

Psoriasis Etyolojisi

Doç. Dr. Ümit Türsen

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Psoriasis dünya popülasyonunun %2-4' ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık epidermal hiperproliferasyon ve inflamasyon ile karakterizedir. Psoriasis genetik olarak inflamasyonda disregülasyonun programlı olduğu, immun sistemde birçok komponenti tutan bir hastalıktır. Doğal ve kazanılmış immun sistemde patolojik birliktelik, sitokin, kemokin ve büyüme faktörü üretimiyle psoriatik plaktaki inflamasyona yol açar. Doğal immunitedeki agrevasyon NK T hücreleri, dendritik hücre, nötrofil ve keratinositlerin aktivasyonu ile tercihli tip 1 T hücreleri, ihtimali olarak antijen bağımsız yolla aktive eder. Psoriasis lezyonlarındaki kronik inflamasyon downregülasyon sürecindeki yetersizlik, ve/veya doğal immuniteyi aktive eden persistan bir tetikleyiciyi düşündürür.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, sitokin üretimi, NK T hücreleri, T hücre aktivasyonu, immunité

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder affecting 2-4% of the world's population. The disease is characterized by epidermal hyperproliferation and inflammation. Psoriasis is considered to be a genetically programmed disease of dysregulated inflammation, which is driven and maintained by multiple components of the immune system. The pathologic collaboration between innate immunity and acquired immunity results in the production of cytokines, chemokines, and growth factors that contribute to the inflammatory infiltrate seen in psoriatic plaques. The aggravated state of innate immunity is represented by the activity of natural killer T cells, dendritic cells, neutrophils and keratinocytes, leading to the recruitment and activation of preferentially type 1 T cells, possibly in an antigen-independent way. The chronic inflammation of psoriasis lesions suggests that this might be due to a deficiency in downregulation processed and/or the persistence of an unknown trigger resulting in an exaggerated innate immune response.

Key words: Psoriasis, cytokine production, NK T cells, T-cell activation, immunity

Psoriasis dünya popülasyonunun %2-3' ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hipokrat (460-377 MÖ), psora terimini kaşıntı anlamında kullanmıştır. Hastalık epidermal hiperproliferasyon ve inflamasyon ile karakterizedir. Ekvator bölgesinde düşük insidansla iken kutuplara doğru insidansı artar. Kadın ve erkekler eşit etkilenir^{1,3}.

Mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler genetik predispoze bireylerde psoriasis gelişimini tetikleyerek başlangıç epizodu oluşturabilir. Bu tetikleyiciler psoriasis kötüleştirilebilir veya şiddetli relapsa neden olabilir⁽²⁾.

İlaçlar

β-bloker, ACE inhibitörleri, antimalaryaller, ve lityum gibi medikasyonlar psoriasis başlatır veya tekrarlatılabilir (2).

İnfeksiyöz Etyoloji

İnfeksiyöz etyolojinin rolü bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlarla ilişkili vakaların bildirilmesiyle düşünülmüştür. α-β-hemolitik Streptokoklar: Birçok çevresel faktör suçlanmasına karşın psoriasisde β-hemolitik streptokoklar kesin tanımlanmış olan, özellikle Cw*0602 aleli taşıyanlarda akut psoriasis tetikleyicilerindedir. Streptokokal süperantijenlerin CLA + T hücre ekspresyonunu indüklediği ve böylece T hücrelerin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Streptokokların geleneksel olarak ekstraselüler patojen düşünülmesine karşın skuamöz epitel ve makrofajlar gibi ökoryatik hücrelere penetre olabildiği gösterilmiş olup bu da persistan

Travma

Dermatoz 2010 ; 1(2) : 43-60.



Help your patient turn back time

www.alesta-md.com

Yüksek çapraz bağlı hyaluronik asit ve özgün "core-in-shell" yapısı ile yeni teknoloji dolgu uygulaması



streptokok taşıyıcılığı infeksiyon ve rekürren infeksiyonla ilişkilidir. Psoriatik deriden izole edilen CD4 ve CD8+ hücrelerin streptokokal antijenlere yanıt verebildiği gösterilmiştir. Tonsillektomiden sonra psoriasis remisyonu da bildirilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofaj, langerhans hücreleri (LC), keratinosit aktivasyonu ve etkileşimini tutan kompleks kaskad tetikler(1,4).

b-HIV infeksiyonu

Psoriasis tetikleyen önemli tetikleyici faktör olup insidansı oldukça değişkendir. Psoriasisform dermatit HIV infeksiyonunun ilk klinik belirtisi olabilir. Kronik psoriasisde CD8+ T hücrelerin önemiyle, HIV ile infekte bireylerde azalan CD4+ T hücreler yüzünden prognoz kötü olup, antiretroviral tedaviyle düzelebilir. Regülatuar CD4+CD25+ T hücreler memory CD8+ T hücre cevabını kısıtlar ve, CD4+CD25+ regülatuar T hücrelerin azalması CD8+ T hücre popülasyonunda en az 10 kat artış yapabileceği gösterilmiş olup, HIV infekte bireylerde CD8+ T hücre aktivitesinde artış gösterilmiştir. Bundan dolayı, HIV (+) psoriasis hastalarında aktivasyon, en azından kısmen regülatuar CD4+ T hücre azalması ve sonradan CD8+ T hücre aktivitesinde artış ile ilişkilidir(1).

c-HPV

Psoriatik deri örneklerinde %89-90 HPV DNA' ları bulunmuştur. Bu virus ailesi nonlitik siklusla keratinositlere girip E6 ve 7 gibi proteinlerle keratinosit proliferasyonunu indükleyebilir. HPV' nin fazla sıklıkta rastlanması, patogeneze oldukça önemli rolünü gösterebilir(1,2). d-Malassesia, türlerinin psoriasisde rolü hala tespit edilememesine karşın, bazı çalışmalar bu lipofilik mayaların psoriasisde deri lezyonu gelişimiyle ilişkisini göstermiştir. Vakaların çoğunda mayalar saçlı deri tutulumuyla ilişkilidir. Saçlı deri psoriasisinin ketokonazole yanıt vermesi, saçlı deri psoriasisinde m. ovalis (m. restrictayla ilişkili) varlığı bunu düşündürmektedir. Son zamanlarda da malessezia türlerinin glans psoriasisıyla ilişkisi bildirilmiştir. Bu bireylerin Malessezia türleri ve bunlardan derive proteinlere immunolojik yanıtı olabileceği gösterilmiştir. Gupta ve ark, tüm hastalarda 6 malessezia türü izole ederken, psoriasislilerde en sık m. globosa bulmuştur. Bu tür aynı zamanda saçlı deri, alın, gövdeden izole edilmiştir. Bununla birlikte son çalışmada malessezia türlerinin psoriatik ve normal deri dağılım farklılığı olup, saçlı deri tutulumunda psoriasisde arttığı gösterilmiş olup, M globosa en baskın tür olarak gözlenmiştir(5).

Alkol

Psoriatiklerin yüksek insidanda karaciğer biyopsisi anormalliklerinin gözlenmesi alkol kullanımına dikkati çekmiştir. Alkolik sirozlarda psoriasis sık iken, diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir. Psoriasis prevalansı alkolizm tedavisi alanlarda 3 kat daha sıktır. Psoriasis alkolizmden çok alkol kullanımı ile daha sık ilişkilidir.

Hem erkek hem de kadın psoriatiklerde alkol kullanımı kontrollerden daha sıktır. Bu risk erkeklerde daha fazla bulunmuştur. İçki içmek önceden var olan hastalığı tetikleyebilir. Ağır içiciler daha şiddetli, daha yaygın ve daha inflame hastalık geçirirler. Devamlı içme, tedavi direnci ve hasta uyumsuzluğu ile hasta morbiditesine daha çok neden olur. Tersine, içmeme remisyona yol açar. Alkolizm ve psoriasis arası önerilen mekanizmalar hücrel immunitiyi baskılaması, mitojen uyarılmış lenfosit proliferasyonunu artırma, proinflamatuvar sitokinleri arttırmadır(6).

Sigara

En belirgin ilişki palmoplantar püstülosisde kurulmuştur. Bu kadar yakın ilişkide olmamasına karşın, sigara içme ve psoriasis arası ilişki saptanmıştır. Kontrollere göre psoriatikler 2 kat daha fazla sigara içer. Sigara içme ve psoriasis şiddeti arası ilişki olmamasına karşın, püstül varlığında akral hastalıkla ilişki kurulmuştur. Sigara içmek psoriasis değişik mekanizmalarla etkileyebilir. Psoriasis inflamatuvar infiltratında baskın hücre olan PNL' ler morfolojik ve fonksiyonel olarak sigara ile değişebilir. Keratinositler nikotik kolinerjik reseptörlere sahip olup kalsiyum girişi, ve hücre farklılaşmasını hızlandırabilir. Sigara oksidatif hasara yol açar. Sigara içmek, antioksidan meyve ve sebze alımıyla ters korele olup, psoriatiklerde de beslenme bu şekildedir. Psoriatiklerde antioksidan seviyeleri düşüktür ve sigara oksidatif hasarı değiştirebilir(16).

Diyet:

Enerji Alımı ve Gıda Seçimi

Açlık ve düşük enerjili diyet alımı, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların semptomlarını azaltır. Psoriasis şiddeti ve sıklığının yoğun gıda alımı periyotlarında arttığı bildirilmiştir. Bu yüzden düşük kalori diyetleri hastalığı düzeltebilir. Farelerde 4 hafta kalori kısıtlaması (enerji alımının %33 azaltılması), epidermal hücre proliferasyon oranını %45 azaltır. Yazarlar düşük enerjili diyetin orta derece nonpüstüler psoriasis önleme ve tedavisinde önerilebileceği sonucuna varmışlardır. Açlıkta psoriasisde düzelleme gözlenirken, vejeteryan diyetle persistan hal görülmüştür. Değişik mekanizmalar tartışılmıştır;

1. En önemli neden, belki de araşidonik asit (AA) alımının eksikliğine bağlı, LTB4 üretiminin azalmasıdır.
2. Açlık boyunca, CD4+ T hücre aktivasyonu azalır, IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinler artar.
3. Diğer bir neden, kalorik kısıtlamaya bağlı, psoriasisle ilişkili olduğu düşünülen oksidatif stresin azalması olabilir.
4. Vejeteryan diyeti, AA alımını kısıtladığı için faydalı olabilir.
5. Psoriasisle vücut kitle indeksi korele olduğundan, kilo vermek obez hastalarda önerilmektedir⁷.

Poliansatüre Asitler

AA gibi n-6 poliansatüre yağ asitleri IL-1 üretimini ve sitokinlere doku yanıtını artırırken, eicosapentaenoic asit (EPA) ve docosahexaenoic acid (DHA) gibi n-3 poliansatüre yağ asitleri ters etkide bulunur. Altındaki hücrel mekanizmalar, farklı yağ asitlerinin baskınlığı, membran fosfolipidleri kompozisyonu modifikasyonu, membran akışkanlığı değişikliği, sitokin reseptör bağlanması ve G protein aktivasyon değişikliğiyle sonuçlanır. Bazı çalışmalarda n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin balık yağıyla beslenmeyle psoriasisde antiinflamatuvar etki gözlenmiştir. Uskumru, sardalya, somon, ringa gibi yağlı balıkların n-3 yağ asitlerinden zengin olup psoriasis tedavisinde kullanışlı olabileceği belirtilmiştir. Oral destek tedavisinin etkisi çoğunlukla n-3 yağ asitlerin (-) olmasına karşın, parenteral uygulama akut inflamatuvar durumlarda yüz güldürücü olmuştur(7).

Gluten

Toksik bileşikler olan prolaminlerden gluten buğday, sekalinler çavdar, hordeinler ise arpada bulunur. Gluten sensitif enteropati, minimal veya hiç belirtiyeye yol açmadan, psoriasis ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Psoriasis ve çölyak hastalığı olanlarda glutensiz diyetle psoriasis semptomlarının düzelmesi bu ilişkiyi düşündürmüştür. Diğer yandan glutensiz diyet IgA ve/veya IgG antigliadin antikoru (AGA) olmayan hastalarda dahi psoriasis şiddetini düzeltebilir. AGA psoriasislilerde, normalden daha sık bulunur. AGA' lu 30 hastada glutensiz diyetle ortalama PASI'da belirgin azalma gözlenmiştir. AGA (-) hastalarda ise gözlenmemiştir. Latent gluten sensitif hastalarda normal histolojiye rağmen, barsak permeabilitesi artar. Artmış barsak permeabilitesi mikroorganizma pasajına izin verip, süperantijen rolünde psoriasis predispoze kişilerde aktivasyona yol açabilir ve bu tablo glutensiz diyetle düzelebilir. Psoriasisde baskın Th1 hücreler temelde IFN-γ ve IL-2 üretir. Çölyak hastaları T hücreleri in vitro gluten verilmesine yanıt olarak benzer sitokin paterni salgılar(7).

Oksidatif stres ve antioksidanlar

Oksidatif stres ve artmış serbest radikal oluşumu psoriasis deri inflamasyonuyla ilişkili bulunmuştur. Süperoksit anyonu salınımı psoriatik dermal fibroblastlarda artmış olup, psoriasisde inflamatuvar mekanizmalarında merkezi rol alabileceği düşünülmüştür. Psoriasisli hastalar bazı oksidatif stres markırları, bozulmuş antioksidan evre gözlenmiştir. MDA (malondialdehid), lipid peroksidasyon belirteci olup plazma ve kırmızı küre konsantrasyonları artar. Buna karşın, β-karoten, α-tokoferol ve selenyum gibi antioksidan konsantrasyonları azalır. Katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktiviteleri de azalmış olarak bulunmuştur. Balık yağı eklenmesi, eritrosit membran lipid paterni değişikliği, ve aynı zamanda psoriasisli hastalarda MDA azalmasına yol açarak, oksidatif stresi azaltabilir. Psoriasis riski havuç, domates, ve taze meyve gibi β-karoten içeren gıda ve yeşil sebze

alımıyla ters ilişkilidir. Sebze ve meyve alımı karotenoid, flavonoid ve vitamin C gibi değişik antioksidan içeriklerinden dolayı psoriasisde faydalı olabilir. Yeterli antioksidan durumu (vitamin C, E, selenyum ve β-karoten) oksidatif stres imbalansını önleyip psoriasisde antioksidan savunmaya yardımcı olabilir(7).

Vitamin D ve analogları

Vitamin D prohormon olarak deride 7-dehidrokolesterolden UVB ışınıyla elde edilir.1,25 (OH)2D3' ün hedeflerinden biri derideki vitamin D reseptörü (VDR) olan keratinositlerdir. İnsan kültüre keratinositleri kalsitriole maruz kalınca büyüme ve matürasyon hızları inhibe olur. VDR vasıtasıyla hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkilerinden dolayı 1,25 (OH)2D3 psoriasisde kullanılmaya başlanmıştır. Kalsitriol ve analogları antiproliferatif ve prodiferatif gibi immunregülatuar aktiviteleri olup, VDR ligandıyla direkt T hücre aktivasyonu ve fenotipini, antijen sunucu hücre (APC) ve dendritik hücre (DC) fonksiyonunu etkiler. Avrupa'da yetersiz vitamin D durumu yüksek olup, oral vitamin D eklenmesi psoriasisli hastalarda düşünülebilir(7).

Vitamin B12

Vitamin B12 psoriasisde nükleik asit sentezindeki rolüyle önemlidir. İn vitro çalışmalarda vitamin B12 nin T lenfosit ve sitokinler üzerine immunmodülatör etkileri gösterilmiştir. Parenteral vitamin B12 verilmesinin yararlı etkisi 1950' llerde gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır. Topikal vitamin B12 nin plak psoriasisde etkinliği, avokado yağı içeren vitamin B12 ile kalsipotriol tedavisiyle karşılaştırılmış. Sekiz haftalık tedavide kalsipotriol daha üstün bulunmuştur(7).

Psoriasisde Patogenez Modeller

Son 25 yılda psoriasis patogenezinin anlaşılmasında belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Psoriasis baskın olarak epidermal hiperproliferasyon, epidermal turnover zamanının azalması (hızlanmış hücre kinetiği), anormal terminal farklılaşma ve epidermis bariyer fonksiyonunda bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu epidermal hastalık olma görüşüyle metotreksat ve arsenik gibi antimetabolitler kullanılmıştır. Erken dönemlerde anormal epidermal diferansiyasyonla seyreden de novo keratinosit hiperproliferasyonunun primer neden olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte şimdi keratinositlerin fokal deri bölgelerinde primer T lenfositleri başta olmak üzere immun sistem aktivasyonu uyarılıp proliferasyon olduğu düşünülmektedir. Çoğu otör insanlarda görülen T hücre bağımlı inflamatuvar hastalık olarak psoriasisde bakılmaktadır. Psoriasis şimdi immun-bağımlı, organ spesifik (deri veya eklem) inflamatuvar hastalık olup, intralezyonel T lenfositlerin bazal kök keratinositlerini tetikleyip proliferasyona ve hastalık sürecine yol açtığı düşünülmektedir. Psoriasisde tam belirlenmiş pemfigus gibi otoantijenlerin ve efektör moleküllerin (otoantikör,

kompleman) tespit edildiği, lezyon oluşumu (akantoliz) mekanizmasının invitro ve invivo model sistemlerinde gösterildiği bir otoimmün hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. Akut guttat psoriasis sıklıkla streptokokal boğaz infeksiyonuna karşı oluşan anormal immün yanıtı yansıtır kendi kendini sınırlar. Kronik plak psoriasis, bununla birlikte, HLA-ilişkili inflamatuvar süreçte aktive olan kronik otoimmün karakterize davranış gösterir. Diğer otoimmün hastalıkların tersine kesin bazı klas 2 HLA alelleri ile ilişkili olup, HLA-C aleliyle güçlü ilişkisi vardır. Psoriatik hastaların %60' ından fazlası HLA-Cw6 aleli taşıması ve oligoklonal CD8+ T hücrelerin lezyonel epidermiste varlığı, otoantijenle tetiklenen patojenik süreci düşündürülebilir ve bu aleli taşıyan hastalar HLA-Cw6 ile sunulabilir. Stabil lezyonlarda CD4+ T hücreler oligoklonal olabilir, kronik psoriasisın antijen bağımlı bir hastalık hipotezini destekleyebilir. Şu anki mevcut bilgiler ışığında, en iyi olarak psoriasisın inflamasyon disregülasyonu genetik programlı, çevresel uyarılarla (infeksiyon, medikasyon, antijenik uyarı, fiziksel ve/veya emosyonel stres) tetiklenen bir hastalık olarak düşünülebilir. Bundan dolayı, epidermal hiperproliferasyon ve terminal farklılaşma dokuda temel anormallik olmasına karşın, hem doğal (sitokin, kemokin, LC gibi APC, nötrofil, NK-T hücreler) hem de adaptif immünite (matür, deride lokalize periferik CD4 ve CD8+ T lenfositler) efektör mekanizmalarının kronik kutanöz patolojik süreçte rol almasının artmış kanıtları vardır(1,8,9).

Histopatolojisi

Klinik özellikleriyle ilişkili olarak yüzeysel kan damarlarında büyüme, genişleme ve epidermal hiperplazi olur. Epidermal büyüme psoriasiform hiperplazi karakterinde olup, elonge reteler, kalınlaşma (akantoz) olur. Psoriatik epidermiste, keratinosit proliferasyonu, ve matürasyonu hızlı olduğundan dolayı granüler keratinositler ve skuamöz keratinositler oluşmaz. Bundan dolayı skuamöz keratinositlerde aberran kalan intakt nükleus (parakeratoz) ve normalde keratinosit adezyonu çimentosu olan ekstraselüler lipidlerde az miktarda salgılanma görülür. Zayıf stratum korneum yapışıklığı, psoriatik skuamlara yol açar. Psoriasis interfolliküler epidermis hastalığı olup, folliküler epitel ve normal saç büyüme siklusunu etkilemez. Nadiren ufak, az sayıda püstüller çok inflame plaklarda mikroskopik bulgu olarak lökosit infiltrasyonu şeklinde görülür. Papiller dermiste mononükleer lökositler, stratum corneumda ise polimorfo nükleer lökositler (PNL) psoriasis histopatolojisini tamamlar(9,10).

Keratinosit Proliferasyonu

Psoriasisde artmış keratinosit proliferasyonu bulguları, en azından kısmen azalmış hücre siklus zamanıyla oluştuğu düşünülmüştür. Bazal tabakadan granüler tabakaya normal transit süresi 13 gün iken psoriasisde 1-3 güne iner. Normal deride proliferatif/nonprolifere keratinosit oranı %60 iken, psoriasisde hemen hemen %100 olup ortalama hücre siklus zamanı 311' den 36 saate düşer. Keratinosit

hiperproliferasyonu bazal hücre kompartmanında sınırlı olmayıp suprabazal keratinositleri de tutar. Tip 1 keratinler olan K16, 17 gibi keratinler de tespit edilip K17 haricinde normal deride eksprese edilmeyen, sadece düşük oranda kıl follikülünde bulunan keratinler de eksprese edilir(1).

Keratinosit hiperplazisinde önerilen bir mekanizma yara onarım fenomeni olup epidermise T hücrelerin girişini interselüler bozukluğun tetiklediğidir. Keratinositler üzerindeki EGF, ILGF ve KGF gibi mitojenik sitokin ve reseptörler rejeneratif hiperplazide suçlanmakta ve bu yara onarım yanıtının uyarıcı bir kısmı olarak görülmektedir(9).

Kesme veya abrazyon gibi hafif deri travmaları psoriasis tetikleyip epidermal matürasyon yolunu değiştirir. Keratinositlerde bu tehlikeli sinyalin oluşumu tam olarak açık değildir. İstirahatteki dendritik hücreleri aktive eden moleküler bazı değişikliklerle sinyal no 1 denilen T hücrelere antijenik uyarı gönderir. Bunlar; 1) Derini bariyer fonksiyonunun bozulması IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin hızlı üretimi ve salınımına yol açar. 2) Deri florandaki bakteriyel ürünler epidermis ve dermiste HLA-DR gibi MHC klas 2 molekülleri eksprese eder ve devamlı DC' ler bunlara maruz kalır 3) Süperantijenler 4) Epidermal keratinositlerden HSP' leri salınıp dendritik hücreler tarafından eksprese edilen CD91' e bağlanabilir 5) Keratinosit ve dendritik APC' ler CD1d' ye bağlanan glikolipidlere bağlanabilir. 6) Dendritik APC' lerin üzerindeki TLR'lerin spesifiye edilmeyen moleküler belirleyicilere bağlanması suçlanmaktadır(3).

Keratinosit Apoptosisi

Psoriatik derideki keratinositler normal derideki keratinositlere oranla apoptosise daha dirençli olup, bu etki psoriatik deride bulunan IFN- γ ve IL-5 gibi bazı sitokinlere bağlı oluşabilir. IFN- γ ' nın keratinosit apoptosisini inhibe eden Bcl-x proteinini arttırdığı gösterilmiştir. Üstelik epidermiste soluble veya yüzeysel salınan HLA-G'nin apoptosise önlemede rolü olabilir. UVB' ye bağlı apoptosise, T hücrelerin keratinositlerden yaklaşık 10 kat daha fazla hassas olduğu gösterilmiştir. UVB tedavisiyle uzamış remisyon, psoriasis spesifik epidermal CD8+ T hücrelerin apoptosisini yansıtabilir. UVB ışını aynı zamanda epidermal dendritik hücrelerinde de apoptosise indükler(1).

Geleneksel Konseptler;

Hücre proliferasyon artışını açıklayan birçok farklı teoriler ortaya atılmıştır;

1. Siklik nükleotidler: Yüksek seviyelerde cAMP (adenozin 3c, 5c-siklik monofosfat), G1 fazında hücreleri bloke eder. cAMP' de herhangi bir artış veya cGMP' de azalma (siklik guanozin 3c, 5c monofosfat) proliferatif hücre sayısını artırır.
2. Araşidonik asit metabolizması: Araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yoluna kayması ve 12-hidroksi eikosa tetraonik asit ve lökotrien (LT)-B4 ve prostoglandin (PG) salınımının artışı hücre bölünmesini

uyarır.

3. Poliaminler: Putresin, spermidin, ve spermin düzeyleri artar. Bu poliaminler hücre proliferasyonunda önemlidir. Ornitin dekarboksilaz, hız sınırlayıcı enzim olup hiperplazinin erken evrelerinde artar.

4. Proteaz-antiproteaz sistemi: Plazminojen aktivatörü (α -antitripsin) ve katepsin 1' in epidermal proliferasyon ve diferansiyasyonda önemli rolü vardır. Proteaz aktivitesi psoriasisde artar. Hücre yüzey proteazları lokal seviyelerde aktive olabilir(9).

Psoriasis Genetiği

Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerle etkileşen poligenik bir hastalıktır. Genetik faktörlerin klinik belirtilere, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olabilir. Hipotez olarak, genetik değişiklikler immün hücre ve keratinositleri aktive eden uyarı vererek (PSORS2) ve/veya primer antijen prezentasyonunu etkileyerek (HLA-Cw6 lokusuyla ilişkili PSORS1) gelişimine yol açabilir. Psoriasis genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Multiple genler tutulup çevresel faktörlerle etkileşimi hastalık oluşumunda suçlanmaktadır. Genetik çatı temelinde hastalığın şiddet ve lokalizasyonu (tırnak, eklem, palmoplantar) gibi belirtileri bireyler ve populasyonlar arası değişmektedir. Populasyon ve ikiz çalışmaları, psoriasisin büyük oranda ailesel geçiş ihtimalini düşündürmektedir. Bazı geniş kapsamlı çalışmalarda ebeveynlerden geçişte özellikle babada hastalık varsa hastalığın daha belirgin çocuğa geçebileceği bulunmuştur(1,9).

İkiz Çalışmaları

Genetik hastalık olabileceği kanıtlarından biri monozigotik ve dizigotik ikizlerde hastalık konkordans artışıdır. Monozigotik ikizlerde psoriasis riski, dizigotlardan 3 kat daha fazla artar. Bununla birlikte psoriasis konkordansı monozigot ikizlerde hiçbir zaman %100 olmayıp, %35 kadar düşük oranda da olabilir. Bu bilgiler çevresel faktörlerin önemli rolü olabileceğini gösterir(11).

Populasyon Çalışmaları

Üç büyük populasyon çalışmasında, Faroe Adaları, İsveç, ve Almanya'da psoriasisin akrabalarda, genel populasyondan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Psoriasis kalıtımı %60-90 arasında değişebilir(11).

Kalıtım Paterni

Herkes tarafından kabul edilen psoriasis multifaktöryel bir kalıtım paternine sahiptir. Bununla birlikte nadiren OD veya OR kalıtım paternleri de gösterilmiştir. Swanbeck ve ark, jenerasyonlar boyunca dominant kalıtımı 1. derece akrabalarda tespit etmiştir. Babanın psoriasisli ve fôtusun 2700 gram üzeri olduğu durumda, psoriasis riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Faroe Adalarındaki psoriasisliyi inceleyen aynı yazar baba etkilenince yüksek penetranslı kalıtım olduğundan, gen taşıyıcısı olabileceğini

düşünmüştür. Anneden çok baba etkilenince çocukta psoriasis riski daha fazla artar(11).

Klinik Heterojenitede Azalma

Henseler ve Christophers 1985' de tip 1 psoriasis 40 yaş öncesi başlayan, güçlü genetik temeli ve yüksek HLA ilişkisi olan (HLA-Cw6, DR7, B13, Bw57) ve daha şiddetli hastalık grubu olarak tanımlarken, tip 2 psoriasis 40 yaş sonrası başlangıçlı, daha düşük ailesel öykülü olarak tanımlamıştır(11).

Hastalık Penetransı

Swanbeck ve ark, bir veya heriki ebeveyni etkilenmiş 3000 üzerindeki aileyi değerlendirince, çocuğun psoriasisli olma riski etkilenmemiş, biri etkilenmiş veya ikisi etkilenmiş olanlarda sırasıyla 0.04, 0.28, ve 0.65 olarak bulunmuştur. Eğer önceden etkilenmiş bir çocuğu da varsa risk sırasıyla 0.24, 0.51, ve 0.83 olarak bulunmuştur(11).

Genetik Tespit Çalışmaları:

Linkage Çalışmaları

Psoriasisde şüpheli lokusta linkage metodu kullanılarak yapılan haritalamada aşağıdaki aday genler bildirilmiştir(10);

İlişki Çalışmaları

Psoriasisde şüpheli gen kromozom 6p'de HLA-C lokusu

Şüphelenilen lokus	Kromozom	Aday gen/ marker	İhtimali gen fonksiyonu
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw*0602	MHC 1-bağımlı antijen presentasyonu
PSORS2	17q25	SLC9A3R1/NAT9	Hematopoietik ve polarize epitelial hücre disregülasyonu
PSORS3	4q32-35	D4S1535	IFN regülatör faktör 2 (IRF2) (transkriptör faktör)
PSORS4	4q32-35	D4S1535	IFN regülatör faktör 2 (IRF2) (transkriptör faktör)
PSORS5	3q21	SLC12A8	Potasyum/klorid transporter
PSORS6	19p13-q13	D19S425	Bilinmiyor
PSORS7	1p35-34		Bilinmiyor
PSORS8	16q12-13		Bilinmiyor
PSORS9	4q31-34	D4S1597	Bilinmiyor
PSORSS1	16q12	NOD2 protein	Monositlerde bakteriyel ürünler için intraselüler reseptör

yakınındadır. Bu bölgede 3 aday gen olan HLA-C, corneodesmosin (CDSN) ve HCR çalışılmıştır. Lezyonel psoriasis plaklarında CDSN ekspresyonunun arttığı bulunup, bundan dolayı gen bölgesine de bakılmıştır. Epidermiste terminal diferansiyasyonda önemli olan, keratinositlerden eksprese edilen adeziv protein CDSN kodlar. CDSN (eskiden S geni olarak bilinirdi) HLA-C' ye telomerik yaklaşık 160 kb uzaklıktadır. CDSN diferansiyasyon epidermal hücrelerden yalnız eksprese edilip CDSN' yi kodlar ve bu protein lorcin, keratin 1, ve keratin 10 gibi granüler hücre tabakası yapılarına önemli şekilde homologdur. CDSN geni 7 dialelik polimorfizmi içerip psoriasisde araştırılmıştır. CDSN polimorfizmi ve psoriasis arası ilişki saptanmıştır. Son zamanlarda da HCR (α -helix coiled coil rod homologue) proteini ekspresyonunun lezyonal psoriasis derisinde arttığı gösterilip, psoriasis gelişimine keratinosit proliferasyonunu artırarak katkıda bulunduğu düşünülmüştür. HLA komşuluğundaki HCR gen bölgesi trikohyalin homoloğu olarak düşünülüp, HLA-C ve CDSN arasında haritalanmıştır. SEEK1 (spesific expression in epidermal keratinocyte) HLA-C telomerine yakın bölgede tespit edilip psoriasis vulgaristen şüpheli gen adayı olarak bulunmuştur. Lenfoid hücrelerde DR3 inaktivasyon mutasyonu da apoptosis regülasyonu psoriasisde azalabilir(11,12).

HLA-B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw7, DR4 ve DR7 gibi klas 1 ve 2 antijenleri psoriasis patogenezinde (+) ilişkili bulunmuştur. HLA-Cw*0602 daha şiddetli ve erken başlangıçlı psoriasisle ilişkili bulunup, guttat psoriasislilerin %100' ünde (+) bulunmuştur. Aynı zamanda psoriatik artritlerde artmış ve erken başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur. HLA-B27, B38 ve 39' un ise artmış psoriatik artrit ilişkisi bulunmuştur. HLA-B27 sırt tutulumu, B38 ve 39 periferel poliartrit ilişkili bulunmuştur^{2,11}. HLA-Cw6' nın coğrafik ve etnik farklılıklara karşın en büyük relatif riski tespit edilmiştir. Psoriasislilerin HLA-Cw6 + veya - olmasına göre farklı klinik özellikleri olabilir. HLA-Cw*0602 (+) hastalarda kol, bacak ve gövdede daha geniş plaklar, daha şiddetli hastalık, yüksek insidans Köbner fenomeni, daha sık boğaz infeksiyonundan sonra kötüleşme ve güneşle daha istenen yanıt gözlenmiştir. Tersine Cw6 (-) hastalarda distrofik tırnak değişiklikleri ve psoriatik artrit daha sık bulunmuştur(4). Psoriasis, genetik olarak homojen hastalık olmayıp, farklı klinik subtipleri, farklı genetik komponentlerine bağlı olarak görülmektedir. İlginç olarak psoriasis HLA-C ile ilişkili tek kronik inflamatuvar hastalık olup, normalde %10-15 görülmesine karşın 2/3 hastanın HLA-Cw*0602 ile güçlü ilişkisi vardır. HLA-Cw*0602 aleli homozigot alellerde, heterozigotlardan 2.5 kat daha sık psoriasis saptanır. HLA-C molekülleri hücre bağımlı sitotoksisteye neden olabilip alloantijenleri aktive edebilir. HLA-Cw*0602, 3 HLA-B aleli olan B57, 37 ve 13 ile güçlü haplotip ilişkisi olup, bu haplotiplerde psoriasis gelişme riskinde artışla ilişkilidir. HLA-Cw*0602, CD8+ T hücrelere

peptit epitoplara sunarak immun reaksiyonlara katılan encode protein olduğu için, çekici bir aday gendir. HLA-Cw6' nın diğer farklı lokusta öldürücü Ig-benzeri reseptör (KIR) gibi genlerle dengesiz bağlantısı veya genleri bloke etmesi de etyolojide suçlanmaktadır. KIR, NK tip T hücreler ve NK hücrelerden lezyonel derilerden eksprese edildiği için psoriasisde önemlidir(3,12,13,14).

Bazı genetik şüpheli lokuslar (PSORS1-9) psoriasis gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur. Fakat tek başına bir gen tespit edilememiştir. PSORS2 transkriptör faktör RUNX1 için bağlanma bölgesinde nokta mutasyon kodladığı gösterilmiştir. İki komşu gen, SLC9A3R1/EBP50 ve RAPTOR, aktivasyon ilişkili sinyal uyarımıyla T hücre aktivasyonu ve keratinosit hiperplazisine yol açabilir. SLC9A3R1 (scaffold protein linking plasma membrane proteins) polarize epitel hücrelerinde, plazma membran proteinleriyle ilişkili iskelet proteindir. RAPTOR 17q25 kromozomunda lokalize olup, T hücre fonksiyonu ve gelişmesinde anahtar düzenleyici olan mTOR (rapamisin hedefi) fonksiyonunu düzenler ve bağlanır. Rapamisin mTOR fonksiyonunu bağlanarak bloke eder ve immunsupresyona yol açar. Diğer bir aday gen NAT bölgesinde tespit edilmiştir(3,10,14,15).

Polimorfizimler

Psoriasisde, TNF- α -208 varyant (GA) heterozigot veya homozigot polimorfizmi saptanmıştır. Death receptor 3 (DR3) mutasyonu kromozom 1p' de saptanmıştır. Özellikle TNF- α -238. pozisyonda promotör polimorfizmiyle psoriasis ve psoriatik artrit arası güçlü ilişki bulunmuştur. Hohler ve ark, bu promotör polimorfizmin kendisinin veya bir genel dengesiz bağlantısının psoriasis gelişimine yol açabileceğini düşünmüştür. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) + 405 GC, IL-1 β ve MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktörü) i içeren diğer sitokin gene polimorfizimleri de tanımlanmıştır^{10,16}. VEGF psoriatik deri lezyonlarında upregüledir. Young ve ark, bu konuda ilk olarak VEGF geninde tek nükleotid polimorfizmi bulmuşlardır. Lezyonal psoriatik deride VEGF ekspresyonu artarken, serumda da özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda artmış olarak bulunmuş ve hastalık aktivitesiyle korele olarak gösterilmiştir. VEGF transgenik farelerde deri vaskülaritesi ve vasküler permeabilite artışı gösterilmiştir. Bu farelerde 6 aylık dönemde spontan psoriasis benzer kronik inflamatuvar deri lezyonları gözlenmiştir. VEGF transgenik fareler, Köbner fenomeni gibi deri irritasyonuna karşı psoriasis benzeri lezyonlar geliştirir. VEGF geni kromozom 6p.21' de lokalize olup major psoriasisden şüphelenilen PSORS1 genine yakındır. Psoriasisde VEGF' in patolojik rolü düşünüldüğünde VEGF/VEGF reseptör sisteminin tedaviyle blokajı gelecekte psoriasis tedavisinde kullanılabilecektir(10,17).

Psoriasis genomikleri ve immunopatogenezi

Tutulan psoriatik deride immun yanıt ve proliferasyonla

ilişkili birçok sitokin ve kemokin gen upregülasyonları gösterilmiştir. Önemli bulgulardan biri tutulmamış deride DC aktivasyon belirteçlerinin tespitidir(10).

Psoriasis Immunolojisi

Psoriasis patogenezi anlamak için deride olan normal immunolojik süreci bilmek gerekmektedir. Deri vücudun en geniş organı olup, periferel lenf nodlarına ve dolaşımdaki immunkompetan T lenfositlerle ilişkiye geçebilecek yeterlilikte olduğu için "ilk seviye" lenfoid organdır. "SALT (skin associated lymphoid tissue)" terimi APC (antigen-presenting cells), sitokin sentezleyen keratinositler, epidermotropik T hücreler, dermal kapiller endotelial hücreler ve drene olan lenf nodlarını topluca kapsar. İmmun yanıt bu seviyede katılan diğer hücreler, mast hücreleri, doku makrofajları, granülositler, fibroblastlar, ve non-langerhans APC (dendritik hücreler) olup bunların birbirleriyle etkileşimi farklı sitokin ve kimyasal medyatörlerin salımına neden olur. Epidermal keratinositler bakteriyel ürünler, kimyasallar, UV, travma gibi değişik uyarılarla aktive olup sitokin salgırlarlar. Sitokin sentezi, kontrollü bir süreç olup, dengesizliği değişik seviyelerde patolojik durumlara yol açabilir. Herhangi bir formda travma veya infeksiyon deride hasarlı dokudan immun sisteme sinyal iletimini sağlar. Derideki hücrelerden TNF- α salımı diğer sitokin ve kemokinlerin salınımını etkiler ve endoteliden lökosit ekstravazasyonuna yol açar. Bu

lökositlerin patojenik bakteri veya mantar öldürme, hasarlı dokuları onarma gibi efektör fonksiyonları vardır. Temelde bu süreç doğal immunitenin vücut yüzeyinde infeksiyonlara karşı koruma mekanizmasının bir formudur(9).

T hücreler immun korumada önemli bir role sahiptir. Her bir T hücresi antijenler için farklı spesiflikte tek bir T hücre reseptörü vardır. Lenf nodlarına, T hücreler dentritik hücrelerle karışarak lenfatiklerle periferel dokulardan taşınır. Bu APC' ler, antijenler için doğru reseptör taşıyan ve onları internalize eden güçlü T hücre aktivatördür. Aktive olunca naive T hücreleri çoğalıp, yüzeylerinde yeni moleküller eksprese eder ve efektör hafıza T hücreleri haline alır. Sonra allerjen kaynağına doğru taşınıp değişik sitokinler salgılayarak eliminasyona çalışır. Bu koruyucu mekanizma antijen temizlemeyi hedeflese de hücre bağımlı mekanizma gibi otoantijenlere yönelmesi, kriptik infeksiyonlar veya bazen kronik doku hasarıyla sonuçlanabilir. Bunun değişmesi veya oldukça kontrolsüz olması psoriasis, romatoid artrit, Crohn hastalığı, sarkoidoz, multiple skleroz gibi hastalıklara yol açar(9).

Psoriasisde immunolojik mekanizmaların rol alma kanıtları aşağıdaki şekildedir⁸;

Psoriasisin T-Hücre Hastalığı Olması Konsepti

1896' da İngiliz dermatolog Radcliffe Crocker psoriasis başlatan 2 hipotez tanımlamıştır: 1. dermisteki inflamasyon

Gözlem	Ajanlar/sonuçlar
İmmunosupresif ilaçların psoriasis tedavisi	MTX, Cyc, FK506, 6-tyoguanin
Anti-inflamatuvar sitokin tedavileri psoriasis tetikler	IL-2, IFN- α , GM-CSF, G-CSF
Bakteriyel süperantijenler psoriasis açığa çıkarır veya tetikler	Streptokokal antijenler ve süperantijenler
Psoriasis düzenleyen deri immun sisteminde lokal bozukluklar	UVB, PUVA, Dar band UVB
Psoriasisde sitokin ve T hücre hedefleyen tedavilerin etkinliği	Etanercept, infliximab, adalimumab, efaluzimab, alefacept, CTLA-4, anti-CD4, IL-2 füzyon toksini
İmmun deviyasyon tedavilerinin psoriasis geriletmesi	IL-4, 10, 11
İlaç yan etkisi olarak psoriasisin aktivasyonu	β -blokerler, lityum, antimalaryal
Antiproliferatif, keratinosit diferansiyasyonu uyarıcı, ve antiinflamatuvarlar	Retinoidler
Diğer immun bağımlı inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi	Psoriatik artrit, Crohn hastalığı riskinde artış
Psoriatik deri lezyonlarında T hücre infiltrasyonu ve lezyon gerilemesinde azalma	Deri lezyonu çalışmaları
Psoriasis SCID farelere adaptif patojenik klonlar içeren insan derisi transferiyle uyarılabilir	Hayvan modelinde in vivo olarak psoriasisde suçlanan insan T hücreleri gösterilir

primer olay olup, epidermal hiperplazi sekonderdir. 2. Dermisteki olay sekonderdir. Bugün çoğu uzman, ilk hipotezin doğruluğuna inanıp inflamasyonla epidermal hiperplazinin oluştuğunu düşünmektedir(18). Psoriatik plakta T lenfosit ve makrofaj sayısı artar. Monoklonal antikor problemleri T hücrelerinin CD4+ ve CD8+ markırları olup, tip 1 helper T hücreler (TH1) hücreler dermiste, tip 1 sitotoksik T hücreler (Tc1) epidermiste lokalizedir. Bu T hücreler CD45RO markırları taşıyıp, memory efektör T hücreler olarak tespit edilemeyen bir antijene karşı migrasyonunu gösterebilir. Hem CD4+ hem de CD8+ hücreler psoriasisde temel olarak tip 1 sitokinler salgılar(9,18). CD4+ T hücreler dokularda en çok bulunurken CD4+/CD8+ oranı 2' dir. Sinoviyal kompartmanda ise oran tersine dönüp CD8+ lenfositler baskındır(16). Deri lezyonlarında T hücre infiltrasyon miktarı şaşırtıcı şekilde fazladır. Örneğin, vücut alanının %20' si etkilenen psoriatik hastada dolaşımda yaklaşık 8 milyar T hücresi var iken, 20 milyar kadar T hücresi lezyonal epidermis ve dermiste lokalizedir. Deri lezyonundaki T hücrelerinin çoğu bellek hücresi olup deriye adresli CLA eksprese ederler. Dolaşımdaki T hücrelerin yalnız %10 kadarı CLA (+) tir. Bundan dolayı CLA+ T hücreler baskı ve selektif olarak inflamatuvar psoriasis lezyonlarını hedefler(14,16,18). Bellek efektör T hücreleri tirozin fosfataz izoformu düşük moleküler ağırlıklı CD45 (CD45RO+) ve naive T hücreleri yüksek moleküler ağırlıklı izoformu CD45 (CD45RA+) eksprese eder. Deriye drene lenf nodlarında bellek T hücreleri deriye yerleşme reseptörü CLA kazanıp, selektif olarak deriye gitmeye programlanır ve antijenle ilk karşılaşılın bölgeye çağırılır(14,16,18).

Th1/Th2 Sitokinler

Laboratuvar kanıtları ve klinik gözlemlerle Th1 sitokinler olan IL-2 ve IFN- γ varlığı gözlenmiştir. Atopik dermatitte tersine IL-4 ve 10 gibi Th2 sitokinler baskındır. Atopik dermatitlerde psoriasisin nadir gelişmesi psoriasisin Th1 hastalığı olmasını destekler. Henseler ve Christophers 1956-1992 arası 40 000 hastayı incelemiş ve psoriasisli bireylerde atopik dermatit, ürtiker, alerjik kontak dermatit gibi Th2 sitokin hastalıklarının olmadığını gözlemişler. Tersine obezite, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetin psoriasisli hastalarda kontrole göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Psoriasisin Th1 hastalığı olduğunun diğer kanıtı psoriatik artritte IFN- γ çalışmasıyla gözlenmiştir. Psoriatik artritte subkutan IFN- γ verilmesinin inefektif olduğu ve injekte edilen bölgelerde %25 hastada psoriasis gelişimi gözlenmiştir. Serum fizyolojik injeksiyonunda ise psoriasis gözlenmemiş ve psoriasis patogenezinde IFN- γ ' nın anahtar sitokin olduğu gözlenmiştir(18,19).

Psoriatik Lezyonlarda T hücreleri

Değişik gözlemlerle T hücrelerinin psoriasisde patojenik rollerinin kanıtı vardır;

- Şiddetli kombine immün yetmezlikli (SCID) fare

deneylerinde psoriasisli bireylerin normal derileri transplante edilip aktive sinjenik T hücreleri injeksiyonunda psoriasiform ekspresyon olur.

- T hücre aktivitesi üzerinde inhibitör etkisi yüzünden siklosporinin psoriasisde etkili olması diğer kanıttır. Solit organ nakli geçiren psoriasisli hastaların organ reddini engellemek için siklosporin kullanması deri lezyonlarını geriletmektedir.
- PUVA tedavisiyle psoriasisde T lenfosit ve LC sayısının etkilenen alanlarda azalması tedaviyle koreledir.
- Kemik iliği transplantasyonları psoriasisde düzleme veya transfere yol açabilir.
- Diğer hastalıkların proinflamatuvar interferonlarla tedavisi psoriasis aktivasyonuna yol açabilir.
- Psoriatik plaklar, T hücre immunotoksini, Denilökin diftotox ile düzeltilmektedir(18).

Tam gelişmiş psoriasis lezyonlarında doğal immün hücrelerle (nötrofil, dendritik APC' ler ve NKT hücreler) adaptif immün T hücrelerin ve inflamatuvar infiltratın karışımı vardır. Hem CD4+ hem de CD8+ T hücreler olup, CD4+ ler dermiste baskındır. CD8+ T lenfositlerin 2 subgrubu olup biri epidermal lokalize CD101 eksprese eden grup olup, diğeri dermiste kalıp transit veya epidermise gelen kısmını oluşturur. Psoriatik plakta lokalize bu matür periferik T lenfositler deriye lokalize bellek hücreler (CLA+) olup, HLA antijen-DR+, aktive evreyi gösteren ve α/β TCR eksprese ederler. Epidermal CD8+ T lenfositler aynı zamanda integrin (CD103) eksprese edip, E-kaderinle etkileşime izin verip epidermise migrasyonu kolaylaştırır ve epidermal hücrelere bağlanma kabiliyetini artırır. Bundan dolayı, T hücrelerin çoğu matür, deriye lokalize, aktive hafıza hücreleridir. Tabloda gösterildiği gibi CD4 ve CD8 T hücreler, matür APC' ler tarafından sunulan polipeptitler işleme sürecine yanıt verir. Deriye infiltre olan T lenfositlerin antijen spesifitesi henüz tespit edilememiştir. Bu hücrelerin antijen tanıma ihtimalleri kendi (epidermal veya keratinosit derive) polipeptitleri, mikrobiyal ajan deriveleri, veya mikrobiyal süperantijenler olabilir. Uzun süredir self-reaktif T lenfositlerin semptomatik hastalığa yol açması, moleküler taklit hipotezi olup, mikrobun immundominant epitoplarına karşı yoğun, koruyucu immün yanıtın, kendi antijenleriyle çapraz reaksiyon oluşturmasıdır. Psoriasis ve mikrobiyal infeksiyonlar arası ilişki (örneğin streptokokal farenjit-guttat psoriasis), bu hipotezi destekleyip, en azından psoriasisin bazı klinik varyantlarıyla ilişkiyi kanıtlayabilir(8).

Psoriasisde Rol Oynayan T hücre Tipleri(8)

T hücre subgrubu	Kısıtlama elemanı	Antijen Tanıma	Psoriasisde rolü
CD4+ T hücre, TCR α/β (konvansiyonel T-helper hücreler)	Klas 2 MHC	İşlenmiş polipeptit	Th1 sitokin (IL-2, IFN- γ , TNF- α) üretimi ve inflamasyonun güçlenmesi
CD8+ T hücre, TCR α/β (konvansiyonel T-sitotoksik hücreler)	Klas 1 MHC	İşlenmiş polipeptit	Epidermise migrasyon, Th1 sitokin üretimi, keratinosit hiperplazisine yol açma
NKT hücreler, TCR α/β (NK T lenfositler) (Çift negatif veya CD4+ NKT hücreler)	CD1s, klas 1 MHC	Glikolipidler, hem endojen hemde mikrobiyal derive	Keratinosit glikolipidlerini tanıyabilir, IFN- γ üretip, Th1 inflamasyona yol açma
CD25+CD4+, TCR α/β (T regülatuar hücreler)	Klas 2 MHC	İşlenmiş polipeptit	Psoriasis hastalarının deri ve kanındaki supresör fonksiyonel aktivite defekti

T lenfositlerin antijen tanıması; matürasyonu, profesyonel APC'lerin polipeptit kompleksi işlemesi, onlara MHC klas 1 veya 2 molekül kompleksi yüklemesi ve sonunda işlenmiş peptitleri çoklu sinyallerle T hücrelere vermesini gerektirir. Bu süreç 3-sinyal modeli olarak düşünülür; antijen MHC'ye bağlanarak sunulur (sinyal 1), T lenfosit yüzeyindeki reseptörler için değişik kostimülasyon sinyaller (örneğin CD86, 80, 40, LFA-3, CD54) (sinyal 2) ve sonunda aktive T lenfositlerden büyüme faktörleri üretimi (sinyal 3) olur. T lenfositlerin APC' lerle antijen tanıma kompleksini içeren immunolojik bağlantı olarak adlandırılan oluşumla konjugasyonu, T lenfositlerin tam aktivasyonu ve psoriatik lezyonda bulunan sitokinlerin sekresyonuyla (IFN- γ , TNF- α) sonuçlanır. Biyolojik tedaviler bu immunolojik bağlantıyı hedefleyip, hastalığa yol açan CD4 ve CD8+ T lenfosit aktivasyonunu etkileyerek fayda gösterir(8).

Çok çeşitli APC subtipleri psoriatik lezyonlarda birikir. Myeloid DC' ler, hem immatür hem de matür olarak, az sayıda da plasmositoid DC' ler (IFN- α kaynağı) psoriatik plakta epidermis ve dermiste bulunmaktadır. Bundan dolayı bu DC subtiplerinin antijenleri T hücrelere sunup psoriasisde arttığı gösterilen inflamatuvar sitokinlerin upregülasyonunu tetiklediği düşünülmektedir. Bu matür, aktive T lenfositler Th1 ve Tc1 (Th1 sitokin salgılayan CD8+ T hücreler) subtipleri olup IFN- γ , TNF- α gibi sitokinler salgılar. DC' lerin değişik subtiplerinin normalde periferik kanda çok az oranda bulunmasına karşın varlığı, aktive T hücreler boyunca olması, hastalık sürecinin kritik kısmını içerir. Çünkü her iki hücre tipi içinde deri lezyonlarında kronik T hücre aktivasyonunu sağlar. Antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu deri gibi periferik nonlenfoid dokulardan çok, baskın olarak periferik lenf nodlarında olduğu düşünülmektedir(19,20).

Kronik Plak Psoriasis Patogenezinde

CD8+ T Hücrelerin Rolü

Kronik lezyonel epidermisteki T hücrelerin en azından %80' inin CD8 fenotipinde olup, epidermal CD8+ T hücrelerin çoğunun keratinositlere yakın ilişkide olduğu

ve nisbeten az kısmının dendritik hücrelere yakın olduğu gözlenmiştir. Üstelik CD8+ T hücre artışı psoriasisli hastaların tutulmamış derilerinde de saptanmış olup, psoriatik erupsiyonun CD4+ T hücrelerin gelmesi ve aktivasyonu olduğu düşünülmüştür. Bundan dolayı psoriatik lezyonların SCID fare modelinde yalnızca pürifiye CD4+ T hücreleriyle indüklenebilmesine karşın, CD8+ T hücrelerin baskın bir şekilde olması, yerleşik bulunan CD8+ T hücrelerin patojenik süreç boyunca proliferere olabileceğini gösterir. Keratinositlerden çoğunlukla üretilen IL-7 ve 15' in CD8+ T hücreleri uyarıp proliferasyona yol açmasına karşın, CD4+ T hücrelere etkisi yoktur. Lezyonel epidermiste CD8+ T hücre popülasyonunun baskın oligoklonalitesi V β düzeninde ve CDR3 dizi uzunluğunda saptanmıştır. Bu CD8+ T hücrelerin, psoriatik lezyonda spesifik antijene yanıt olarak CD4+ T hücrelere yardımcı şekilde bulunabildiği ihtimalini gösterir. Bunların hepsiyle birlikte CD4+ T hücrelerin kritik uyarılabilir ve yardımcı sinyalleri sağlama gerekliliğiyle birlikte, CD8+ T hücreler psoriasis patogenezinde temel efektör ajandır. Bundan dolayı APC ile CD4+ T hücrelerle epidermis ve dermiste etkileşimi, lokal psoriatik epidermal CD8+ T hücrelerin proliferasyonu ve aktivasyonu için gereklidir¹.

Hastalığın Patogenezi

Psoriasisde hücresele olaylar 2 fazda incelenebilir; afferent (indüksiyon fazı/antijen tanıma) ve efferent faz (ortaya çıkma). İndüksiyon fazında langerhans hücreleri (LC) epidermiste antijenleri işler (otoantijen veya bakteriyel süperantijen) ve drene lenf nodlarına hareket eder. Lenf nodlarında bu antijenik bilgiyi naive CD4 helper T lenfositler ve CD8 T lenfositlere sunar. Antijen prezentasyonu üzerine T hücre klonal proliferasyonu olur. Efektör ve hafıza T hücreleri lenf nodlarından salınıp tercihan deriye doğru dolaşıma katılır. Sonradan aktive T lenfositleri ve diğer hücre popülasyonuyla inflamatuvar reaksiyon amplifiye olup nötrofiller, monositler ve keratinositler üzerine kemotaktik ve aktivasyon fonksiyonu olan bir seri sitokin salgıyanır. Psoriasis bu yüzden aktive T lenfositlerden salınan sitokinlerle

keratinositlerin uyarılması sonucu oluşan epidermal proliferasyonla giden inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Artmış T hücre infiltrasyonuna devamlı APC aktivasyonu veya yanıt disregülasyonu yol açabilir. Bu daimi uyarıya yol açan antijenler bakteriyel, viral (retrovirus) veya keratinosit proteinleri (otoreaktivite) olabilir. Aktive T hücreler IL-1, 2, 6, 8, TNF- α , IFN- γ , EGF, FGF ve PDGF gibi değişik inflamatuvar sitokin salınımına yol açar. Bu faktörler keratinosit proliferasyonu, anjiyogenez, lökosit ve lenfosit migrasyonuna yol açar(3,21,22).

Hastalık sürecinde 3 fazda T hücre aktivasyonu olur;

1. T hücre başlangıç aktivasyonu
2. T hücrelerin deriye migrasyonu
3. Deride T hücrelerin sitokin sekresyonuyla efektör fonksiyonuyla immunolojik kaskadı büyütmesi(21)

Afferent Kol:

LC Değişiklikleri:

Epidermiste immatür LC'leri tutan başlangıç değişiklikleriyle antijen yakalanıp internalize edilir. Bunlar işlenip hücre yüzeyine sunulur ve klas 1 ve 2 MHC moleküllerine bağlanır. İlave olarak LC CD80, 86, 40, 83 ve ICAM-1 gibi birçok hücre yüzey reseptör markırı kazanır. Bu matür LC lenf nodlarında drene T hücrelerini uyarabilme fonksiyonu kazanır(9).

T hücre olayları:

1. Naive T hücrelerinin lenf nodlarında aktivasyonu hafıza-efektör hücrelere dönmesi (CD45RO)
2. Bu CD45+ hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonu
3. Aktive T hücrelerin, deride fazla antijen olan bölgeye migrasyonu. Endotelial değişiklikler, hücre markırları ekspresyonu, değişik sitokin ve adezyon moleküllerinin bu süreçte salınımı
4. Dermis ve epidermiste efektör T hücrelerinden proinflamatuvar T1 sitokin salınımı ve bunun sonradan keratinosit üzerine etkileriyle proliferasyona yol açması(9)

T Hücre Aktivasyonu:

Bu çok basamaklı bir süreçtir;

1. basamak (bağlanma): APC ve T hücre arası kontak, APC üzerindeki LFA-1 ile birlikte ICAM-1 ve LFA-3 (lymphocyte function associated antigen) ve T hücreler üzerindeki CD-2 arasında olur.
2. basamak (primer uyarı/sinyal 1): Primer olay T hücre reseptörüne uygun MHC bağlı antijenin tanınmasıdır. Bu eşleşme olunca, IL-2 mRNA ve IL-2 reseptörü (CD25) sentezi artışıyla T hücreler aktive olur. Bundan dolayı primer sinyal daima antijen spesifikdir.
3. basamak (ko-stimülasyon/sinyal 2): T hücreleri ve APC arası ilave etkileşimler "aksuesuar" veya "kostimülatör" sinyaller olarak adlandırılır. Bunlar T lenfositlerin optimal aktivasyonu için kritiktir. Kostimülasyon yokluğunda, hücrenin yanıt derecesi çok kısıtlı olur (anerji) veya hücre apoptosise gider. Bu kostimülatör sinyaller antijen-spesifik değildir.

• APC üzerindeki CD80 ve CD86 ile T hücresi üzerindeki CD28

• APC üzerindeki CD80 ve CD86 ile T hücresi üzerindeki CTLA-4 (cutaneous T-lymphocyte antigen) olup inhibitör bir sinyaldir.

• CD-2 ile LFA-3

• CD40 ve CD40L (9)

T hücrelerinden IL-2, matür LC'lerden IL-12 salınarak, reseptörlerine bağlanır ve T hücrelerini aktive eder. Bu reaksiyonlar IFN- γ , TNF- α , IL-2 ve GM-CSF gibi sitokinlerin transkripsiyonuyla düzenlenir. Bu sitokinler, T hücrelerinin bellek-efektör hücrelere diferansiyasyon, matürasyon, ve proliferasyonundan (mitotik aktivite) sorumludur. Naive T hücreler bu süreçle tip 1 sitokin üreten matür TH1 ve TC1 hücrelere dönüşür. Aynı zamanda bazı T hücreler NK hücre formasyonuna diferansiye olup nonprotein antijenlerle de reaksiyon verebilir(9).

Efferent Kol

İnflame deride fazla antijen bulunan bölgeye T hücrelerin migrasyonu diğer basamaktır. T hücre yüzey proteinleri CLA (Cutaneous lymphocyte antigen) olup, bu adezyon molekülüyle dermal vasküler yataktan endotel hücrelere (E ve P-selektin yoluyla) tutunarak deriye girişi sağlanır. Bu süreç birçok kemokin ve VCAM, ICAM-1 ve LFA-1 gibi bağlayıcı integrinleri tetikleyip içine alır(9). E-selektin bellek T hücreler üzerindeki CLA için endotelial ligandır. Normalde kutanöz mikrodamarlarda endotelial hücrelerden eksprese edilmeyip kutanöz inflamasyonda regüle edilir. CLA-E-selektin arası etkileşim gibi endotelial yüzeyde ICAM-1 ve VCAM-1 ile T hücreleri arası etkileşimlerle T hücreler endotele bağlanıp kan damarı dışından dermise taşınır. Normal deride ICAM-1, endotelial hücrelerden az miktarda eksprese edilir. Psoriasisde bununla birlikte keratinositlerden fokal ICAM-1 ekspresyonu olup T hücrelerin bağlanmasıyla psoriasis süreci indükler(18). Deriye T hücre migrasyon veya trafiği çok basamaklı süreç olup salgılanan faktörlerle ve T hücresi ve endotel arası hücre-hücre temasıyla regüle edilir. Bu süreçte ilk basamak rolling olarak adlandırılıp migrate olan T hücre üzerindeki CLA ve endotel hücresi üzerindeki e-selektin gibi hücre-hücre etkileşimiyle olur. Rolling hücrelerin yavaşlayarak kan damarı duvarına bağlanmasını ve immobil olmasını sağlar. Bağlanma için T hücre yüzey proteinlerinin aktivasyonu, kemokin olarak adlandırılan küçük kemotaktik proteinlerin bağlanması, LFA1/ICAM ve VLA/VCAM etkileşimini içeren T hücre endotelial yüzey proteinleri bağlanması gibi şartlar gerekir. Bu bağlanma basamağı olunca, T hücreleri kan damarı duvarı yoluyla diapedez olarak adlandırılan süreci geçirip psoriasisde lokal immun yanıtı katılır(21).

CLA ve kemokin reseptörü CCR10 ekspresyonu inflamatuvar deri hastalıklarında bellek hücrelerine hastır. Yalnız CLA ve CCR10 tespit edilen deriye spesifik T hücreleri değil, kutanöz venüllerde endoteliumdan ve direkt T hücrelerinin dermal ekstraselüler matriks ve bazal keratinositlere migrasyonu olur. Psoriasisde deride aktive bellek T hücre birikimi bazı glikoprotein ligandları ve T hücre yüzeyindeki

kemokin reseptörleri (CLA, ICAM1, CCR10) ve değişik vasküler endotelium üzerindeki adezyon faktörleriyle (P-selektin, E-selektin, CCL27) olur. P ve E-selektin endotel hücrelerden kutanöz inflamasyon boyunca regüle olup, T hücrelere P-selektin glikoprotein ligand 1 (PSGL-1) vasıtasıyla bağlanır. Hem lezyonel hem de nonlezyonel psoriasis deride tüm bu adezyon molekül reseptörleri ekspresyonu artar. Selektinler, hızlı kan akımına karşın, T hücre yüzeyindeki oligosakkarid reseptörlerine geçici bağlanır. Bu şekilde T hücrelerinin yavaş yuvarlanma hareketi oluşur. Bu hareket deride üretilen kemokinlere maruziyeti ve endotel hücrelere temasa neden olur. Bu kemokinler (MCP1,3 ve 4, MIP-1 α ve β , IP-10, RANTES) bu T hücrelerin uygun rotasında yükselme veya düşme şeklinde regüle olabilir. Deriye ekstrasvazasyonu tamamlanınca, T hücreleri yuvarlanmayı, ilave sekonder integrin ailesine ait LFA1 (CD11a-CD18) ve VLA (very late antigen) ile durdurur. Bu integrin reseptörleri yüksek afiniteli bağ olup, CLA+ T hücre sürecinde yuvarlanmayı durdurur ve endotel boyunca ekstrasvazasyonu düzelterek sağlar. Damarın lümen dışında, T hücreleri hasar veya infeksiyon bölgesinde kemotaktik sinyallere yanıt verir. Psoriasisde deride adezyon reseptörü ekspresyonu artışı aktive T hücrelerin deride artışı ve gelişini kolaylaştırır(19).

Bölgedeki T hücrelerin etkileri

Son basamakta psoriasis immunolojik sürecinde T hücreleri ve salınan diğer inflamatuvar hücrelerle keratinosit değişiklikleri uyarılır. Bu basamakta T hücresi, lokal makrofaj, DC, vasküler endotel ve keratinosit gibi değişik birçok hücre tipi tutulur. Önemli şekilde CD4 ve CD8+ T hücreler T1 tip sitokinler olan IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinler salgılar. Bu sitokinler diğer hücreleri lokal etkileyip kemokin, TNF- α , GM-CSF, EGF ve IL-8 gibi proteinleri salgılar. Bu deriye yeni inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu sağlayıp, aktiviteğini artırıp sonuçta keratinositleri etkileyip psoriasis plağı oluşturur. Dermise geldiklerinde TH1 ve Tc1 hücreleri yüksek düzeylerde IFN- γ ve TNF- α salgılar. Bunlar keratinositlerden ICAM-1, CD40 ve MHC-2 protein salınımını indükler. İntraepidermal T hücreleri keratinosit hiperproliferasyonunu tetikleyip, rejeneratif yoldan epidermal büyümeyi hızlandırır. Bu psoriasis çevrede farklı hücrelerden salgılanan sitokin kaskadı, psoriasisde fenotipik yanıtta rol alır. TNF- α 'nın keratinositlerde tip 1 VIP reseptör mRNA'larını arttırdığı gösterilmiştir. VIP keratinosit proliferasyonunu, IL-6, IL-8, ve RANTES (regulated upon expression, normal T cell expressed and secreted) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini artırır. İntraepidermal T hücrelerden salınan bu sitokinlerin direkt keratinosit mitojeni olup keratinosit proliferasyonunu uyarabildiği gösterilmiştir. TNF- α aynı zamanda bir serin proteinaz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü tip 2' yi artırır ve bu da hücreleri apoptosisten korur. Apoptosisin bu veya diğer mekanizmalarla önlenmesi keratinositlerin uzun yaşamına

ve böylece epidermin kalınlaşmasına yol açar. IFN- γ , aynı zamanda deriye injekte edilince epidermal hiperplaziyi tetiklemektedir(9). Psoriasisde vasküler proliferasyon ve nötrofil infiltrasyonu gibi diğer özellikler VEGF ve keratinositlerden IL-8 salınımının endotel ve PNL' ler üzerine etkisiyle oluşabilmektedir(9).

Psoriasisde Önemli Sitokin ve Kemokinler

Psoriasisde plakta Th1 tip sitokinler varken (IFN- γ , IL-2, ve TNF- α), Th2 sitokinler (IL-4, IL-5 veya IL-10) bulunmaz. Ek olarak T lenfosit derive sitokinler, deri lezyonlarına infiltrate olan çok sayıda APC lokalize inflamatuvar infiltrata IL-18, 23 ve TNF- α ile katkıda bulunur. Hem IL-18 hem de IL-23 Th1 lenfositlerden IFN- γ üretimini indükler. IL-23, diğer bir IFN- γ sitokini indükleyicisi olup psoriasisde plakta dominanttır. IL-12 ve IL-23' ün paylaştığı p40 subunitine karşı monoklonal antikorlar psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur. CD4 ve CD8+ T lenfositler, NKT hücreler, matür DC' ler IL-23 gibi Th1 uyarıcı sitokinleri salgılar(8).

Birçok immunmedyator psoriasisde plakta bulunmaktadır. Birçok sitokin psoriasisde plakta artmış bulunup, örneğin IL-15 lezyonlarda artıp CD8+ T-lenfosit ekspansiyonunu artırıp aynı zamanda keratinosit hiperplazisini uyarıp apoptosise rezistans kazandırır. Değişik kemokin veya kemokin reseptörü psoriasisde plaklarda bulunup, psoriasisde lezyonlarda kemik iliği derive hücrelerin migrasyonunu arttırdığı için patogenezele hayli ilişkili bulunmuştur. Bunlar TARC (CCL17), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22) ve RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR3, CCR4, CCL27-CCR10, MIP3 α (CCL20), MIP3 β (CCL19) ve CCR6' dir(8). Kemokinler normal olarak lenf nodlarında ve formal lenfoit dokularda kısıtlı eksprese edilirken, psoriasisde artar. Bunlardan ikisi (sekonder lenfoit kemokin/CCL21, MIP3 β /CCL19), lenf nodlarında T hücrelerin yerleşmesi için kemokin reseptörü olan CCR7' ye bağlanıp, psoriasisde lezyonlarda beklenmedik şekilde artmıştır. Bu grup kemokinin periferik dokularda artışı, DC ve T hücreleri uyarıp otoimmun destrüksiyona yol açar. Genomik analizlerle birçok immunregüle veya proinflamatuvar gen ürünlerin ekspresyonu gösterilmiştir. T hücrelerin IFN- γ salgılamasıyla, çoğu tip 1 yolağın (Th1/Tc1) inflamatuvar genlerin aktivasyonuna yol açar. Salınan IFN- γ sonradan STAT1' i (Signal transducer and activator of transcription) aktive edip geniş bir immun ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırır. Önemli olarak psoriasisde anahtar hücre özelliği IFN-regüle genlerin indüksiyonuyla açıklanabilir. Örneğin, nitrik oksit sentazın indüksiyonu (iNOS), MIG, I-TAC ve IP10 gibi kemokinlerin indüksiyonuyla lezyonlarda CXCR3+CD8+ T hücrelerin lezyonlarda birikimini açıklar. IL-8' in uyarılması nötrofiller için güçlü kemotaktik sinyaller salgılar. Artmış IL-23 ekspresyonu, IFN- γ sentezi ve tip 1 T hücre polaritesini artırır. CD11c+ ve CD83+ DC psoriasisde lezyonlardaki IL-23' ün majör kaynağıdır. Bu bilgi aktive/ matüre DC' lerin deride birikimi ile sonradan tip 1 yolağın aktivasyonu arası ilişkiyi kanıtlar. Potansiyel olarak pDC

(plasmositoid) IFN-uyarılmış genlere katkıda bulunabilir, hücrelerin kronik IFNα ekspresyonu bu genleri aktive edecektir. Aktive NK-T hücreler, IFN-γ'nın diğer hücresel kaynağı olabilir(14).

VEGF, TGF-α, ILGF-1, KGF, NGF, amfiregulin ve IL-20 gibi büyüme faktörleri psoriasis lezyonlarında artmış olarak bulunmuştur. Bu büyüme faktörleri epidermal hiperplazi, apoptosise rezistans, neoanjyogenesis ve T hücre büyümesinde amplifikasyona yol açar. Bu sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri aşağıdaki tabloda bulunmaktadır(8):

Psoriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri:

Sitokinler	Kemokinler	Büyüme Faktörleri
IL-1	TARC (CCL17)	TGF-α
IL-8	MIG (CXCL9)	ILGF-1
TNF-α	IP10 (CXCL10)	KGF
IFN-γ	MDC (CCL22)	VEGF
IL-12	RANTES (CCL5)	NGF
IL-23	CXCR2	Amfiregulin
IL-15	CXCR3	
IL-17	CCR4	
IL-18	CCL27	
IL-20	CCR10	
IL-23	MIP3α	
	MIP3β	
	CCR6	

Psoriasisde TNF-α: Psoriasisin T hücre hastalığı olma hipotezi kanıtı fazladır. T hücreleri direkt etkiler veya değişik TNF-α'yı içeren kemokin ve sitokinleri salgılayarak keratinositlere hiperproliferatif sinyalleri gönderir. Psoriatik lezyonlarda artmış TNF-α konsantrasyonu gösterilmiş olup, TNF-α'nın endotelial ve keratinosit ICAM-1 ekspresyonunu aktive edip hücre adezyonu ve trafiğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı TNF-α psoriasis patogenezinde T lenfositleri aktive edip T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonunu sağlayarak rol alır. TNF-α psoriasisde tüm deri hücreleri tarafından salgılanan veya hedeflenen primer proinflamatuvar sitokindir(8,16). Doğal immunité proinflamatuvar veya primer sitokin üretimiyle ilişkilidir. Bunlardan en önemlileri IL-1α ve TNF-α'dır. IL-1α'nın psoriatik lezyonlarda tespiti tartışmalı sonuçlar vermektedir. TNF-α psoriatik lezyonlarda ve psoriatik artritte sinovyumda artmıştır. TNF-α, TNF superfamily (TNFSF) ve reseptörü olarak TNFRSF' in bir üyesidir. TNF-α diğer IL-1, 1RA, 2, 4, 6, 10, 12, 18 ve IFN-γ gibi sitokinlerin kaskadını indükleyebilir. IFN-γ indüksiyonu direkt ve aynı zamanda IL-12, 18 ve 23 indüksiyonuyla indirekt yolla olabilir. TNF-α fonksiyonu

multipldir. Çok geniş hücre grupları tarafından üretilip, akut faz proteinlerinin KC' de sentez artışı, osteoklast aktivitesini artırıp kemik rezorbsiyonuna neden olması, nötrofil ve lenfosit adezyon artışı gibi değişik etkileri vardır. Psoriasisde TNF-α'nın kesin kaynağı tespit edilememiştir. Nickoloff ve ark, TNF-α'nın makrofaj ve dendritik hücrelerde boyandığını, daha az oranda keratinosit ve LC'lerde boyanmadığını göstermişlerdir. TNF-α üretiminin birçok kaynaktan olabileceği, değişik TNF-α ile uyarılmış hücrelerin TNF-α salgılayabilmesi, primer kaynağın tespitini güçleştirmektedir. TNF-α aktivitesinin idamesi, persistan artmış üretimi veya downregülasyon ve nötralizasyonunun eksikliği sonucu olabilir(10).

IL-23: Psoriatik deride hayli artmış IL-23 subunitleri p19 ve p40 mRNA ekspresyonları bulunmuştur. IL-23 p40 subuniti IL-12 (p40/35) ile paylaşır. Dah önceden IL-12 ekspresyonunun p40 ekspresyonu artışıyla psoriasisde gözlenmiştir. IL-23'ün fare deneysel otoimmün ensefalit modelinde anahtar sitokin olabileceği belirtilmiştir. Bundan dolayı IL-23 proksimal sitokin regülasyon aktivasyonu ve tip 1 T hücre ekspansiyonunda ve sonradan IFN-1α ile indüklenen tip 1 inflamatuvar genlerin de anahtar rol olma potansiyeli vardır(20).

IL-15: Psoriatik lezyonal deride IL-15 ve IL-15 reseptörekspsiyonu, tutulmamış ve normal deriden fazladır. IL-15 proinflamatuvar sitokin olup özellikle CD8+ lenfosit ekspansiyonunu regüle eder. IL-15 keratinositler üzerine apoptosise azaltma ve hiperplaziyi indükleme gibi etkileri vardır. İlginç olarak fare ksenogreftlerine IL-15 blokan antikoları verilmesi çoğu hastalık aktivitesini tersine çevirmiştir(20).

IL-18: Primer kaynağı monosit ve makrofajlar olan IL-18, T hücreleri ve NK hücrelerinde IFN-γ üretimini indükler. Bu sitokin psoriatik lezyonda fazla eksprese edilir. IL-18 reseptörü T hücreleri, NK hücreler, B hücreler ve DC'lerde bulunur. DC'lerde IL-18 ile indüklenen CD54 (ICAM-1), CD83, CD86 ve HLA-DR ekspresyonu gösterilmiştir. Aynı zamanda IFN-γ artmış IL-18 reseptör ekspresyonu DC'lerde gözlenmiştir. Bundan dolayı bu sitokin psoriasis gelişiminde rol oynayabilir(20).

Vasküler İmmunoloji

Psoriatik deri, tırnak kapilleri, son zamanlarda psoriatik artritte sinovyal membranda spesifik vasküler morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Anjyogenez psoriasis ve psoriatik artritte erken dönemde belirgin olup, elonge ve tortiyoz damarlar anjyogenezde disregülasyonla immatür damarlarla sonuçlanır. TGF-β, PDGF ve VEGF gibi anjigenik büyüme faktörleri psoriasisde artar(16).

Nöropeptitler

Benzer şekilde nöropeptit ekspresyonu, psoriasisde nörovasküler yolağı yansıtabilir. Köbner fenomeni mekanik, fiziksel, veya kimyasal ajanlarla derinin irritasyonu psoriasis gelişimidir. Bu sinir uçlarından proinflamatuvar nöropeptitlerin salınımıyla oluşabilir. Bunu destekleyen gözlem ise sinovyal membrandan eklem sıvısına substans P salınımının sinir hasarıyla bloke edilmesidir. Distal interfalangiyal eklemde gelişmiş artrit sinir denervasyonu önlenmesi diğer bir örnektir. Bu gözlemler stres ve travmatik uyarının direkt nöral aktivasyonla immunolojik aktivasyona yol açma hipotezini destekler(16).

Psoriasis ve Doğal İmmunitenin Disregülasyonu

Psoriasis başlangıçta primer keratinizasyon bozukluğu, 1980'lerde T hücre hastalığı olabileceği, daha sonra da IFN-γ'nın başrolde oynadığı tip 1 T hücre hastalığı olduğu düşünülmüştür. Şimdilerde NK T hücrelerin doğal

immunité rollerinin iyi anlaşılmasıyla ve anti-TNF-α tedavisinin bunlar üzerine etkinliğiyle, psoriasisin doğal immunitenin genetik ve çevresel koşullarla tetiklenen bir hastalık olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. Doğal immunité aktivitesi NK T hücreler, dendritik hücreler, nötrofil ve keratinositlerin aktivasyonu ile oluşup, bunun antijen bağımsız bir yolla tercihan tip 1 T hücrelerin aktivasyonu ve oluşumuna psoriasisde yol açabileceği düşünülmektedir. Psoriasisde keratinositler T hücre aktivasyonu, sitokin üretimi, IFN-γ gibi psoriasisiform hiperplaziye yanıt vermede çok hassastır(10).

Psoriatik lezyonlarda kronik inflamasyonu ise regülatör T hücrelerinde defekt gibi bozukluk, ve/veya doğal immün yanıtı aktive eden bilinmeyen bir tetikleyicinin persistan varlığı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir(10). Aşağıdaki tabloda doğal ve adaptif immunité arası farklar belirtilmiştir;

Doğal ve adaptif immunité özellikleri:

Özellikleri	Doğal immunité	Adaptif immunité
Tetikleyici	Patojen ilişkili moleküler özellik	Spesifik antijen
Etki kinetiği	Dakikalardan saatlere kadar	Günlerden haftalara
Moleküler reseptörler	TLR	TCR, BCR
Farklılık/hafıza	Hayır	Evet
İletişim	Sitokin, kemokinler	Sitokin, kemokinler
Efektörler	Kompleman, antijen sunumu, fagositoz, transdiferansiyasyon	Kompleman, antijen prezentasyonu, sitotoksosite, antikor

Psoriasis Patogenez Modelleri

Psoriasisin primer keratinosit proliferasyonu hipotezinde, hipertrofik fiziksel defans bariyerinde patolojik gelişim düşünülmektedir. T hücre hipotezi kazanılmış immün sistemin anormal aktivasyonunu gösterir. Son gelişmeler ise psoriasisde doğal immunitenin patolojik aktivasyonunu hayli düşündürmektedir(10).

Kronik inflamasyon ve hiperkeratozdan sorumlu T hücrelerinin immunfenotiplendirmesi temel olarak aktive bellek T hücrelerini vermektedir; CD2, CD3, CD5, CLA, CD28, CD45RO +, ve büyük kısmı da aktivasyon markırları HLA-DR, CD25 (IL2R) ve CD27 eksprese eder. Psoriatik lezyonlarda insitu TCR analizi çalışmaları, intraepidermal T hücrelerinin tercihan Vβ3 ve Vβ13.1 genleri, dermal T lenfositleri ise tercihan Vβ2 ve Vβ6 genleri eksprese ettikleri gösterilmiştir. Bu tercihen bazı Vβ genleri ekspresyonunun T hücre klonalitesini gösterip, psoriatik lezyonlardaki T hücre subpopulasyonunun spesifik psoriasis ile ilişkili (süper) antijen veya antijenler tarafından tanınabileceğini gösterebilir(8,10).

Psoriasisde fazlaca suçlanan antijenler aşağıda belirtilmiştir

1-HPV 5: Psoriasisde epidermodisplazya verrüsiformis ile ilişkili olan HPV5 DNA'sı ve HPV5 benzeri partikül L1'e karşı antikorlar önemli prevalansta tespit edilmiştir. İlave olarak, keratinosit proliferasyonunu arttırdığı düşünülen E5/E7 HPV 5 onkoproteinlerine karşı yüksek oranda antikorlar bulunmuştur. Majewski ve Jablonska'nın hipotezi psoriasisde keratinosit proliferasyonunun HPV'nin yaşam siklusunda erken (E6/E7) ve geç (L1) viral proteinlerini eksprese ederek indüklediğini göstermektedir. Erken proteinler keratinosit proliferasyonunu indüklerken, geç proteinler ise B ve T hücre yanıtı için spesifik hedef rolü oynar. Epidermiste viral antijenlere karşı immün yanıt lökositler ve Munro mikroabseleri oluşumu için kemoatraktan olup psoriatik lezyon oluşumunu indükler(1,2,10).

2-Süperantijenler: Psoriatik derideki T hücrelerin klonal ekspansiyonunda diğer bir açıklama da bazı Vβ genlerinin, tercihan bağlandıkları süperantijenler sayesinde T hücre reseptörlerini (TCR) taşımasıdır.

Streptokokal infeksiyonlarla psoriasis aktivasyonu arası açık bir ilişki vardır. Bundan dolayı streptokokal süperantijenlerin deriye ulaşması, T hücrelerin aktivasyonu ve klonal ekspansiyonunu sağlar¹⁰. Streptokokal M proteinleri, keratin 14, 16 ve 17 gibi tip 1 keratinlerle aminoasit sekans homolojisi vardır. Streptokok M proteinleriyle aminoasit sekansı olan bu keratinlere T hücre yanıtı aktif psoriasisde olup, remisyonda olmaz(1). **3-Diğer düşünülen otoantijenler;** Keratin 17, 13, heterojen nükleer ribonükleoprotein A1 (hnRNP-A1) ve protein FLJ00294 düşünülmesine karşın, kontrol bireylerinde de tespit edilebilmektedir (10). Psoriasisde idantifiye edilen bir antijenin yokluğu konsensusu konusunun bir açıklaması da psoriasis-spesifik bir antijenin yokluğu da olabilir. T hücrelerinin herhangi bir antijen veya süperantijen olmaksızın aktivasyonu, bazen aksesuar hücrelerle direk hücre-hücre kontakı ile sağlanabilir. Sitotoksik ve helper bellek T hücreleri MHC-klas 1 ve 2 molekülleri yokluğunda da proliferatif yenilenme geçirebilir(10).

Keratinosit aktivasyonunu indükleyen T hücreleri

Bata-Csorgo ve ark, psoriatiklerden alınan stem hücrelerin aktive hücre siklusunu indüklediğini göstermiştir (PCNA+). Süpernatantların yüksek seviyede GM-CSF ve IFN- γ , düşük seviyede IL-3 ve TNF- α , ve değişen oranlarda IL-4 içerdiğini göstermişlerdir. Yalnız anti- IFN- γ ' nın bu etkiyi nötralize ettiğini bulmuşlardır. Bundan dolayı IFN- γ ' nın psoriatik deriden deride, aktive hücre siklusunu sağlayan stem hücrelere etkili anahtar bir sitokin olduğu düşünülmüştür. Ama aynı zamanda IFN- γ normal keratinositler üzerine de antiproliferatif etkisi vardır. Bu ayırım belki de psoriatik lezyonlardaki keratinositlerin IFN- γ ' ya yanıt defekti olmasıyla açıklanabilir. Nickoloff ve ark, SCID (severe combined immunodeficient) fare

ksenograft modelinde psoriasis immunolojisini araştırmışlar. Bir seri deneyden sonra nonpsoriatik vericilerden elde edilen normal derilerin SCID farelere transplante edilip, psoriatik vericilerden alınan aktive periferik kan derivesi immunositlerin enjeksiyonuyla psoriasis gelişimini göstermişlerdir. Bu fenomenden NK T hücreler olarak adlandırılan NK reseptörleri taşıyan (CD94 ve CD161 gibi) farklı bir T hücre subgrubunu sorumlu tutmuşlardır. Psoriatik keratinositler tarafından hayli eksprese edilen CD1d molekülüyle NK T hücre reseptörü bağlanması, NK T hücrelerinin IFN- γ üretimine yol açar. IFN- γ ' nın psoriasis keratinosit proliferasyonunda uzak ara rol oynayan tek sitokin olabileceği düşünülmüştür(8,10).

Boymann ve ark, yeni özel SCID farelere (yalnız T ve B hücreleri değil, aynı zamanda tip 1 ve 2 IFN reseptör aktivitesi olmadığından immatür NK hücrelerin şiddetli sitotoksik aktiviteleri bozuktur), psoriatik hastaların tutulmamış derilerini transplante edip, yerleşik T hücreleriyle ilişkili olarak önceden tutulmamış psoriatik transplante derilerde psoriasis benzeri deri lezyonları gelişimi gösterilmiştir. Sonuçta NK T hücrelerin doğal immunitenin bir kısmı olarak, IFN- γ üreterek keratinosit aktivasyonuna yol açabileceğini düşünülmüşlerdir(8,10).

Psoriasis Yol Açan Kutanöz Doğal İmmunite Elemanları

Psoriatik deride doğal immunitenin majör hücresel elemanları NK T hücreler, DC, nötrofil granülositler ve keratinositlerdir. Deri doğal immun sisteminin majör humoral içeriği, primer (proinflamatuvar sitokinler), defensin, ve katelisinler gibi antimikrobiyal peptitler, TLR (Toll-like receptors) ve C-tip lektinler (mannoz bağlayıcı lektinler) gibi mikrobiyal ürün reseptörleri, kompleman ve kompleman regülatör proteinleridir. Deri immun sisteminin diğer hücresel ve humoral komponentleri doğal immun

yanıtı eşlik eden endotel hücreleri, adezyon molekülleri, çok sayıda sitokin ve kemokindir(10).

Keratinositler

Psoriasisde keratinosit kök hücrelerinde artışın hücre artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bölünen suprabazal keratinosit havuzunun, aynı zamanda transient amplifiye hücreler de denir, psoriatik deride genişlediği düşünülmektedir. Bu psoriatik keratinositlerin, normal derideki keratinositlere kıyasla uzamış kapasiteyle apoptosise dirençli olmasıyla uyumludur. Keratinositler deri doğal immun sisteminin majör hücresel içeriklerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Nickoloff ve ark, psoriasisde epidermal hiperplazinin epidermal doğal immun sistemin aşırı bir yanıt formunu yansıttığını düşünmektedir.

Keratinositler proinflamatuvar hücre formunda TNF- α , IL-1 α ve IL-6 gibi sitokinler üretir. Ek olarak IL-8 (CXCL-8) gibi diğer birçok sitokin ve kemokinleri salgılayıp bunlar da nötrofil ve bazı T hücreler üzerine güçlü kemotaktiktir. Psoriatik lezyonel süpernatantlar pürifiye CD4+ T hücreleri aktive eder ki, bu da deri inflamasyonuna katkıda bulunduğunu gösterir(1,9,10).

Nötrofilik Granülositler

Psoriasisde erken çalışmalarda başlangıç lezyonlarında histolojik olarak perivasküler nötrofil birikiminin olduğu Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonra bu nötrofil birikiminin mikroskobik olarak tespit edilebilen Munro olarak adlandırılan mikroabselere neden olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup remisyonda agranülozoz olur. Nötrofiller insan lökosit deride elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunabilir(10,23).

NK T Hücreler

NK T hücreler ayrı bir CD3+ T hücre serisi olup, konvansiyonel T hücrelerinin tersine, NK reseptörleriyle (CD94 ve CD161 gibi C tipi lektin benzeri moleküller ve immunglobulin benzeri aileyi kapsar) etki eder ve TCR repertuarı oldukça kısıtlıdır (tercihan Va24+ V β 11+). CD1d molekülüyle sunulan glikolipid antijenin (α -galaktozil seramid veya glikozilfosfotidil inositol) tanınmasıyla aktive olur. Bu hücreler CD4+ ve CD4-CD8- (çift negatif) subgruplara ayrılıp, farklı sitokin üretimi (sırasıyla tip1/tip2 fenotipi ve selektif tip 1 fenotipi) ve kemokin reseptör ekspresyonları vardır. NK T hücreler doğal immun sistemin bir kısmı olarak tanınır, infeksiyonların erken fazında çok önemlidir. Çünkü direkt sitotoksik aktiviteleri ve hızla sitokin salgılama yetenekleriyle (IFN- γ ve diğerleri) adaptif immunitenin gelişimini sağlar. NK T hücrelerin disfonksiyonu ve sıklığındaki değişiklikler otoimmun ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. NK T hücreler psoriatik plaklarda olup nonlezyonel ve normal insan derisine oranla fazla sayıdadır. Ama psoriasislielerin dolaşımında ise NK T hücre sayısı azalır, bu azalma hastalık aktivitesiyle koreledir(8,10).

Aksesuar Hücreler (Dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar)

DC' ler profesyonel APC' ler olup dokuda antijeni alıp lenf nodlarına drene olur ve naive T hücrelerini aktive ederek spesifik T hücre yanıtı oluşmasını sağlar. İmmatür DC' ler antijeni yakaladığında matürasyon sürecine girer ve T hücrelerinin lenf nodlarındaki alanına geçip gerekli T hücre yanıtını uyarır. Son çalışmalarda DC' lerin yalnız koruyucu immun reaktivite aktivasyonu için değil, tolerans gelişimi için de önemli olduğu gösterilmiştir. DC' ler T hücre anerjisini uyarır veya regülatuar T hücre gelişimini sağlayarak periferik tolerans gelişimini sağlar. İmmun reaktivite ve tolerans arası denge bozulursa psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklar gelişebilir(10). Patojenik maddelerin varlığı, komşu hücrelerden stres sinyalleri (sağlıklı olmayan nekrotik hücreler veya apoptotik hücreler) naive T hücreleri uyarmak üzere DC' leri aktive edebilir. Krueger, travmatik hasarların (bazal membranı hasarlayan, keratinositler arası desmozom bağlantılarını bozan) epidermiste T hücre migrasyonuna (DC' ler de dahil) yol açıp psoriasis lezyonu gelişimine yol açabildiğini göstermiştir. Keratinositler, bu gibi defektlerde özellikle TNF- α başta olmak üzere değişik sitokinlerin salınımına, veya DC migrasyonu ve matürasyonuna yol açar. DC gelişimi, aynı zamanda NK T hücrelerini de etkiler. DC deride IL-12 ile NK T hücrelerin glikolipid/CD1d komplekse zayıf yanıtını artırıp, NKT hücrelerin IFN- γ ile "upregülasyonuna neden olur. Bu etkileşim psoriasisle ilişkili olabilir^{8,10}. Normal deride DC' ler immatür LC (CD83) ve dermal DC' ler olarak bulunur. DC' ler psoriasisli deride özellikle dermal komponentte artmış olup, çoğu matür veya aktive fenotipte CD80, 83, 86 ve DC-LAMP ekspresyonu gösterir. Ek olarak 2 farklı DC subtipi de psoriatik lezyonda gözlenmiştir; inflamatuvar dendritik epidermal hücreler ve plazmositoid DC' ler. Bunlar, aktive olup önemli TNF- α kaynağıdır. Dermal DC' ler psoriasisde tutulmamış deride de aktivedir. Tutulmamış derideki DC' ler, önceden aktivasyon belirtisini gösterebilir(10).

Kompleman sistemi ve mannoz bağlayıcı lektinler

Psoriatik sürecin bir kısmında kompleman aktivasyonu olabilir. Kompleman protein aktivasyon ürünleri, psoriatik skuamlarda özellikle C5ades arg olarak izole edilmiştir. Kompleman aktivasyon hipotezinde (stratum korneum otoantikör bağımlı), nötrofil infiltrasyonunu indükleyip reaktif hiperplaziye yol açıp lenfosit infiltrasyonu ile hastalığın kronik hal almasına yol açabildiği düşünülmeye karşın ispatlanamamıştır. Klasik kompleman aktivasyon yoluna alternatif olarak alternatif veya mannoz bağlayıcı lektin yolları da olup, her ikisi de doğal immun sisteme aittir. Bu sistem henüz psoriasisde araştırılmamıştır. C5b-9' un hücre proliferasyonuna yol açtığı ve psoriatik deride bol miktarda bulunduğu bilinmektedir. Psoriasisde keratinosit proliferasyonuna yol açıp açmadığı ise henüz çalışılmamıştır. Aktive keratinositlerin fazla miktarda

Doğal İmmunitenin Deri İmmun Sistem Elemanları	Psoriasisde ekspresyonu
HÜCRESEL	
Keratinositler: Epitelyal bariyer	Hiperplastik
Fagositler: Nötrofilik granülositler, monosit /makrofajlar	Artmış ve aktive
Dendritik hücreler	Tutulmamış deri de dahil artmış ve aktive
NK hücreler ve NK T hücreler	Artmış ve aktive
HUMORAL	
TLR ve HSP	Artmış
Antimikrobiyal peptitler; Defensinler, katelisinler	Artmış
Kompleman sistemi	Aktive
Doğal immunitite sitokinleri; TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18	Artmış
Kemokinler: CXCL8 (IL-8)	Artmış

kompleman proteinleri üretmesi, alternatif yolağın az oranda regülasyonuna yol açabilir(8,10).

Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler, hücre dizileri tarafından dokuya dış dünya temasında üretilen antimikrobiyal özellikte maddelerdir. Bunlardan bazıları, insan β -defensin-2 (HBD-2), katelisinidin (LL-37) ve HBD-3 olup psoriatik lezyonel epidermiste normal ve tutulmamış deriye oranla yüksek konsantrasyonda bulunur. Ek olarak DC ve T hücreler üzerine değişik defensinlerin kemotaktik aktiviteleri tanımlanmıştır. Örneğin HBD-2 CCR6' ya bağlanıp immatür DC ve lenfositlerin kemotaksisine yol açar. Psoriasisde bazı antimikrobiyal peptitlerin artmış ekspresyonu doğal immun yanıtın regülasyonunu gösterir(10).

Toll-like reseptörler

TLR' ler nonklonal patern tanıma reseptörleri olarak ta adlandırılıp birçok patojenin moleküler paternde tanınmasını sağlar. TLR' ler mikrobiyal yapıların erken tanınmasında önemlidir. Transkripsiyon faktörü nükleer faktör (NF)- κ B yoluyla sinyal iletip değişik inflamatuvar genlerin promotör bölgelerini aktive eder. Son zamanlarda TLR1, TLR2 ve TLR5' in psoriasis keratinositlerinde artmış ekspresyonu gösterilmiştir. TLR1 ve 2 lezyonel deride üst epidermiste fazla eksprese edilirken, TLR5' in ekspresyonunun lezyonel deride normal deriden az olduğu gösterilmiştir. Bu TLR' lerin lokalizasyonunun normal epidermiste kıyasla psoriatik epidermiste farklı olduğu görülmüştür. Diğer bir çalışmada, TLR1 ekspresyonunun lezyonel deri bazal keratinositlerinde normal deriye oranla fazla oranda bulunmuştur. TLR' lerin doğal immunité aktivasyonundaki rolünü araştırmak önemli görülmektedir(8,10).

Isı şok proteinleri (HSP)

Psoriatik deride HSP 27, 60, 70 gibi HSP' ler ve ligandları CD91 ekspresyonu artışı gösterilmiştir. Bu proteinler ve ligandları değişik yollardan immun yanıtı indükleyebilir; NF- κ B' yi tetikleyerek, DC' leri uyarak, ve DC' lerde IL-12 ekspresyonunu artırarak(8,10). Nomura ve ark, multiple doğal immun yanıt genlerini psoriatik deride karşılaştırmışlardır. IL-8 genomik ekspresyonunda artış, IL-8R β , katepsin (nötrofillerden), HBD-1 ve 2 regülasyonu ve nitrik oksit (NO) sentetaz indüksiyonunu psoriasisde göstermişlerdir. Bundan dolayı, psoriasis lezyonlarında doğal immun yanıt artışı resminde, NK T hücrelerin, aksesuar hücreler, kompleman aktivasyonu, nötrofil göçü, keratinosit aktivasyonu, IL-8' i içeren kemokinlerin aktivasyonu, primer sitokinlerin ve antimikrobiyal peptitlerin rolü majör trend olarak görülmektedir(10).

Psoriasisde immunopatogenez hipotezinin güncelleme ve geliştirilmesi

Şu anki bilgilerimiz ışığında, psoriasis henüz tespit edilemeyen bir tetikleyici uyarıya bağlı yanıt olarak genetik tespit edilmiş deride lokal kutanöz doğal immunitenin (TNF- α aktivitesinin fazla olmasıyla) abartılı tetiklenip hiperaktivite göstermesi şeklinde düşünülebilir. Bu doğal immun yanıtın reaksiyonu, NK T hücreler, DC' ler, nötrofiller, ve keratinositler tarafından sağlanıp, ihtimali olarak antijen bağımsız bir yoldan tercihan tip 1 T hücrelerin sonradan aktivasyonu ve gelmesi söz konusu olur. Psoriasisde keratinositler infiltre aktive T hücrelerinden salınan sitokinlere hassas olup psoriasiform hiperplazi oluşur. Psoriasis lezyonlarının kronik natürü lokal immun yanıtın düşük regülasyon mekanizmalarında eksiklik (örneğin regülatuar T hücrelerin gelişim defekti) ve/veya alternatif olarak bilinmeyen tetikleyici varlığına bağlı olabilir(8,10).

Defektif T Regülatör Hücrelerin Psoriasisde Rolü

İnflamasyon ve hastalıklarda değişik T lenfosit subtipleri immunoregülatuar fonksiyon göstermektedir. Bu T hücre gruplarından biri tespit edilmiş olup, CD4+ T lenfositlerden CD25 (IL-2 reseptörü α zinciri) eksprese eder ve T-regülatuar hücre olarak adlandırılır. Bu lenfosit immun yanıtı baskılayabilir ve hayvan modelinde otoimmun hastalık gelişimini önleyebilir. Bu hücreler TCR-bağımlı uyarıya anerjik, fakat bu hücre için önemli büyüme faktörü olan ekzojen IL-2 yanıtı proliferatif yanıt verir. Bu regülatör T hücreler CD4 ve CD8+ T lenfosit aktivitesini nonantijen spesifik olarak in vitro ve in vivo baskılar. Bu T lenfosit yanıtının supresyonu 2 özel olmayan mekanizmayla ilişkilidir; Hücre kontağı ve IL-10 ve TGF- β gibi supresif sitokinler. CD4+CD25+ T regülatör hücreler, yaklaşık periferel kan CD4+ T lenfositlerinin %10' u oranında bulunur. Diğer T regülatuar hücreler transkripsiyon faktörü FoxP3, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 kostimülasyon reseptörü (T lenfosit proliferasyonunu sınırlayan molekül) ve nöropilin-1 eksprese ederler. Bu T-regülatör hücreler timusta veya immatür DC'lerin antijen prezentasyonu ile periferel lenf nodlarında uyarılmasıyla artabilir. Bundan dolayı, immatür DC'lerin periferde de novo T regülatör hücrelerin uyardığı self-toleransın idamesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. T regülatör hücreler birçok otoimmun hastalıkta rol oynayıp, self antijenlere karşı toleransta rolü olup, konağı otoimmuniteden koruduğu farzedilir. T regülatör aktivite defekti psoriasisde gösterilmiştir. Sugiyama ve ark, psoriasis deri lezyonlarında ve periferel kanda T regülatör aktivite defekti göstermiştir. Psoriasisli hastaların dolaşımında T regülatuar hücre sayısı normal olmasına karşın, CD4+ T lenfosit proliferatif yanıtını baskılama defekti olduğunu göstermiştir. Bu grupta deri lezyonlarında T regülatör hücre sayısını artmış bulurken, efektör T lenfosit proliferatif yanıtını baskılamasını defektif bulmuşlar. Bu T regülatör hücre supresör fonksiyonel

aktivitesinin defektif olması, psoriasisde başarılı immunoterapi imkanını sunabilir. T regülatör hücre ekspansiyon veya sitokin üretimini in vivo veya in vitro manipülasyonu, potansiyel yeni tedavi yaklaşımlarını sağlayabilir. Mukozal antijen uygulamasının diğer bir supresör hücre tipi olan Tr3-hücrelerin IL-10 veya TGF- β salgılamasına yol açabilir(8).

Psoriasis patogenezinde sistem biyolojisi prensiplerini uygulama çevresinde bakış tam mekanizma tanımına yol açabilir. Kompleksitesi psoriasisde olay kaskadlarının tanımlanmasının imkansız olmasına yol açmaktadır. Tutulmamış psoriasis derisinde genel kutanöz doğal immunité aktivasyonu olarak DC aktivasyon markerları eksprese ederler. Latent, fakat aktive DC/T hücre sistemi, tutulmamış deride streptokok süperantijeni, travma (Köbner izomorfik fenomeni), β -blokerler gibi ilaçlar, belki de ScAg, EVHPV5 ve/veya diğerleri gibi değişik stimuluslarla tetiklenebilir¹⁰.

Sonuç

Psoriasis tek bir hücre tipi veya inflamatuvar sitokin hastalığından çok, birçok hücre, sitokin, kemokin, ve deride üretilen kimyasal medyatörler arasında etkileşimle immun sistem disregülasyonunun etkileşimiyle oluşması en iyi hastalık patogenezi konsepti olmalıdır(22).

Aktive DC'ler ve de IL-12, 15, 18 ve 23 gibi sitokinlerin tip 1 hücre aktivasyonu, ekspansiyonu ve polarizasyonuna katılabildiği düşünülmektedir. Bu sitokinler transkripsiyon faktörü nükleer faktör κ B' yi aktive edip immun bağımlı inflamatuvar kaskadı uyarır. ICAM ve VCAM gibi adezyon molekülleri ek inflamatuvar hücreleri çeker. Bununla birlikte patojenik inflamasyonun klasik T hücre aktivasyonu (peptit antijenin TCR'ne yapışmasıyla) veya glikolipidler gibi nonklasik antijenlerin NK-T hücreleri aktivasyonu ile oluşup oluşmadığı belli değildir. Bazı durumlarda proinflamatuvar sitokin karışımı, TCR'den bağımsız olarak T hücrelerinden IFN- γ salınımını tetikleyebilir psoriasisde etkili olabilir. DC aktivasyonu, hücrelerin inflamatuvar sitokin, HSP, aktive T hücrelerinde CD40L uyarımı, antijen yakalaması ve yanıt artışı, veya fokal deri bölgelerinde lenfoid organize kemokinlerin sentez artışına yol açabilir. T hücreleri (veya NK-T hücreler) aktivasyonu sonucu IFN- γ ve TNF- α salınıp tip 1 T hücreleri aktive eder. IFN- γ anahtar sitokin olup, STAT1 ve bir seri diğer transkripsiyon faktörlerini aktive edip iNOS, kemokin, adezyon molekülleri üretimini etkileyip lökosit trafiğini etkiler. Bu aktivasyon yolağı, eğer deride aktive olursa pDC' lerden IFN- α kronik salınımıyla da uyarılabilir. Belirgin inflamasyon (kızarıklık/ödem), vasküler hiperplazi, keratinositlere T hücre bağlanması tip 1 genlerin aktivasyonuna yol açar. Psoriasisde epidermal büyüme/farklılaşma programı, genişçe rejeneratif hiperplazi, bir hasar-onarım yanıtı olarak keratinositlerde programlı hiperplazi tipidir. İmmun tetikleme direkt keratinosit hasarıyla ilişkili olabilir, epidermiste lökosit trafiğı ve/veya ilişkilin inflamasyon sitokinlerine yanıtla olabilir(19). Psoriasis hücre bağımlı otoimmun hastalık olarak DC,

T hücre, inflamatuvar sitokinlerin etkileşim yanıtı olarak düşünülebilir. Bu reaksiyonla, geniş inflamasyon yapan gen ürünlerinin transkripsiyonal aktivasyonu lökosit trafiğinin değişimi, deride olan hücre büyüme paternlerinin değişimi olur. Reaktif antijenle tip 1 T hücre hastalığı olarak düşünülmesine karşın henüz kanıtlanamamıştır. Doğal immunité yolakları, alternatif anlamda aktive DC, T hücre, NK-T hücreler olarak benzer transkripsiyonal aktivasyonla tip 1 inflamatuvar genleri aktive eder. Tüm hücre ve sitokin etkileşimleri çevresel lenfoid organize kemokinlerle, DC ve T hücre infiltratları derideki lezyonların kronisitesinde rol oynar. Psoriasis kompleks bir hastalık olup immun bağımlı inflamasyonun epidermal hiperproliferasiyona neden olduğu düşünülmektedir. Deride psoriatik plak oluşumuna yol açan hastalık süreci, birçok hücre tipinin kompleks ağıyla etkileşimi sonucu kronik inflamatuvar evreyle sonuçlanır. Hücresel immunoloji, hücre biyolojisi, moleküler biyolojideki gelişmelerin, immun hücreler, efektör moleküller ve sinyal yolaklarının hastalık sürecinde anlaşılmasına yol açar. Bu spesifik hedeflerin tespiti biyolojik ajanların başarılı kullanımıyla sonuçlanabilir.

Kaynaklar

1. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigurdsson H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004; 135: 1-8.
2. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. Br J Dermatol 2004; 151: 3-15.
3. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004; 113: 1664-1675.
4. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. J Am Acad Dermatol 2003; 49: S51-6.
5. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin disease associated with Malassezia species. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 785-798.
6. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 107-110.
7. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. Br J Dermatol 2005; 153: 706-714.
8. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. 2006; 54: S67-80.
9. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. Clin Dermatol 2005; 23: 491-502.
10. Bos JD, Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol 2005; 152: 1098-1107.

11. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 37-39.
12. Muto M, Ohmura A, Hamamoto Y, Konishi Y, Shiozawa S, Youn JI, Tanifuji J, Furuya K, Sasazuki T, Ogawa H. Generalized pustular psoriasis: strategy for identification of psoriasis susceptibility gene. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 60-62.
13. Capon F, Dallapiccola B, Novelli G. Advances in the search for psoriasis susceptibility genes. *Mol Gen Met* 2000; 71: 250-255.
14. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 30-36.
15. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 1197-1204.
16. Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-9.
17. Detmar M. Evidence for vascular growth factor (VEGF) as a modifier gene in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;122: 209-210.
18. Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *JEADV* 2003; 17: 1-5.
19. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *JEADV* 2003; 17: 257-270.
20. Chairman F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 331-337.
21. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 44-50.
22. Ghoreschi K, Mrowietz U, Röcken M. A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J Mol Med* 2003; 81: 471-480.
23. Iizuka H, Takahashi H, Yamamoto AI. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 55-59.