir. Bu bilgi, CD26 ve ADA eksprese eden CD26⁺ hücrelerin CD26⁻ olanlara göre adenozinin inhibitör etkilerine daha dirençli olması ile daha da desteklenir.⁸³ İnsan T hücrelerine CD26 vasıtasıyla ADA bağlanmasının aktive edici etkisi iyi bilinmektedir fakat etki mekanizması tam anlaşılabilmiş değildir.

ADA'nın enzimatik özelliği haricinde kostimülatör özelliği:

ADA'nın hücre dışındaki adenozini inhibe ederek hücre proliferasyonunu artırıcı etkisi bulunmaktadır. Bu enzimatik özelliğinin yanı sıra CD26 ile bağlanmış ADA'nın kostimülatör özelliğinin de olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak ADA'nın CD26'ya bağlanmasının kostimülatör fonksiyonu olduğu henüz ispatlanamamıştır.⁵

2.2.5 CD26 ile ekstraselüler matriks etkileşimi

CD26, kollajen ve/veya fibronektin varlığında, T hücrelerinin ve hepatositlerin migratuvar davranışlarının arttığı gözlenen in vitro deneylerde CD26 ve ECM arasında fonksiyonel bir etkileşim gösterilmiştir.⁵ Yapılan çalışmalarda CD26 ile kollajen ve fibronektin arasındaki bağlanmanın değişik deneysel yaklaşımların bazılarında gösterilebilirken bazılarında gösterilememesi CD26 ile kollajen arasındaki bağlanmanın direk olmayabileceği sonucunu doğurmuştur. CD26'ya yapısal olarak büyük oranda benzerlik gösteren fibroblast aktivasyon proteininin (FAP) integrinlere bağlanması, CD26 ve ECM arasındaki dolaylı etkileşim için integrinlerin olası bağlayıcı moleküller olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak CD26, T hücrelerinin dokuya göçü esnasında ECM ile gerekli olan etkileşimde önemli bir yüzey molekülüdür.^{5,78,79}

2.2.6. Çözünür CD26:

Çözünür CD26 (sCD26) hücre yüzey CD26'sına benzer olarak 110 kDa'dur.⁸⁴ sCD26 transmembran altbirimine sahip olmadığından çözünürdür. sCD26, serumdaki DPP IV aktivitesini tespit ederek, immunreaktivite ile veya ADA bağlanması testi ile tespit edilebilir. İnsan kanındaki T hücrelerinin yaklaşık %40-50'si hücre yüzeyinde CD26 eksprese ederler. Fakat tüm T hücreleri stimulasyondan 4-8 saat sonra CD26 mRNA'sı içerirler ve yüzeylerinde CD26 proteini taşırlar. Yapılan deneylerden sCD26'nın hücre yüzeyindeki CD26 kaynaklı olduğu bulunmuştur. Hücre yüzeyinden sCD26 dökülme mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat bunun proteolitik bir olaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sağlıklı erişkinlerde CD26'nın serum seviyesi 7 µg/ml'dir.⁸⁵ sCD26'nın hücre kökeni kesin olarak bilinmemektedir. Ancak kan dolaşımında bulunan tüm CD26 eksprese eden hücrelerden köken alıyor olabileceği sanılmaktadır. Genelde hastalık durumunda eğer karaciğer hasarı veya yoğun lenfosit proliferasyonu yoksa sCD26 seviyeleri düşmektedir. Hasarlı karaciğerde hepatositler abartılı bir CD26 sergilenimine sahiptir. Karaciğer hasarına cevap sırasında serumda 10 kat artış görülmesi sadece karaciğerde artmış sergilenim ile değil aynı zamanda hasarlı karaciğerin safra yerine CD26'yı kana salgılayarak olmasıyla da açıklanabilmektedir.⁸⁶ Diğer durumlarda sCD26 seviyesindeki değişimlerin lenfositler tarafından salgılanan miktarlardaki değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir. sCD26'nın, lokal olarak üretilen biyoaktif moleküllerin inaktive edilmesine ve sistemik etkilerin önlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{5,78}

s CD26'nın fonksiyonları:

sCD26'nın hem lokal hem de sistemik olarak immün sistem üzerinde düzenleyici rolü bulunmaktadır. sCD26'nın in vitro T hücre hafıza yanıtları üzerinde kuvvetli yanıtların bastırılması ve zayıf yanıtların artırılması şeklinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. sCD26'nın T hücre proliferasyonunu etkileme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Çözünür rekombinan insan CD26'sının (srhCD26) bir serin proteinaz inhibitörü ile enzim aktivitesinin inhibisyonu sonrasında yapılan deneylerde enzim aktivitesinin önemli role sahip olduğu

anlaşılmıştır. Fakat sCD26'nın enzim aktivitesinin uyarılmış T hücre proliferasyonu üzerine katkısı henüz tartışmalıdır. Tek aminoasit nokta mutasyonu ile enzim aktivitesi inhibe edilmiş srhCD26'ları kullanan deneyler daha bilgi verici olacaktır. Dahası ADA'nın hücre yüzey CD26'sına bağlanarak T hücre proliferasyonunu kuvvetli uyarması, sCD26'nın ADA'yı yanıltarak T hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Bu paradoks, enzim aktivitesi ve ligand yanıltma etkisi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.⁵

2.2.7. Kemokinler ve CD26:

Oravec ve arkadaşlarının, CCL5 reseptör spesifitesinin DPP IV hidrolizi tarafından değiştirildiğini gösterdiklerinden beri, CD26 biyolojisi ile ilgili immünolojistlerin en çok dikkatini çeken, DPP IV/CD26'nın birçok kemokini inaktive etme yada spesifitesini değiştirebilme yeteneği olmuştur.⁸⁷ CD26, çoğunlukla Th1 hücreleri tarafından eksprese edilir. DPP IV kaynaklı kemokin yıkımı, Th1 hücreleri tarafından Th2 yanıtının baskılanmasına katkıda bulunur ve CXCL12 ve CCL3 hidrolizi yoluyla monosit kemoatraksiyonunu artırır.^{5,78}

2.2.8 Psoriasis, CD26 ve ADA:

Son yıllarda yapılan çalışmalar psoriazisin T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir. T hücre aktivasyonu ile beraber gelişen patolojik olaylar zinciri psoriatik sürecin başlamasına yol açmaktadır.

CD26'nın, T hücre fonksiyonları üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır. T hücre fonksiyonu üzerinde ADA ile beraber kostimulatör etkiye sahip bir moleküldür. ADA enzimi, T hücreleri üzerinde inhibitör etkiye sahip adenzini inhibe etmektedir. Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre serum ADA seviyelerinin artmış olduğu ve tedavi sonrasında serum ADA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Serum ADA seviyelerinin psoriasis şiddetiyle korelasyon gösteren bir belirteç olabileceği de belirtilmektedir.^{88, 89}

ADA ile olan ilişkisinin yanı sıra CD26'nın, T hücre aktivasyonunda başka fonksiyonları da mevcuttur. Aralarında kemokinler, nöropeptitler, hormonlar ve büyüme faktörlerinin bulunduğu pek çok doğal substratın aktivitesinin CD26'nın enzimatik hidroliziyle düzenlendiği bilinmektedir. Hidroliz genellikle kemokinlerin biyolojik fonksiyonlarının inaktivasyonu ile sonuçlanmakta ve birçok biyolojik olayın düzenleyici mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır. CD26'nın, yapısında

bulundurduğu DPP IV aktivitesi ile kemokinlerin hidrolizi sonucunda özellikle tip 1 T hücre ve monosit migrasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. T_H1 sitokin profil ve fenotipine sahip hücreler, T_H2 klonlarına göre hücre yüzeyinde daha fazla CD26 sergilemektedir ve T_H1 cevabını indükleyen uyarılar CD26 sergilenmesini artırmaktadır.⁵ CD26, aynı zamanda T hücrelerinin dokuya olan göçünü kolaylaştıran ve T hücrelerinin dokuya göçü esnasında ECM ile gerekli olan etkileşimde önemli bir role sahiptir. Bütün bu veriler, CD26'nın tip 1 sitokin profiline sahip T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen psoriazisin patogenezinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. T hücre aktivasyonunu takiben hem CD26 eksprese eden hücrelerin sayısında hem de her bir hücreye düşen molekül sayısında artış gözlenmektedir. T lenfositleri arasında en fazla CD26 sergilenmesi, diğer aktivasyon belirteçlerini de eş zamanlı sergileyen T hücrelerinde gözlenmektedir. Bu da, CD26'nın T hücreleri için bir aktivasyon belirteci olduğunun kanıtıdır. CD26'nın serumda bulunan çözünür haldeki formunun düzeyi, SLE ve depresyon gibi pek çok hastalıkta azalabilmekte ve hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilebilmektedir.^{5,78} Bu veriler, serum CD26 düzeyinin hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilebilecek önemli bir değişken olabileceğini de göstermektedir. Psoriazis şiddetini belirlemede kullanabilecek bir laboratuvar yöntemi günümüzde mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda tedaviye olan yanıtları değerlendirirken farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu da literatürde karışıklığa yol açmaktadır. Bu nedenle psoriazisli hastalarda CD26 düzeyinin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini araştırarak bir çalışmanın, CD26'nın psoriazis patogenezinde önemli bir faktör olabileceğini göstermesinin yanı sıra hastalık aktivitesini de gösteren önemli bir değişkeni tespit edebileceğini düşündürmektedir.

CD26 ile ilgili olarak psoriazisli hastalarda yapılmış tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada da CD26'nın sadece serumda bulunan $CD8^+$ T hücrelerinde sergilenmesi araştırılmıştır ve sonuç olarak $CD8^+$ T lenfositlerinde DPP IV aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Ancak CD26'nın çözünür formunun düzeyleri araştırılmamıştır.⁹⁰ Ayrıca CD26'nın ADA ile beraber değerlendirildiği bir çalışma da mevcut değildir. Birbiriyle hücre yüzeyinde yakın ilişki içerisinde olduklarından bu iki molekülü beraber değerlendirmenin uygun olacağı düşüncesinden yola çıkarak bu çalışma planlanmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2006 ve Temmuz 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne başvuran ve psoriasis tanısı alan hastalar katıldı. Çalışma tek merkezli, kontrollü ve prospektif olarak yürütüldü.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak.
- Doktoru tarafından PUVA, siklosporin veya etanersept tedavisi önerilmek.
- Klinik olarak aktif ancak stabil plak psoriazisi olmak.
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve “Hasta Onam Formu”nu imzalamak

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Son dört hafta içerisinde sistemik psoriasis tedavisi veya PUVA fotokemoterapisi almış olmak.
- Son iki hafta içerisinde topikal kortikosteroid, vitamin A veya D analogları, ditranol veya ultraviyole B (UVB) tedavisi almış olmak.
- Çalışma sırasında tedavi altındayken psoriasis lezyonlarında artışı olmak.
- Tanı konulmuş başka bir sistemik hastalığı olmak.

3.3. Hastalar ve Tedavi Şekli

Çalışma prospektif, kontrol grubu ve 3 aylık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki 44 erişkin psoriazisli hasta ve kontrol grubu için 41 sağlıklı birey alındı. Çalışmada; PUVA (n=15) siklosporin (n=15), etanersept (n=14) tedavileri alan 3 grup yer aldı. Tedavi öncesinde her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığının süresi, ailede psoriasis öyküsü varlığı sorgulanarak önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Çalışmadan bağımsız olarak klinikte muayene edilip siklosporin, PUVA ve etanersept tedavileri planlanan hastalar araştırmacı tarafından randomize olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar 3 ay boyunca siklosporin (3-5 mg/kg/gün), PUVA (2-3 kez/hafta) ve etanersept (25-50 mg/kg/ 2 kez hafta) dozlarında tedavilerini kullandı. Etanersept tedavisi kullanırken lezyonlarında artış olan üç hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere serum ADA, CD26/DPP IV düzeylerini belirlemek amacıyla iki

kere kan alındı. Psoriazisli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve 3 aylık takip süresi sonrasında hesaplandı.

PASI skortlama sistemi gereğince vücut; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40'ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriazisten etkilenen alan, tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0-6 arasında bir sayı değeri verilerek skorlandı. Her bölge için, eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D), 0-4 arasında bir aralıkta değerlendirildi. PASI skorunun nasıl hesaplandığını gösteren formül Tablo 3.1'de yer almaktadır.

Tablo 3.1. PASI skoru hesaplanması.

(E: eritem, İ: indürasyon, D: deskuamasyon, b: baş, ü: üst ekstremiteler, g: gövde, a: alt ekstremiteler)

Etkilenen yüzey alanı (A):	0: yok	E, İ, D: 0: yok
	1: <%10	1: hafif
	2: %10-30	2: orta derecede
	3: %30-50	3: belirgin
	4: %50-70	4: çok belirgin
	5: %70-90	
	6: %90-100	
$PASI=0,1A_b(E_b+\dot{I}_b+D_b)+0,2A_{\dot{u}}(E_{\dot{u}}+\dot{I}_{\dot{u}}+D_{\dot{u}})+0,3A_g(E_g+\dot{I}_g+D_g)+0,4A_a(E_a+I_a+D_a)$		

3.4.YÖNTEMLER

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine başvuran hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinin, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında serumları ayrıldı. Çalışma gününe kadar örnekler -80 C⁰'de korundu. Daha sonra serum örneklerinde çözünür CD26 düzeyi, ADA ve DPP IV aktiviteleri incelendi.

3.4.1. ADA enzim aktivitesinin ölçülmesi

ADA enzim aktivitesinin tayini için Giusti ve Galanti tarafından tarif edilen spektrofotometrik yöntem kullanıldı.⁹¹ Adenozin, ADA enzimi tarafından inozin ve

amonyağa parçalanmaktadır. Bu yöntemde oluşan amonyak miktarı ADA aktivitesi ile orantılı olduğundan, Berthelolt reaksiyonu ile ölçülerek ADA aktivitesi belirlenmektedir. Berthelolt reaksiyonu, ADA ve adenozin reaksiyonu sonrasında ortama salınan amonyağın fenolle etkileşimi sonucunda oluşan renkli ürünün spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Serum ADA aktivitesi için normal sınırlar 5-20 U/mL olarak kabul edildi. Bu yöntemle saptanan ADA enzim aktivitesi aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$[\text{ABS}_{(N)} - \text{ABS}_{(NK)} / \text{ABS}_{(St)} - \text{ABS}_{(StK)}] \times 45.5 = \text{Serum ADA aktivitesi ünite/ml serum}$$

$\text{ABS}_{(N)}$ = Numunenin absorbansı

$\text{ABS}_{(NK)}$ = Numune körünün absorbansı

$\text{ABS}_{(St)}$ = Standartın absorbansı

$\text{ABS}_{(StK)}$ = Standart körünün absorbansı

3.4.2. sCD26 düzeyinin ölçülmesi

Tüm örneklerde sCD26 (human sCD26 ELISA Kit, Chemicon, Amerika) ELISA yöntemi ile ölçüldü. Yöntem üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı.

- ELISA plakası sCD26'yı tanıyan monoklonal antikorlar ile kaplanmıştı. Hastaların serum örneklerindeki ve standart olarak hazırlanan örneklerdeki sCD26 bu antikorlara bağlandı ve ELISA plakasında sabitlendi.
- Ardından ikinci bir biyotidinize monoklonal anti-sCD26 antikor ortama eklendi ve daha önce ELISA plakasında sabitlenen sCD26'ya bağlandı.
- Daha sonra eklenen streptavidin ve peroksidaz konjugatı biyotidinize anti-sCD26'ya bağlandı.
- Ortama streptavidin peroksidaz ile reaksiyon veren substrat solüsyonu eklendiğinde oluşan renkli ürünün absorbansı fotometrik olarak 450 nm'de ölçüldü. Oluşan renkli ürünün absorbansı sCD26 miktarını göstermekteydi.

3.4.3. DPP IV enzim aktivitesinin ölçülmesi

Kromojenik substrat olarak glisil-L-prolin-*p*-nitroanilid kullanılarak Nagatsu ve arkadaşlarının⁹² kullandığı yöntem ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Deneyin

temeli glisil-L-prolin-*p*-nitroanilid, DPP IV ile muamele edildiğinde ortaya çıkan *p*-nitroanilidin fotometrik olarak ölçülebilmesi esasına dayanmaktaydı.

Deney tüpüne glisil-L-prolin-*p*-nitroanilid, hasta serumu ve su konuldu. Kontrol tüpüne serum konulmadı. Kör ve standart tüplerine sadece sırasıyla su ve 150nmol *p*-nitroanilid konuldu. Tüm tüpler 37⁰C’de 30 dak inkübe edildi. Ardından reaksiyon durduruldu. Reaksiyon durdurulduktan sonra aynı miktarda serum kontrol tüpüne de eklendi. Deney, kontrol ve standart tüplerinin absorbansı 385nm’de okundu. Enzimatik reaksiyon ile açığa çıkan *p*-nitroanilid aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{ABS}_{(N)} - \text{ABS}_{(NK)} / \text{ABS}_{(St)} \times 150\text{nmol} \times 1/30\text{dak} = 5(\text{ABS}_{(N)} - \text{ABS}_{(NK)}) / \text{ABS}_{(St)} \text{ nmol/dak}$$

3.5.İstatiksel Analizler:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v11.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında PASI, ADA, CD26/ DPP IV serum düzeylerinde gözlenen değişim her bir tedavi modalitesi için ve grubun tamamında kontrol edildi. Parametrik test varsayımlarını sağlayan veriler için; gruplar arasında tedavi öncesindeki ve sonrasındaki değişim açısından fark olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Bağımsız iki grup arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan veriler için ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlı p değerleri 0.05’in altı olarak kabul edildi.

3.6. Etik kurulu izni:

“Siklosporin, etanersept ve PUVA tedavileri alan psoriazisli hastalarda hastalık aktivitesi ile CD26/Dipeptidil peptidaz IV ve ADA düzeylerinin korelasyonu” başlıklı bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu’nun FON 06/24 karar numaralı etik kurulu izni ile yapılmıştır.

Tablo 3.2. Çalışmaya alınan psoriazisli hastaların bazı demografik özellikleri

No	Hasta	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Tedavi	PASI 1	Hastalık süresi (yıl)	Aile öyküsü
1	(BS)	19	E	PUVA	16,2	10	YOK
2	(GŞ)	36	K	PUVA	27,5	1	YOK
3	(SU)	36	E	PUVA	6,4	7	VAR
4	(TB)	22	K	PUVA	5,8	1	YOK
5	(EK)	26	K	PUVA	5,9	7	YOK
6	(AÇ)	41	E	PUVA	24,3	20	YOK
7	(RK)	35	E	PUVA	20,1	15	VAR
8	(AE)	38	E	PUVA	52,5	12	YOK
9	(HŞ)	53	K	PUVA	17,8	30	YOK
10	(SA)	40	E	PUVA	17,6	10	YOK
11	(ŞD)	50	E	PUVA	7,9	7	YOK
12	(NY)	43	E	PUVA	22	5	YOK
13	(SÖ)	36	E	PUVA	37,3	10	YOK
14	(MK)	36	E	PUVA	9,1	10	VAR
15	(RK)	35	E	PUVA	24,9	15	VAR
16	(AB)	48	E	Siklosporin	21	10	VAR
17	(AY)	43	K	Siklosporin	17,5	18	YOK
18	(VÜ)	46	E	Siklosporin	15,8	5	VAR
19	(BS)	20	E	Siklosporin	7,2	10	YOK
20	(ŞA)	77	K	Siklosporin	43,2	20	YOK
21	(ND)	61	E	Siklosporin	30	15	YOK
22	(MA)	46	E	Siklosporin	37,9	11	YOK
23	(FÖ)	30	K	Siklosporin	28,2	28	YOK
24	(ZÇ)	44	E	Siklosporin	14,6	30	YOK
25	(İK)	46	E	Siklosporin	20,8	7	YOK
26	(AG)	42	E	Siklosporin	17,7	15	YOK
27	(NG)	44	K	Siklosporin	11,3	10	YOK
28	(LÖ)	23	E	Siklosporin	31,7	10	YOK
29	(HŞ)	53	K	Siklosporin	21,3	30	YOK
30	(MD)	63	E	Siklosporin	13,3	15	YOK
31	(SK)	49	K	Etanersept	25,4	28	YOK
32	(Aİ)	69	K	Etanersept	16,5	30	YOK
33	(EÖ)	21	K	Etanersept	24,5	8	YOK
34	(AH)	51	K	Etanersept	27,3	42	YOK
35	(AK)	38	K	Etanersept	5,2	7	YOK
36	(RK)	36	E	Etanersept	16,8	15	VAR
37	(SŞ)	54	K	Etanersept	46,9	20	YOK
38	(AY)	59	E	Etanersept	42	21	YOK
39	(VM)	68	E	Etanersept	27,1	45	VAR
40	(ÖA)	39	E	Etanersept	22	29	YOK
41	(KK)	56	E	Etanersept	31,2	15	VAR

4. SONUÇLAR

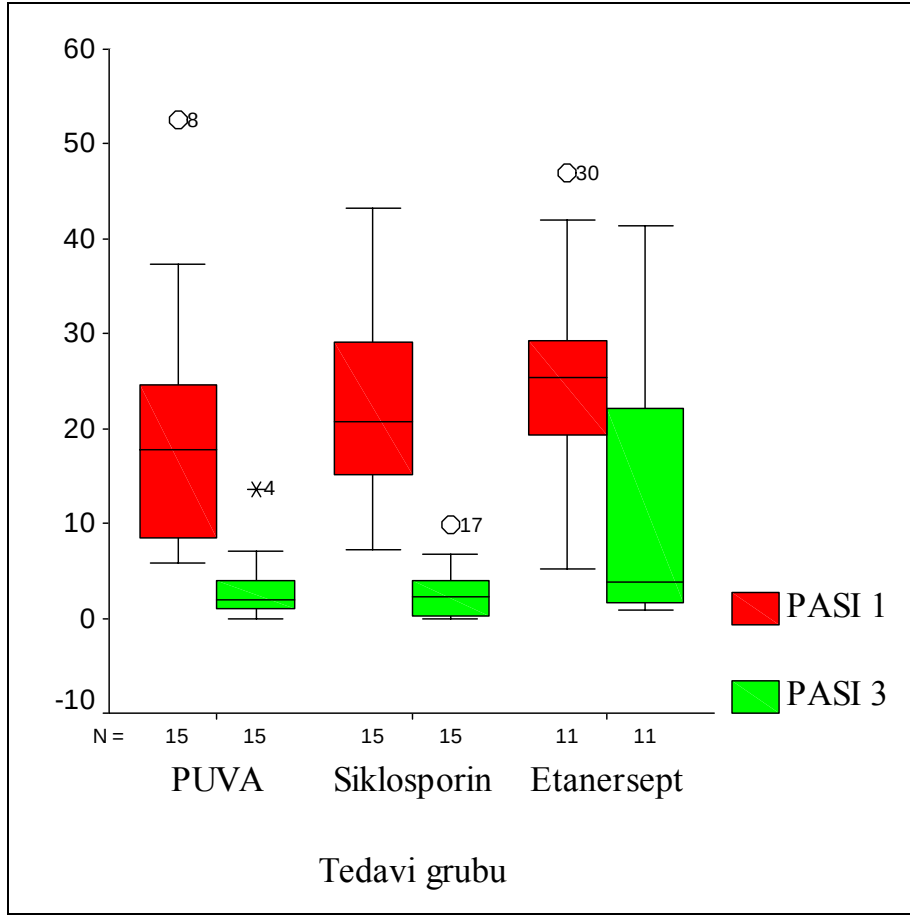
Çalışmaya katılan 41 (E=26, K=15) psoriazisli hastanın ortalama yaşı 43.2 ± 13.7 yıl (En düşük değer 19, en yüksek değer 77) idi. Ortalama hastalık başlama süresi 16.8 ± 10.9 , minimum 1, maksimum 40 yıldır. Psoriazisli hastaların 15'i (%36.6) PUVA, 15'i (%36.6) siklosporin ve 11'i (%26.8) etanersept tedavisi alan gruptaydı. Kontrol grubundaki 41 (E=25, K=16) sağlıklı bireyin ortalama yaşı 42 ± 14 yıl (En düşük değer 19, en yüksek değer 80) idi (Tablo 4.1.). Tedavi grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.056$, $p=0.09$). Ortalama hastalık süresi bakımından etanersept grubundaki hastaların hastalık süresinin diğer gruplardan daha uzun olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$).

Tablo 4.1. Gruplara göre hastaların bazı demografik özellikleri

Grup	n	Cinsiyet (K/E)	Yaş (yıl) (M $\pm$ SD)	Hastalık süresi (yıl) (M $\pm$ SD)
PUVA	15	4/11	36.4 ± 9.1	10.7 ± 7.4
Siklosporin	15	5/10	45.7 ± 14.7	17.5 ± 10.4
Etanersept	11	6/5	49.1 ± 14.5	24 ± 11.4
Kontrol	41	16/25	42 ± 14	-

(K=kadın, E=erkek, M=ortalama, SD=standart sapma)

PASI 1 değeri ortancaları sırasıyla PUVA, siklosporin ve etanersept grupları için; 17.8 (aralık 5.8-52.5), 20.8 (aralık 7.2-43.2), 25.4 (aralık 5.2- 46.9) idi. Tedavi grupları arasında başlangıç PASI (PASI 1) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.328$). 3 ay sonunda hastaların PASI değerleri (PASI 3) ortancaları sırasıyla PUVA, siklosporin ve etanersept grupları için 2 (aralık 0-13.6), 2.2 (aralık 0-9.8) ve 3.8 (aralık 8 - 41.4) idi. Her bir grubun kendi içerisinde PASI 3 değerlerinin PASI 1 değerine göre belirgin olarak azaldığı saptandı. Gruplar arasında PASI değerlerinin azalması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.457$; Kruskal Wallis testi). Tedavi gruplarının PASI dağılımları Şekil 4.1'de izlenmektedir.

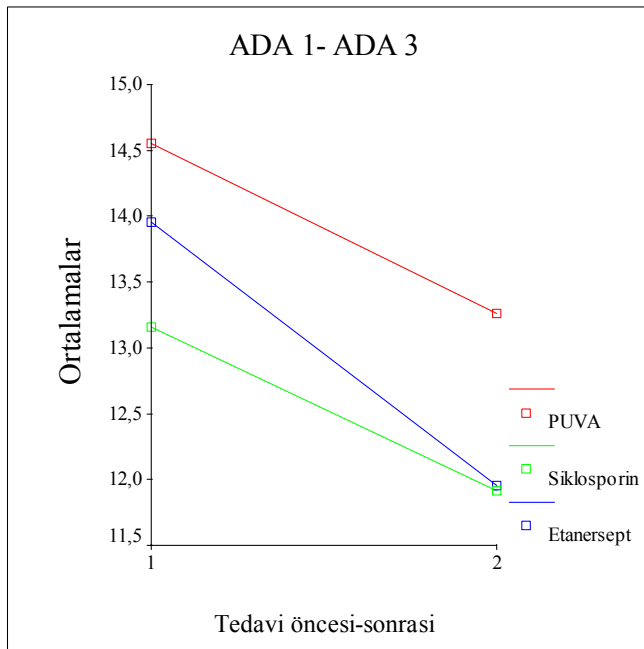


Şekil 4.1. Tedavi gruplarının PASI dağılımları (Kutuların alt kenarları 25. yüzdeliği, üst kenarları 75. yüzdeliği, ortalarından geçen siyah çizgi ortancayı, en alt ve üst uçtaki çizgiler ise minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir).

Tablo 4.2. Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarına göre ADA, CD26 ve DPP IV değerlerinin dağılımı.

	n	Tedavi öncesi (M±SD)	Tedavi sonrası (M±SD)	Kontrol (M±SD)
ADA (U/mL)	41	13.9±3.3	12.4±3.4	12±3.5
CD26 (ng/mL)	41	777.7±214.6	835.3±203	796.8±159.9
DPP IV (nmol/dak)	41	12.1±4	15.9±4.2	12.7±4.1

Tedavi öncesi ADA değeri (ADA 1) ortalaması psoriazisli hastalar için 13.9 ± 3.3 U/mL, kontrol grubundaki bireyler için $12 \pm 3,5$ U/mL olarak saptandı (Tablo 4.2.). Hasta ve kontrol grubunun ADA aktiviteleri 5-20 U/mL olan normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 4.6. ve 4.7.). Psoriazisli hastaların ADA ortalamasının kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.023$; Mann-Whitney U testi). Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında ise; ADA 1 değerinin 3 aylık tedavi sonrasında (ADA 3) 13.9 ± 3.3 U/mL'den 12.4 ± 3.4 U/mL'ye düştüğü ($p=0.001$) saptandı, ancak tedavi grupları arasında ADA değişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.479$, Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) (Şekil 4.2 ve Tablo 4.3.).

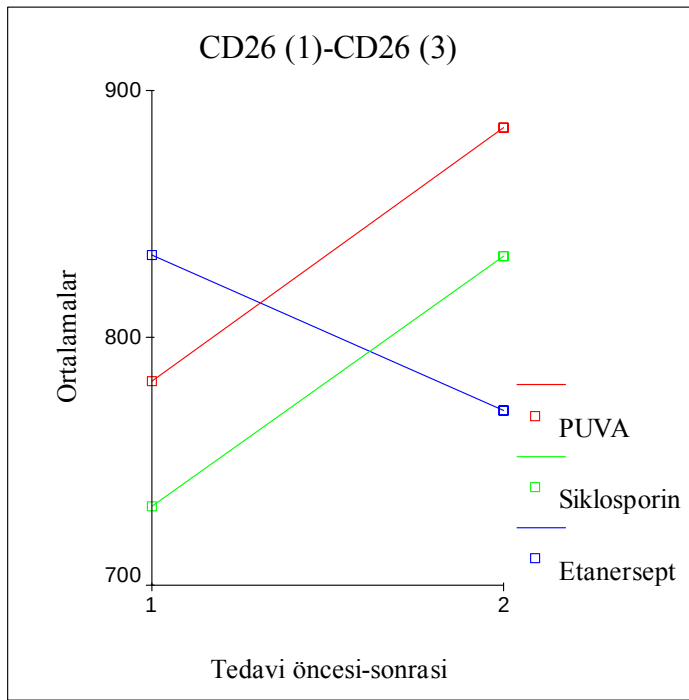


Şekil 4.2. Tedavi gruplarına göre ADA ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.

Tablo 4.3. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası ADA ortalamaları (U/mL)

	Tedavi öncesi ADA (M±SD)	Tedavi sonrası ADA (M±SD)
PUVA	14.6±3	13.3±3
Siklosporin	13.2±3	11.9±3.1
Etanersept	14±4.1	12±4

Tedavi öncesi CD26 değeri (CD26 (1)) ortalaması psoriazisli hastalar için $777,7 \pm 214,6$ ng/mL iken kontrol grubunda $796,8 \pm 159,9$ ng/mL olarak saptandı (Tablo 4.2.). Kontrol grubunda CD26 değerinin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,28$; Mann-Whitney U testi). Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında ise; CD26 değerinin 3 aylık tedavi sonrasında (CD26 (3)) $777,7 \pm 214,6$ ng/mL'den $835,3 \pm 203$ ng/mL'ye yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,049$). Gruplar arasında ise etanersept grubunda CD26 değerlerinin diğer grupların aksine düştüğü saptandı ($p=0,011$; Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) (Şekil 4.3. ve Tablo 4.4.).

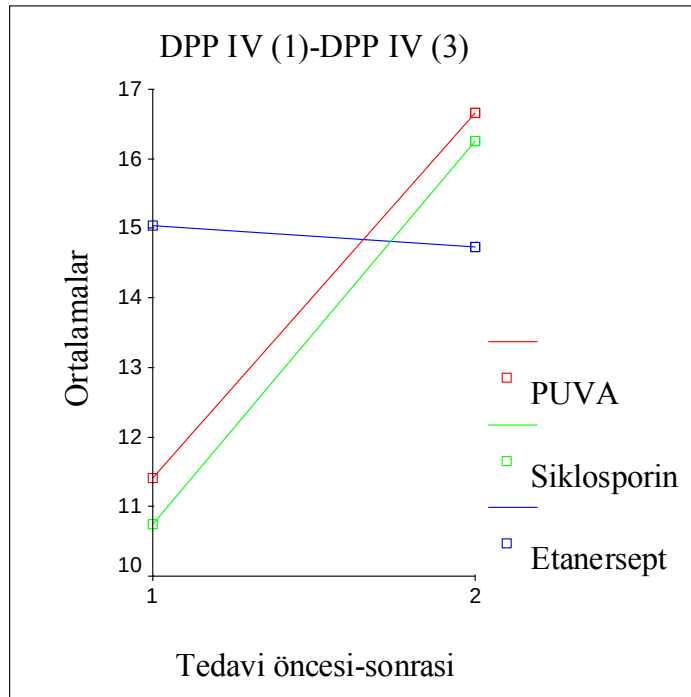


Şekil 4.3. Tedavi gruplarına göre CD26 ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.

Tablo 4.4. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası CD26 ortalamaları.

	Tedavi öncesi CD26 (M±SD)	Tedavi sonrası CD26 (M±SD)
PUVA	782.5±224.4	885±216.7
Siklosporin	731.9±218.9	832.9±181.7
Etanersept	833.4±200.2	770.8±211.1

Tedavi öncesi DPP IV (DPP IV (1)) değeri ortalaması psoriasisli hastalar için 12.1 ± 4 nmol/dak iken kontrol grubunda 12.7 ± 4.1 nmol/dak idi (Tablo 4.2.). Kontrol grubunda DPP IV değerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.366$; Mann-Whitney U testi). Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında ise DPP IV (1) değerinin 3 aylık tedavi sonrasında (DPP IV (3)) 12.1 ± 4 nmol/dak'dan 15.9 ± 4.2 nmol/dak'ye yükseldiği saptandı ($p=0.000$). Gruplar arasından etanersept grubunda DPP IV değerlerinin diğer grupların aksine düştüğü saptandı ($p=0.009$; Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) (Şekil 4.4 ve Tablo 4.5.).



Şekil 4.4. Tedavi gruplarına göre DPP IV ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi.

Tablo 4.5. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası DPP IV ortalamaları.

	Tedavi öncesi DPP IV (M±SD)	Tedavi sonrası DPP IV (M±SD)
PUVA	11.4±2.2	16.7±2.8
Siklosporin	10.8±3.4	16.2±5.3
Etanersept	15±5.2	14.7±4.5

ADA, CD26, DPP IV ve PASI değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise sadece CD26 (1) -DPP IV (1) ve CD26 (3)-DPP IV (3)değerleri arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$). Diğer değerler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Psoriazisli hastaların tedavi öncesi ve sonrası ADA, CD26 ve DPP IV değerleri.

Hasta	Tedavi	ADA 1	ADA 3	CD26 (1)	CD26 (3)	DPP IV (1)	DPP IV (3)
BS	PUVA	19,9	18,5	1210,5	1006,5	12,3	17,3
RK	PUVA	11,4	8	997,5	1405	14,4	21,9
EK	PUVA	12,3	12,5	750,5	824,5	11	12,4
AÇ	PUVA	12,4	15,6	939	1049	11,7	16,8
RK	PUVA	18,7	15	1123	1170	16,6	17,5
AE	PUVA	13,5	14,6	638	761	9,7	16,2
HŞ	PUVA	13,8	12,7	576,6	636,7	9,5	11,7
SA	PUVA	14,6	11,9	636,7	666,7	12,9	13,5
SÖ	PUVA	15,9	15,5	853,5	948	12,4	17,7
MK	PUVA	12,7	12,1	505	670	9,2	18,5
TB	PUVA	14	10,4	566,5	686	9,9	15,7
GŞ	PUVA	10,5	10	540,5	718	8,3	17,4
SU	PUVA	18,6	17,4	758,5	879	9,7	18,1
ŞD	PUVA	12,3	10,9	649,5	842,5	11,2	14,6
NY	PUVA	16,4	13	992,5	1012,5	12,4	20,4
ŞA	Siklosporin	16,3	18,1	516,5	725,5	7,6	9,9
ND	Siklosporin	8,2	6,1	784	806,5	7,6	12,6
MA	Siklosporin	14,8	9,5	647	896,5	11	13,6
FÖ	Siklosporin	11,7	10,1	548	651,5	7,9	8,2
ZÇ	Siklosporin	12,5	15,6	627	755	7,9	15
AY	Siklosporin	10,8	11	754	860,5	9,3	12,9
AB	Siklosporin	13,1	11,8	831	640,5	10,6	19
VÜ	Siklosporin	9	9,1	772	957	9	19,6
BS	Siklosporin	14,9	15,2	719	873	12,3	21,7
AG	Siklosporin	11,9	10	677	829	11,5	16,6
NG	Siklosporin	11,8	10,1	1082,5	1090	13,7	26,7
İK	Siklosporin	15,3	13	706,5	731,5	8,6	17,7
LÖ	Siklosporin	15,6	15,5	1292	1302	20,1	24,4
HŞ	Siklosporin	20	13,3	411,4	770	9,4	14,2
MD	Siklosporin	11,6	10,5	612	605,5	14,8	11,6
SK	Etanersept	10,1	8,2	887,5	761,5	13,6	17
Aİ	Etanersept	16,4	20,8	1171,5	1235	16,4	25,4
EÖ	Etanersept	17,1	16,6	750,5	853,5	13,4	14,3
AH	Etanersept	23,6	13,9	1176	686	28,7	10,1
AK	Etanersept	11,3	10,4	723,5	595,5	15,4	10
RK	Etanersept	9,8	9	786	939	9,9	17
SŞ	Etanersept	11,2	4,4	690	685,5	9,5	13
AY	Etanersept	12,7	12	997	858,5	14,6	17,3
VM	Etanersept	13,5	12,4	708,5	540,5	14,6	14,4
ÖA	Etanersept	16,4	12,5	694,5	842,5	11,7	10,4
KK	Etanersept	11,4	11,4	582,5	481,5	17,7	13,2

Tablo 4.7. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin ADA, CD26 ve DPP IV değerleri

	ADA	CD 26	DPP IV
ES	16,9	904	5,4
NA	11,4	765,5	9
FU	11,8	693,7	16,6
CS	18	636	9,7
FK	11,9	640,5	9,7
KÇ	13,6	806	11,5
HE	9	1169	13,2
AD	12,9	913	14,3
TK	9,2	569,5	12,6
ŞA	10	947	12,6
MA	12,7	531	8,6
MA	8,5	860,5	12,6
YK	18,7	657,6	18,6
DÇ	9,5	833,5	12,6
YA	7,9	745	17,1
İS	17,4	833,5	11,3
AD	15,8	589	7,7
MC	11,8	826,5	10,4
HS	11,3	736	17,2
DK	8,6	693	13
AÖ	18	1250	16,1
HÖ	14,7	917,5	12,2
MK	11	1164,5	13
AK	8,5	892,5	6,8
HÖ	8,9	944,5	11,4
RA	9,6	831	13,8
ŞK	17,4	822	11,7
ZD	10,5	768,5	26,2
FA	5,5	663,7	13,5
ŞS	8,9	860,5	13,2
AY	12,1	772	11,7
AT	5,4	842,5	11,4
MK	9,2	870	10,1
AY	15,2	867	9,5
MA	12,8	720,8	20,6
MK	16,4	708,5	6,8
MT	13,2	508	19,2
AB	9	647,5	17,9
HK	10,1	729	11,5
SK	17	863	12,4
RK	12,8	677	8,9

5. TARTIŞMA

Psoriasis patogenezi aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar, psoriasisin T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonel deride T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen siklosporin, DAB389IL-2 ve CTLA-4 Ig gibi tedavilere karşı olumlu cevap alınması T lenfositlerin psoriasis patogeneziindeki önemini gösteren en önemli kanıttır.¹⁷ Psoriasis hastalarının lezyonsuz bölgelerinden alınan deri greftlerinin, SCID farelerine yerleştirildiği deneyler, T hücrelerinin, psoriasis indüklemekte yeterli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada T lenfositler için aktivasyon belirteci olduğu düşünülen ADA ve CD26/DPP IV düzeyleri ve bu düzeylerin PUVA, siklosporin ve etanersept tedavileri sonrasında değişimi ve PASI skorlarıyla olan korelasyonu araştırılmıştır.

CD26 (Dipeptidil peptidaz IV/DPP IV), aktive olmuş T hücrelerinin zarında ve aynı zamanda kanda çözünmüş halde bulunan ve adenozin deaminaz (ADA) enziminin bağlandığı bir proteindir. Serum ADA seviyelerinin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan kronik T lenfosit aktivasyonunun patogeneziinde önemli rol oynadığı düşünülen tüberküloz,⁹³ sarkoidoz,⁹⁴ Behçet hastalığı⁹⁵ ve konnektif doku hastalıklarından sistemik skleroz, morfea ve dermatomyozit^{96, 97} gibi hastalıklarda arttığı tespit edilmiştir.

Psoriasisin de T lenfosit aracılı bir hastalık olmasından yola çıkarak ADA ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Lezyonel deride ADA enzim aktivitesinin pürin nükleotidleri metabolize eden diğer enzimlerle beraber arttığı kesin olarak tespit edilmiştir.^{98,99} Psoriaziste normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme süreci yaklaşık sekiz kat kısalmıştır ve lezyonel deride çoğalan hücrelerin sayısı yaklaşık olarak normal deriye göre 10-15 kat artmıştır. Bu durum hücre proliferasyonu inhibe eden siklik adenozin monofosfat (cAMP) döngüsü aktivitesinin azalmasıyla açıklanabilmektedir.¹⁰⁰ ADA, cAMP döngüsünün önemli bir substratı olan adenoziyi parçalayarak cAMP döngüsü aktivitesini azaltmaktadır. ADA'nın cAMP döngüsünü azaltıcı etkisi ile psoriatik derinin hiperproliferasyonuna katkısı olduğu düşünülmektedir. Ancak ADA'nın tek etkisinin keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde olmadığı aynı zamanda T lenfosit aktivasyonunu gösteren önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir. ADA inhibisyonunun, T hücre aktivasyonu

sırasında erken olayları özellikle de IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör sergilenmesini baskılayarak T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ettiğinin gözlenmesi¹⁰¹ ve T lenfosit aktivasyonunun patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen hastalıklarda serum ADA seviyelerinin artmış olarak tespit edilmesi bu düşünceyi desteklemektedir. Psoriazisli hastaların serumlarında ADA aktivitesi üzerine yapılmış çalışmalarda aktivitenin arttığına ve değişmediğine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Koizumi ve Ohkawara, 18 psoriazisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında serum ADA seviyelerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmadığından bulgular kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular ADA'nın serumdaki normal seviyesiyle kıyaslandığından bazı farklılıklar atlanmış olabilir.¹⁰² Iuzuka ve arkadaşları psoriazisli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde ADA aktivitelerinin normal sınırlarda olduğunu bulmuşlardır.¹⁰³ Ancak Vlcek ve Mikulikova, kontrol grubuyla kıyasladıklarında psoriazisli hastaların periferik mononükleer hücre ADA aktivitesinde belirgin artış olduğunu ve metotreksat tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir.¹⁰⁴ Bükülmez ve arkadaşları çalışmalarında 25 psoriazisli hastayı 15 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Psoriazisli hastaların kontrol grubuna kıyasla serum ADA aktivitelerinde istatistiksel anlamlı bir artış saptamışlardır. Ayrıca PUVA ve siklosporin tedavisi kullanan 10 hastanın tedavi sonrasında serum ADA düzeylerinde belirgin azalma olduğunu saptamışlar ve ADA aktivitesinin T hücre aktivasyonu ile ilişkisini vurgulamışlardır. Çalışmalarında PASI ve ADA aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlar ve bu bulguyu PASI'nin hastalık aktivitesini göstermede yeterli duyarlılıkta olmamasına ve oldukça subjektif bir yöntem olmasına bağlamışlardır.⁸⁸ Köse ve arkadaşları çalışmalarında 30 psoriazisli hastayı değerlendirmişler ve ADA aktivitesinin normal sınırlar içerisinde yer aldığını ancak propiltiyoürasil (PTU) tedavisi planlanan 20 kişilik psoriazisli bir alt grubu 15 sağlıklı bireyle karşılaştırdıklarında plazma ADA aktivitelerinin istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında ayrıca tedavi öncesi doku ADA aktivitesinde belirgin artış ve eritrosit ADA aktivitesinde azalma saptamışlardır. Antiproliferatif ve

immünmodulator etkisi olan PTU tedavisi sonrasında serum ADA aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığını saptamışlardır.¹⁰⁵ Erbağcı ve arkadaşları 38 psoriazisli hasta ve 24 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastalarını yaygın ve lokal psoriazisi olanlar şeklinde gruplandırmışlardır. Genel olarak sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile psoriazisli hastalar arasında serum ADA aktivitesi açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak 18 şiddetli ve yaygın psoriazisi olan hastalarla 20 lokal ve hafif şiddette psoriazisi olan hastaları kıyasladıklarında aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca şiddetli psoriazisi olan grubun ortalama serum ADA aktivitelerinin kontrol gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak ADA aktivitesinin şiddetli psoriazisi olanlarda hastalık aktivitesini göstermede kullanılabilecek bir değişken olabileceğini vurgulamışlardır.⁸⁹

Çalışmamızda psoriazisli hastaların ortalama serum ADA aktivitelerinin sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre belirgin arttığını saptadık. Ayrıca hastaların ADA aktivitelerinin tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. PUVA tedavisinin dolaşımdaki ve psoriatik plaklardaki lenfositler üzerinde baskılayıcı etkisi iyi bilinmektedir. Siklosporinin tüm T lenfositler üzerinde güçlü bir baskılayıcı etkisi vardır bu etkiyi de antijen sunumu sırasında T hücre cevabını, lenfokin salınımını, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek gösterir. Etanersept ise psoriatik plakların gelişiminde ve T hücrelerinin aktivasyonu sırasında salınan en önemli sitokin olan TNF- α 'yı bloke etmektedir. TNF- α , T hücre aktivasyonunu sağlayan DH'lerin olgunlaşmasını düzenleyen anahtar sitokinlerdendir.²³ T hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını baskılayan tedavilerden sonra serum ADA seviyelerinin düşmesi ADA'nın T hücre aktivasyonu için belirteç olarak ve hastalık şiddetinin göstergesi olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir. Ancak bu çalışmada Bükülmez ve arkadaşlarına benzer şekilde serum ADA değerleri ile PASI skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. PASI, psoriazis yaygınlık ve şiddetini gösteren ve günümüzde en sık kullanılan hastalık şiddeti hesaplama yöntemlerinden biridir. Ancak yöntemin subjektif ve gözlemciye bağımlı olması hastalık aktivitesini tam olarak değerlendiremediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca hücre yüzeyinde ADA ile yakın ilişki içerisinde olan CD26'nın psoriazisli hastaların serum düzeyleri ve tedavi sonrasında tedavi öncesine

göre değişimleri değerlendirildi. CD26 ile ilgili olarak psoriazisli hastalarda yapılmış literatürde tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada 30 psoriazisli hasta 17 sağlıklı bireyle karşılaştırılmış ve CD26'nın sadece serumda bulunan CD8⁺ T hücrelerinde sergilenmesi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda CD8⁺ T lenfositlerinde DPP IV aktivitesinin azaldığı ve bu azalmanın PASI değerleriyle korele olmadığı tespit edilmiştir.⁹⁰ Ancak CD26'nın çözünür formunun düzeyleri araştırılmamıştır. Ayrıca psoriazisli hastalarda CD26'nın ADA ile beraber değerlendirildiğı bir çalışma da mevcut değildir.

Yapılan deneylerden sCD26'nın hücre yüzeyindeki CD26 kaynaklı olduğı bulunmuştur. Yani CD26 proteolitik bir olay sonrasında hücre yüzeyinden koparak kana dökülmektedir. Genelde hastalık durumunda eğer karaciğer hasarı veya yoğun lenfosit proliferasyonu yoksa sCD26 düzeylerinde azalma gözlenmektedir. Bu azalmanın lenfositler tarafından salgılanan miktarlardaki değişimlerden kaynaklandığı düşünölmektedir.⁵

Alerjik astımlı erişkin hastalarda sCD26 düzeylerinde ve CD26'yı sergileyen CD4⁺ T hücrelerin sayısında artma tespit edilmiştir. CD26'nın serumda gözlenen artışının T_H2 sitokinlerin artmasına sebep olabileceğı ve bu açıdan alerjik astım patogeneğinde önemli olabileceğı vurgulanmıştır.¹⁰⁶

Psoriazisli hastaların CD8⁺ T lenfositlerinin CD26 sergilenmesinin azaldığını tespit eden çalışmada aynı zamanda 15 atopik dermatitli hasta da değerlendirilmiş benzer şekilde CD8⁺ T lenfositlerde CD26 sergilenmesinin azaldığı tespit edilmiştir. Yazarlar hastalık patogeneğinde önemli kemokinlerin DPP IV tarafından azalmış yıkımının bu iki hastalığın gelişiminde önemli olabileceğini savunmuşlardır.⁹⁰

Romatoid artritli (RA) hastalarda serum DPP IV aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla azalma tespit edilmiştir.¹⁰⁷ Daha sonra yapılan çalışmalarda serum DPP IV aktivitesinde gözlenen azalmanın C-reaktif protein, şiş ve kızarık eklem sayısı gibi hastalık aktivitesini gösteren değerlerle korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁰⁸

SLE'li hastalarda yapılan çalışmalarda serum DPP IV aktivitelerinde azalma olduğı tespit edilmiştir.¹⁰⁹ Ayrıca yapılan bir çalışmada da 53 SLE'li hasta 54 normal bireyle karşılaştırıldığında serum CD26 ve DPP IV düzeylerinde gözlenen bu azalmanın hastalık aktivitesinde gözlenen artışla korele olduğı tespit edilmiştir.

Buradan yola çıkarak sCD26'nın SLE patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir.¹¹⁰

ANCA ilişkili vaskülitlerden Wegener granülatözü, mikroskobik polianjitis ve Churg-Strauss sendromlu hastalarda CD26 düzeylerinde belirgin azalma, tedavi sonrasında da normal değerlere yükselme tespit edilmiştir. Hastalarda gözlenen bu değişimin T hücre aktivasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹¹¹

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olanlarda sCD26 ve DPP IV düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. İBH'ı olan 110 hasta 28 kişiden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum DPP IV aktivitesinde gözlenen azalmanın hastalık aktivitesinin artmasıyla korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.¹¹² Ayrıca kolitli hayvan modelinde aminopeptidaz ile birlikte DPP IV inhibitörlerinin hastalığın ilerleyişini durduğu gösterilmiştir.¹¹³

Oral skuamöz hücreli kanserli (SHK) hastalarda serum DPP IV aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir.¹¹⁴ Aynı zamanda hastaların periferik kan T lenfositlerinde DPP IV sergilenmesinin azaldığı saptanmıştır. Serum DPP IV düzeylerinde azalma periferik kan T lenfositlerinde DPP IV sergilenmesinin azalmasıyla açıklanmıştır.¹¹⁵

Depresyonlu hastalarda serum DPP IV aktivitesinin azaldığı ve bu azalmanın da hastalık aktivitesiyle ilişkisi olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada DPP IV düzeylerindeki değişikliğin CD4⁺ T lenfositlerin sayısındaki artmayla ve depresyon sırasında gözlenen inflamatuvar değişiklik göstergelerinin (serum protein, albumin, çinko, demir ve transferin) düzeylerindeki düşmeyle korele olduğu saptanmıştır. Ancak verilen tedavilerle DPP IV düzeylerinde değişim saptanmamıştır. Genel olarak DPP IV seviyelerindeki düşmenin depresyon sırasında gözlenen inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabileceği savunulmuştur.¹¹⁶ Yapılan bir diğer çalışmada ise depresyonlu hastalarda DPP IV düzeyleriyle birlikte ADA düzeylerinde de düşme saptanmıştır. DPP IV ve ADA düzeylerindeki düşme depresyonlu hastaların bağışıklık sisteminin baskılanmasına bağlanmıştır.¹¹⁷

Tip 2 diyabeti olan hastalarda DPP IV aktivitelerinin kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. DPP IV aktivitesinde gözlenen azalmanın kan şekeri ve HbA(1c) düzeyleriyle ters ilişkili olduğu saptanmıştır.¹¹⁸ Kan şekeri düzenlenmesinde önemli bir peptit olan glukagon benzeri peptit 1 (GBP-1), DPP IV tarafından yıkılmaktadır. Bu nedenle tip 2 diyabeti olan hastalarda DPP

IV tarafından GBP-1 yıkımını önlemek kan glukoz düzeylerini ayarlamaya yardımcı olmaktadır. DPP IV inhibitörlerinden sitagliptin tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır.¹¹⁹

Mikozis fungoidesli (MF) ve Sezary sendromlu (SS) hastalarda da benzer şekilde CD 26 sergilenmesinin azaldığı tespit edilmiştir. MF ve SS hastalarında CD26 sergilenmesinin azalması tanı koydurucu ve hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilecek bir değişken olarak değerlendirilmektedir.¹²⁰

Çalışmamızın sonucunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hastaların sCD26 düzeylerinde ve DPP IV aktivitelerinde azalma saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı olarak saptanmadı. Ancak hastaların tedavi sonrasında sCD26 düzeylerinde önceye göre anlamlı artışlar saptandı. Kontrol grubuyla psoriasisli hastalar arasında fark saptanmamasına karşın verilen tedavilerle düzeylerde gözlenen değişiklik sCD26 ve DPP IV'ün psoriatik sürecin gelişme basamaklarının bir aşamasında rolü olabileceğini göstermektedir. CD26'nın serumda bulunan çözünür haldeki formunun düzeylerinin inflamatuvar hastalıklarda azalması çeşitli mekanizmalarla açıklanabilmektedir. sCD26'nın düzeylerinde gözlenen azalmanın bir mekanizması CD26'nın hücre içerisine alınması olabilir. CD26'nın hücre içerisine M6 reseptörü vasıtasıyla alındığı gösterilmiştir.¹²¹ sCD26 düzeylerindeki azalmanın bir açıklaması da CD26⁺ hücrelerin inflamasyon merkezine gitmeleri ve kanda miktarlarının azalması olabilir. Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında artmış CD26 seviyeleri ve serumlarında azalmış sCD26 seviyeleri saptanmıştır ve bu mekanizma ile sCD26 seviyelerindeki azalma açıklanmaktadır.¹²² Psoriasisli hastaların lezyonel derilerinden alınan örneklerde immünohistokimyasal yöntemlerle keratinositlerde CD26 boyanmasının arttığı tespit edilmiştir.¹²³ Çalışmamızda psoriasisli hastalarda saptanan sCD26 seviyesindeki ve DPP IV aktivitesinde kontrol bireylerine göre hafif düşme CD26 sergileyen hücrelerin inflamasyon alanına göç etmesi ile açıklanabilir. CD26 düzeylerinde gözlenen azalmanın bir diğer mekanizması da kostimülasyonda önemli moleküllerden CD86'nın hücre yüzeyinde sergilenmesidir. CD86'nın makrofajlar üzerinde sergilenmesi ve T hücre aktivasyonu için CD26'nın hücre içerisine alınması gerekmektedir. Bu da serumda bulunan çözünür CD26'nın T hücre aktivasyonu sırasında düzeylerinin azalmasına sebep olabilmektedir.¹²⁴

Çalışmamızda sCD26 ve DPP IV'ün T hücrelerinin yüzeyinde ve dokuda gözlenen dağılımı değerlendirilmemiştir. CD26/DPP IV'ün psoriatik süreçteki önemini belirlemek için dokuda ve T hücrelerinin üzerinde CD26 sergilenmesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. sCD26'nın endositoz/egzositoz siklusuna girdiği bilinmektedir. sCD26 hücre içerisine alınmakta Golgi cisimciğinde değişik bölgelerinden glikolize olmaktadır ve T hücre aktivasyonu sırasında değişik formları hücre yüzeyinde sergilenmektedir.¹²⁵ Çalışmamızda sCD26 düzeyini belirlemek için gerekli monoklonal antikörlerin üretilebildiği CD26'nın en sık görülen formunun düzeyleri araştırılmıştır. sCD26'nın immünpresipitasyon yöntemiyle değişik formlarının belirlenmesi daha doğru bir sonuç sağlayabilir.

Çalışmamızda etanersept tedavisi kullanan grupta diğer grupların aksine DPP IV ve sCD26 düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın DPP IV sergilenmesini azalttığı tespit edilmiştir.¹²⁶ Bu nedenle anti TNF- α tedavisi altında DPP IV seviyelerinde artma gözlenmesi beklenmektedir. Bu bilgiyi destekler şekilde adalimumab ile romatoid artritli hastalarda yapılmış bir çalışmada tedavi sonrasında DPP IV değerlerinde artma olduğu tespit edilmiştir.¹²⁷ Çalışmamızda gözlenen farklılığın bir nedeninin etanerseptin reseptör yapısında olmasından ve reseptöre bağlı TNF- α 'nın DPP IV seviyelerini antikörlerle nötralizasyonundan farklı olarak azaltabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda anti-TNF- α reseptörlerinin CD26 sergilenmesi için kuvvetli bir uyarıcı olan IL-12'yi baskılamasının da düzeylerde gözlenen düşüklüğün bir sebebi olabileceği düşüncesindeyiz.¹²⁸ Etanersept tedavisi kullanan psoriazisli hastaların tedavi sonrasında T hücresi yüzey moleküllerinde gözlenen değişimleri inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Etanersept kullanımı ile hücre yüzeyindeki CD26 molekülünün sergilenmesinin azalmasına bağlı olarak sCD26 düzeylerinde azalma gözlenebiliyor olabilir. Bunun açıklanabilmesi ancak hücre yüzeyinde ve lezyonel deride CD26 sergilenmesinin araştırılmasıyla belirlenebilir. Ayrıca etanersept psoriazis etyopatogenez kaskatında 1. ve 2. T hücre aktivasyonu aşamasından çok reaktivasyon sonrasında sentezlenen ve salgılanan aşırı TNF- α 'nın üretimini durduğu için daha çok inflamasyonu durdurmaya yöneliktir. Bu durum anti TNF- α tedavisi sonrasında sCD26 düzeylerinde belirgin değişiklik olmayabileceğini düşündürmektedir. Direkt olarak T hücre aktivasyonunu engelleyen biyolojik tedavi

ajanlarının tedavide kullanıldığı bir araştırmanın daha bilgi verici olabileceğini düşünmekteyiz.

PASI değerleriyle ADA'ya benzer şekilde sCD26 ve DPP IV değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. sCD26 ve DPP IV değerlerinin kontrol grubundan da istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermemesi bu iki değişkenin hastalık aktivitesi takibinde kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Hastaların ADA ortalamalarında verilen tedavilerle azalma gözlenirken sCD26 ve DPP IV ortalamalarında artma gözlenmesi ve ortalamalar arasında korelasyon saptanmaması bu moleküllerin kana salgılanmasında farklı kontrol mekanizmalarının olduğunu akla getirmektedir. ADA ve CD26 ile DPP IV'ün birlikte serum konsantrasyonlarının değerlendirildiği çok fazla sayıda çalışma mevcut değildir. Depresyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların hem ADA hem de DPP IV seviyelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Ve bu sonuç depresyon hastalarında gözlenen immünsupresif duruma ikincil değişiklikler olarak yorumlanmıştır.¹¹⁷ Çalışmamıza benzer şekilde RA'li hasta grubunda yapılan bir çalışmada aktif RA'li hastalarda ADA enzim düzeylerinde artma gözlenirken DPP IV enzim düzeylerinde azalma gözlenmiş ve ADA ile DPP IV seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.¹⁰⁸ Benzer şekilde HIV'li hasta grubunda DPP IV düzeylerinde azalma saptanırken ADA düzeylerinde artma saptanmamıştır. İki enzim düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.¹²⁹ Bu bulgular ADA ve CD26/DPP IV'ün kana salgılanmasında farklı kontrol mekanizmalarının olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bizim hastalarımızın sonuçlarındaki farklılığın sebebi, psoriasisin T hücrelerinin gelişiminde aktif rol oynadığı inflamatuvar bir hastalık olması ve inflamatuvar hastalıkların da genellikle sCD26 ve DPP IV seviyelerinde azalmayla seyretmesi olabilir.

Sonuçlarımız ADA'nın psoriaziste T hücre aktivasyonunu gösterdiği ve hastalık şiddetinin göstergesi olarak kabul edilebileceği görüşünü desteklemektedir. Kontrol grubuyla psoriazisli hastalar arasında fark saptanmamasına karşın verilen tedavilerle düzeylerde gözlenen değişiklik sebebiyle sCD26 ve DPP IV'ün psoriatik sürecin gelişme basamaklarından birinde rolü olabileceğini ve bu açıdan daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda kontrol grubuyla tedavi öncesi psoriazisli hastalar arasında sadece ADA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.
- Tüm tedavi grupları bir arada değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ADA ortalamaları tedavi sonrasına göre anlamlı olarak daha yüksek iken CD26 ve DPP IV ortalamaları daha düşük olarak saptandı.
- Tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tedavi grupları arasında ADA düzeylerinin değişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. CD26 ve DPP IV düzeylerinin değişimi açısından etanersept kullanan grupta diğer grupların aksine tedavi sonrasında düşme gözlemlendi.
- ADA, CD26 ve DPP IV ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanamadı.
- Çalışmamızın sonuçları ADA'nın hastalık şiddetini ve T hücre aktivasyonunu gösteren bir değişken olarak kabul edilebileceği görüşünü desteklemektedir.
- CD26 ve DPP IV'ün patogeneizde rolü olup olmadığını belirlemek için serum düzeylerinin yanı sıra T hücrelerinin yüzeyinde ve dokuda CD26 sergilenmesinin değerlendirildiği daha ileri çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. Arch Dermatol Res 1983;275:181-9.
2. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. N Engl J Med 1979;301:555.
3. Gottlieb, S. L. et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. Nature Med 1995;1:442-7.
4. Abrams, J. R. et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyteassociated antigen 4 immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. J Exp Med 2000;192:681-94.
5. Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. Scand J Immunol 2001;54:249-64.
6. Tritsch GL, Minowada J. Differences in purine metabolizing enzyme activities in human leukemia T-cell, B-cell and null cell lines. J Natl Cancer Inst 1978;60:1301-4.
7. Aydemir EH: Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994;315-32.
8. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001;26:314-20.
9. van de Kerkhof PC: Psoriasis. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, et al. New York, Mosby 2003;125-49.
10. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th edition. New York, McGraw-Hill 2004;407-27.
11. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. Nat Rev Immunol 2005;5:699-711.
12. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007;445:866-73.

-
13. Skov L, Baadgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:56-61.
 14. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
 15. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003;295:55-9.
 16. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:470-8.
 17. Krueger, J. G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
 18. Boyman, O. et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med* 2004;199:731-6.
 19. Lew, W., Bowcock, A. M. & Krueger, J. G. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and 'Type 1' inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004;25:295-305.
 20. Nickoloff, B. J., Bonish, B., Huang, B. B. & Porcelli, S. A. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci* 2000;24:212-25.
 21. Sugiyama, H. et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
 22. Prinz, J. C. et al. T cell clones from psoriasis skin lesions can promote keratinocyte proliferation in vitro via secreted products. *Eur J Immunol* 1994;24: 593-8.
 23. Lee MR, Cooper J. Immunopathogenesis of psoriasis. *Aus J Dermatol* 2006;47:151-9.
 24. Trowsdale J, Campbell RD. Complexity in the major histocompatibility complex. *Eur J Immunogenet* 1992;19:45-55.
 25. Tivol EA, Boyd SD, McKeon S, Borriello F, Nickerson P, Strom TB, Sharpe AH. CTLA4Ig prevents lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction in CTLA-4 deficient mice. *J Immunol* 1997;158:5091-4.

-
26. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
 27. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. 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 T_C1 (cytotoxic T lymphocyte) and T_H1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-9.
 28. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th-1 subset. *J Invest Dermatol* 1994;102:145-9.
 29. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PGSL-1 expressed on skin homing T cells. *Nature* 1997;389:978-81.
 30. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
 31. Lowes, M. A. et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:19057-62.
 32. Larrengina, A. T. & Falo, L. D. Changing paradigms in cutaneous immunology: adapting with dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2005;124:1-12.
 33. Serbina, N. V., Salazar-Mather, T. P., Biron, C. A., Kuziel, W. A. & Pamer, E. G. TNF/iNOS producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection. *Immunity* 2003;19:59-70.
 34. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
 35. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:796-802.
 36. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
 37. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(S2):ii83-6.
 38. Hughes J, Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997;15:715-21.

-
39. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-502.
 40. Dovonex Cream [package insert]. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb; 2000.
 41. Chandraratna RA. Tazarotene: the first receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37 S:12-7.
 42. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatolog Treat* 2003;14:26-46.
 43. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:51-9.
 44. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:22-7.
 45. Lauharanta J. Photochemotherapy. *Clin Dermatol* 1997;15:769-80.
 46. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988;91:120-4.
 47. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7.
 48. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997;336:1041-5.
 49. Or A. Psoriasis Vulgaris tedavisinde PUVA metodu ile elde edilen ilk sonuçlar. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1982;267.
 50. Doğruöz K, Memişoğlu HR. PUVA. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu* 1985;68.
 51. Kölemen F. Psoriasis Vulgariste PUVA tedavisi. *Lepra Mecm* 1988;19:61-6.
 52. Kiremitçi Ü, Tüzün Y, Aydemir AY, Kotoğyan A. Psoriasis Vulgariste PUVA tedavisi. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1987;21:79-81.
 53. Soyluer Ü. PUVA. XI. Prof Dr Lütfü Tat Simpozyumu. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler*. Ankara, 5-8 Ekim 1993;147-57.

-
54. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) Phototherapy vs Oral 8-Methoxypsoralen Psoralen-UV-A for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis *Arch Dermatol* 2003;139:325-8.
 55. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kolemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol* 2006;45:245-50.
 56. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-22.
 57. Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol* 1998;67:647-50.
 58. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
 59. Roenigk H, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
 60. van Dooren-Greebe R, Kuijpers A, Buijs W, et al. The value of dynamic hepatic scintigraphy and serum aminoterminal propeptide of type III procollagen for early detection of methotrexate-induced hepatic damage in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1996;134:481-7.
 61. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004;150(S67):1-10.
 62. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, Johnston A, Katsambas A, Lison AE, Naeyaert JM, Nakagawa H, Paul C, Vanaclocha F. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(S 67):11-23.
 63. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorantes G, Atakan N, Reitamo S, Ohannesson A, Mork NJ, Clarke P, Pfister P, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-

year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.

64. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(S):25-8.

65. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.

66. da Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu YM, Hochman PS: Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD 16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2(+) cells. *J Immunol* 2002;168:4462-71.

67. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE: An International, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Intramuscular Alefacept in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:719-27.

68. D. Jullien, J.C. Prinz, R.G. Langley, I. Caro, W. Dummer, A. Joshi, R. Dedrick, P. Natta, T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with Efalizumab (Raptiva): mechanisms of action, *Dermatology* 2004;208:297-306.

69. K.B. Gordon, K.A. Papp, T.K. Hamilton, P.A. Walicke, W. Dummer, N. Li, B.W. Bresnahan, A. Menter, Efalizumab Study Group, Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial, *JAMA* 2003;290:3073–80.

70. Goffe B, Cather JC: Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:105-11.

71. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.

72. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, Chimenti S, Dauden E, de Rie M, Dubertret L, Giannetti A, Katsambas A, Kragballe K, Naeyaert JM, Ortonne JP, Peyri J, Prinz JC, Saurat JH, Strohal R, van de Kerkhof P, Sterry W; European Dermatology Expert Group. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European

dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:988-98.

73. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005;38:75-87.

74. Scallon BJ, Morre MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.

75. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.

76. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.

77. Bednarczyk JL, Carroll SM, Marin C, McIntyre BW. Triggering of the proteinase dipeptidyl peptidase IV (CD26) amplifies human T lymphocyte proliferation. *J Cell Biochem* 1991;46:206-18.

78. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol* 2003;82:53-73.

79. Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:209-94.

80. Proost P, Menten P, Struyf S, Schutyser E, De Meester I, Van Damme J. Cleavage by CD26/dipeptidyl peptidase IV converts the chemokine LD78 beta into a most efficient monocyte attractant and CCR1 agonist. *Blood* 2000;96:1674-80.

81. Hühn J, Ehrlich S, Fleischer B, von Bonin A. Molecular analysis of CD26-mediated signal transduction in T cells. *Immunol Lett* 2000;72:127-32.

82. Franco R, Valenzuela A, Lluís C, Blanco J. Enzymatic and extraenzymatic role of ecto-adenosine deaminase in lymphocytes. *Immunol Rev* 1998;161:27-42.

83. Dong RP, Tachibana K, Hegen M et al. Determination of adenosine deaminase binding domain on CD26 and its immunoregulatory effect on T cell activation. *J Immunol* 1997;159:6070-6.

-
84. Iwaki-Egawa S, Watanabe Y, Kikuya Y, Fujimoto Y. Dipeptidyl peptidase IV from human serum: purification, characterization, and N-terminal amino acid sequence. *J Biochem* 1998;124:428-33.
 85. Tanaka T, Duke-Cohan JS, Kameoka J et al. Enhancement of antigen-induced T-cell proliferation by soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:3082-6.
 86. Abbott CA, Gorrell MD, Kobayashi Y et al. Increased serum levels of dipeptidyl peptidase IV (CD26) in rats undergoing liver regeneration. *Int Hepatol Commun* 1995;4:165-74.
 87. Oravecz T, Pall M, Roderiquez G et al. Regulation of the receptor specificity and function of the chemokine RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and activated) by dipeptidyl peptidase IV (CD26)-mediated cleavage. *J Exp Med* 1997;186:1865-72.
 88. Bükülmez G, Akan T, Ciliv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis: a prospective case-control study. *Eur J Dermatol* 2000;10:274–6.
 89. Erbagci Z, Erbagci AB, Koyluoglu O, Tuncel AA. Serum adenosine deaminase activity in monitoring disease activity and response to therapy in severe psoriasis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2006;49:101-4.
 90. Bock O, Kreiselmeier I, Mrowietz U. Expression of dipeptidyl-peptidase IV (CD26) on CD8+ T cells is significantly decreased in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001;10:414-9.
 91. Giusti G, Galanti B. Colorimetric method. In: *Methods of Enzymatic Analysis* (Bergmeyer HU, ed.). Weinheim: Verlag Chemie 1984:315-23.
 92. Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakibara, S., Nakagawa, Y. and Takemoto, T. New chromogenic substrates for X-Pro dipeptidyl aminopeptidase. *Analyt Biochem* 1976;74:466-76.
 93. Shibagaki T, Hasegawa Y, Saito H, Yamori S, Shimokata K. Adenosine deaminase isozymes in tuberculous pleural effusion. *J Lab Clin Med* 1996;127:348-52.
 94. Albera C, Mabritto i, Ghio P, Solidoro P, Marchetti L, Pozzi E. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis* 1993;10:18-25.

-
95. Calis M, Ates F, Yazici C, Kose K, Kirnap M, Demir M, Borlu M, Evereklioglu C. Adenosine deaminase enzyme levels, their relation with disease activity, and the effect of colchicine on adenosine deaminase levels in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2005;25:452-6.
 96. Sasaki T, Nakajima H. Serum adenosine deaminase activity in systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:411-4.
 97. Meunier P, Filipe P, Emerit i, Freitas J, Guerra Rodrigo F, Manso C. Adenosine deaminase in progressive systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1995;75:297-9.
 98. Koizumi H, Iizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Adenosine deaminase in human epidermis from healthy and psoriatic subjects. *Arch Dermatol Res* 1983;275:340-4.
 99. Tikhonov YuV, Markusheva LI, Toguzov RT. Metabolism of purine compounds in psoriasis. *Klin Lab Diag.* 1998;3:3-6.
 100. Woorhees JJ. Commentary: cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis. *Arch Dermatol* 1982;118:869-74.
 101. Ruers TJ, Buurman WA, van der Linden CJ. 2'Deoxycoformycin and deoxyadenosine affect IL 2 production and IL 2 receptor expression of human T cells. *J Immunol* 1987;138:116-22.
 102. Koizumi H, Ohkawara A. Adenosine deaminase activity in sera of patients with psoriasis, mycosis fungoides and adult T cell leukemia. *Acta Derm Venereol* 1992;72:410-12.
 103. Iizuka H, Koizumi H, Kimura T, Miura Y. Adenosine deaminase activity in peripheral lymphocytes of psoriasis and Sézary's syndrome. *J Dermatol* 1980;7: 165-9.
 104. Vlcek F, Mikulikova D. The effect of methotrexate on activity of T-lymphocyte marker enzymes in patients with psoriasis vulgaris. *Bratisl Lek Listy* 1995;96:137-40.
 105. Köse K, Utaş S, Yazici C, Akdas A, Keleştimur F. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;144:1121-6.
 106. Lun SW, Wong CK, Ko FW, Hui DS, Lam CW. Increased expression of plasma and CD4+ T lymphocyte costimulatory molecule CD26 in adult patients with allergic asthma. *J Clin Immunol* 2007;27:430-7.

-
107. Cuchacovich M, Gatica H, Pizzo SV, Gonzalez-Gronow M. Characterization of human serum dipeptidyl peptidase IV CD26 and analysis of its autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:673-80.
108. Cordero OJ, Salgado FJ, Mera-Varela A, Nogueira M: Serum interleukin-12, interleukin-15, soluble CD26, and adenosine deaminase in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;21:69-74.
109. Stancikova M, Lojda Z, Lukac J, Ruzickova M. Dipeptidyl peptidase IV in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:381-5.
110. Kobayashi H, Hosono O, Mimori T, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, Morimoto C. Reduction of serum soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV enzyme activity and its correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1858-66.
111. Schonermarck U, Csernok E, Trabandt A, Hansen H, Gross WL. Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:457-63.
112. Hildebrandt M, Rose M, Ruter J, Salama A, Monnikes H, Klapp BF. Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1067-72.
113. Bank U, Heimburg A, Helmuth M, Stefin S, Lendeckel U, Reinhold D, Faust J, Fuchs P, Sens B, Neubert K, Tager M, Ansorge S. Triggering endogenous immunosuppressive mechanisms by combined targeting of Dipeptidyl peptidase IV (DPIV/CD26) and Aminopeptidase N (APN/ CD13)--a novel approach for the treatment of inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol* 2006;20;6:1925-34.
114. Fukasawa K, Harada M, Komatsu M, Yamaoka M, Urade M, Shirasuna K, Miyazaki T. Serum dipeptidyl peptidase (DPP) IV activities in oral cancer patients. *Int J Oral Surg* 1982;11:246-50.
115. Uematsu T, Tanaka H, Yamaoka M, Furusawa K. Effects of oral squamous cell carcinoma-derived TGF-beta1 on CD26/DPPIV expression in T cells. *Anticancer Res* 2004;24:619-24.
116. Maes M, De Meester I, Verkerk R, De Medts P, Wauters A, Vanhoof G, Vandoolaeghe E, Neels H, Scharpe S. Lower serum dipeptidyl peptidase IV activity

in treatment resistant major depression: relationships with immune-inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:65-78.

117. Elgun S, Keskiner A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity. Decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:823-32.

118. McKillop AM, Duffy NA, Lindsay JR, O'harte FP, Bell PM, Flatt PR. Decreased dipeptidyl peptidase-IV activity and glucagon-like peptide-1(7-36)amide degradation in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;11:1-10.

119. Combettes M, Kargar C. Newly Approved and Promising Antidiabetic Agents. *Therapie* 2007;62:293-310.

120. Jones D, Dang NH, Duvic M, Washington LT, Huh YO. Absence of CD26 expression is a useful marker for diagnosis of T-cell lymphoma in peripheral blood. *Am J Clin Pathol* 2001;115:885-92.

121. Ikushima H, Munakata Y, Ishii T, et al. Internalization of CD26 by mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor contributes to T cell activation. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:8439-44.

122. Mizokami A, Eguchi K, Kawakami A, et al. Increased population of high fluorescence 1F7 (CD26) antigen on T cells in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:2022-6.

123. Novelli M, Savoia P, Fierro MT, Verrone A, Quaglino P, Bernengo MG. Keratinocytes express dipeptidyl-peptidase IV (CD26) in benign and malignant skin diseases. *Br J Dermatol* 1996;134:1052-6.

124. Ohnuma K, Munakata Y, Ishii T, et al. Soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV induces T cell proliferation through CD86 up-regulation on APCs. *J Immunol* 2001;167:6745-55.

125. Kahne T, Kroning H, Thiel U, Ulmer A J, Flad H D, Ansorge S. Alterations in structure and cellular localization of molecular forms of DP IV/CD26 during T cell activation. *Cell Immunol* 1996;170:63-70.

126. Salgado FJ, Vela E, Martin M, Franco R, Nogueira M, Cordero OJ. Mechanisms of CD26/dipeptidylpeptidase IV cytokine-dependent regulation on human activated lymphocytes. *Cytokine* 2000;12:1136-41.

127. Mavropoulos JC, Cuchacovich M, Llanos C, Aguillón JC, Gatica H, Pizzo SV,

Gonzalez-Gronow M. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy augments dipeptidyl peptidase IV activity and decreases autoantibodies to GRP78/BIP and phosphoglucose isomerase in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2116-24.

128. Becher B, Blain M, Giacomini PS, Antel JP. Inhibition of Th1 polarization by soluble TNF receptor is dependent on antigen-presenting cell-derived IL-12. *J Immunol* 1999;162:684-8.

129. Hosono O, Homma T, Kobayashi H, Munakata Y, Nojima Y, Iwamoto A, Morimoto C. Decreased dipeptidyl peptidase IV enzyme activity of plasma soluble CD26 and its inverse correlation with HIV-1 RNA in HIV-1 infected individuals. *Clin Immunol* 1999;91:283-95.