

Psoriasisın İmmunpatogenezi

Nihal KUNDAKÇI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Psoriasis, patogeneğinde inflamatuvar ve immüno-
lojik birtakım olayların rol oynadığı, artmış epidermal
proliferasyon ile karakterize bir dermatozdur. Psoriasisli
hastalarda immün fonksiyona ait bazı anomaliler sap-
tanmaktadır, inflamasyon, psoriasisde önemli bir olay-
dır. Fakat inflamatuvar olayın, immün sistemin afferent
yolunda mı yoksa efferent yolunda mı aktive olduğu bi-
linmemektedir (1-4).

Psoriasisde hem hücrel hem de humoral immün
sistem ile ilgili bozukluklar saptanmaktadır (1,2).

A. PSORIASİSTE HÜCRESEL İMMÜNİTEDE DEĞİŞİKLİKLER

1. Periferik Kanda

Lenfositler: Uzun yıllardan beri, psoriasisli hasta-
ların dinitroklorobenzen (DNCB) ile duyarlanmasının,
normallere göre daha zor olduğu bilinmekte ve bu du-
rum psoriasisli hastalarda hücrel immünitede birtakım
bozuklukların olabileceğini düşündürmekte idi. Bu konu-
da yapılan bir seri çalışmada hastalarda immün ve inf-
lamatuvar mekanizmaların normalden farklı işlediği or-
taya konmuştur. Deri lezyonları düzeldiğinde, bulguların
normale dönmesi, tesbit edilen bozuklukların olayın ne-
deni olmaktan çok hastalığın sonucu olarak ortaya çık-
tığını düşündürmektedir.

Mononükleer hücre fonksiyonunu değerlendirmek
için kullanılan streptokinaz/streptodornaz (SK/SD) ve
PPD gibi antijenlere karşı gecikmiş hipersensitivite ce-
vabı psoriasisli olmayanlardaki gibidir, fakat SK/SD'ye
cevapta küçük bir eritem ve indurasyonla cevap veren-
lerde azalmış bir hücrel immün cevap düşünülmekte-
dir (1-6).

Psoriasisli hastaların lenfositleri nonspesifik mito-
jen concovalin A (Con A) ile stimüle edildiğinde daha
az blastojenik cevap verirler.

Geliş Tarihi: 3.11.1995

Yazışma Adresi: Dr.Nihal KUNDAKÇI
İbni Sina Hastanesi Dermatoloji Kliniği,
06100 Samanpazarı, ANKARA

Psoriasisde görülen lenfosit anomalileri Tablo 1 'de
özetlenmiştir.

Monosit ve Makrofajlar: Psoriasis hastalarında,
klinik olarak psoriasisın görülmesinden önce saptanan
en erken değişikliklerden birisi yüzeysel dermişte kan
damarları çevresinde makrofajların görülmesidir. Ayrıca
psoriasisın punktat lezyonlarında epidermal değişiklikler
bulunmadığında bile belirgin mononükleer hücre infilt-
rasyonunun psoriatik lezyonların gelişmesinde erken bir
bulgu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Psoriasisli hastalarda
periferik kanda T lenfositlerinin immün cevabı azal-
mışken, monositlerde bir cevap artışı veya aktivasyon
vardır.

Psoriasisde monositlerin, lenfosit derivesi kemotak-
tik faktör ve kompleman derivesi kemotaktik faktörler
için normalden daha fazla kemotaktik cevabı vardır.
Monositlerin fagositik ve bakteriyel cevapları ayrıca
NBT redüksiyonu da artmıştır.

Psoriasisde görülen monosit anomalileri Tablo 2'de
özetlenmiştir.

Nötrofiller: İnfeksiyonu olmayan tedavi edilmemiş
psoriasisli hastalarda periferik kanda nötrofil sayısının
yükselmesi dışında nötrofillerin proliferasyonu ve matü-
rasyonu etkilenmemiştir. Bununla birlikte psoriasis has-
talarında nötrofil kemotaksisi bozuktur. Bu bozukluklar
serum faktörleri ile ilgilidir ve aktivite artışı yönündedir.
Ayrıca psoriatik nötrofillerin invitro olarak endotel hü-
cresine aderansı artmıştır. Lityum karbonatın psoriasis
alevlendirmesi, nötrofiller üzerindeki etkisi ile ortaya
çıkılmaktadır. Psoriasisde bozuk olan bu nötrofil fonk-
siyon bozukluğunun hastalığa sekonder olduğu kabul
edilmektedir (2,7,8).

2. Deri Lezyonlarında

Psoriatik lezyonlarda dermal infiltrat T lenfositleri
ve makrofajlardan ve çok az sayıda B lenfositleri ve
nötrofillerden oluşur. Ayrıca antijen prezante eden
CD1+ dendritik hücreler (langerhans hücreleri) ve
P.FD1 (interdijital hücreler) ve faktör XIIIa antijenleri de
sayıca artmıştır. Hücre infiltrasyonunda CD4/CD8 T
hücre oranı psoriatik hastalarının dolanımdaki oranın-
dan fazladır. Bu da CD4 T hücrelerinin aktif ve selektif
olarak yapıldığını düşündürmektedir.

Tablo 1. Psoriasisle olgularda görülen lenfosit anomalileri

1. **Psoriasis hastalarında.**
 - intradermal deri testlerine reaksiyon azalmıştır.
 - Kanda T hücre sayısı azalmıştır.
 - Supressor hücre fonksiyonu bozulmuştur.
2. **Psoriasisli hastaların lenfositleri DNCB ile daha az duyarlanırlar.**
3. **Psoriatik lenfositlerde,**
 - Mitojenlerle blastogenezis azalmıştır.
 - Mikst lökosit kültürlerine cevap azalmıştır.
 - Lenfokinlerin üretimi azalmıştır.
4. **Psoriasis lezyonlarında dermiste aktive Th hücreler vardır.**
5. **Epidermiste erken lezyonlarda Th hücreler, Ts hücrelerden fazladır.**
6. **Gerileyen lezyonlarda epidermiste Ts hücre sayısı Th hücrelerden fazladır.**

Tablo 2. Psoriasisle görülen monosit anomalileri

1. **Psoriasisli olgularda Cr51 ile işaretli eritrositler daha hızlı temizlenmektedir.**
2. **Monosit üretimi artmıştır.**
3. **Monosit kemotaksisi artmıştır.**
4. **Monositlerin NBT boyasını redüksiyonu artmıştır.**
5. **Monokinler tarafından indüklenen lenfositlerin proliferasyonu artmıştır.**
6. **Lezyonlarda langerhans hücre sayısı azalmıştır.**

Buna karşılık lezyonların gerilediği dönemlerde epidermal geçiş artar ve CD8 T hücreleri aktive olur. Bu aktive T lenfositler, epidermal antijen prezante eden langerhans hücrelerinin dendritik çıkıntıları ile yakın temastadır. Langerhans hücreleri hem total sayı olarak hem de HLA DR+ oranları ile artmıştır. Psoriatik epidermiste yer alan bu langerhans hücreleri HLA DR+'dır, fakat, langerhans hücreleri için tipik olan CD1 antijeni yoktur. Bununla beraber bu HLA DR+, CD-langerhans hücreleri psoriasis için spesifik değildir. Psoriasis dışında başka benign inflamatuvar deri lezyonlarında da gözlenmektedir. Psoriatik lezyonlardaki epidermal hücrelerin T hücre aktivitesi ve proliferasyonundaki artan kapasitenin bu langerhans dışı DR+, CD-, HLe1+ antijen prezante eden popülasyona ait olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aktive CD4 T lenfositlerinin ve değişik fenotipteki antijen prezante eden hücrelerin bulunması burada lokal bir immün cevabın oluştuğunu düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında, psoriasis T hücrelerinin ortaya çıkardığı anormal keratinosit proliferasyonudur (1-6, 10).

CD4 T hücrelerinin psoriasisle ilgili rolü: Streptokokkal, viral antijenler gibi antijenlerin, antijen prezante eden hücreler tarafından T hücrelere prezentasyonu ile aktive olan CD4 T hücrelerinden IL2, IL6 ve IL8 salgılanır. Bu sitokinler veya keratinositlerin direkt olarak

aktivasyonu, keratinosit proliferasyonuna ve endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınımını stimüle eden sitokinlerin salınmasına yol açar. CD4 T hücrelerini etkileyen siklosporin A, Takrolimus gibi ilaçların psoriasis tedavisinde kullanılması ve son zamanlarda tedavide monoklonal anti CD4 antikörlerin kullanılması da T hücrelerinin psoriasisle ilgili rolünü düşündürmektedir (1-6,10-14).

Psoriasisle ilgili T lenfosit aktive edici antijenler: T lenfositleri aktive eden antijenlerin yapısı tam olarak bilinmemektedir. Fakat akut beta hemolitik streptokok enfeksiyonları ile guttat psoriasis arasında iyi tanımlanmış bir beraberlik vardır. Streptokok antijenleri psoriasisle tetikleyebilir. Tonsilliti takiben kronik psoriasis plaklarında alevlenme de bildirilmiştir. Tonsillerin çıkarılması veya rifampisin ile penisilin ya da eritromisin tedavisi psoriatik lezyonların gerilemesini sağlayabilmektedir.

Klinik gözlemlerin desteğinde küçük miktarlarda öldürülmüş streptokok veya diğer bakteriyel materyalin inokülasyonu, psoriasis lezyonlarını tetiklemektedir. Bu tip enfeksiyonlar uzak bölgelerdeki psoriasisle de provake etmektedir. Guttat ve kronik plak tip psoriasisli hastalarda A grubu streptokok antijenlerine periferik kan lenfosit cevabı artmıştır. Son zamanlarda guttat psoriasis lezyonlarında streptokokkal spesifik T hücre klonları izole edilmiştir. Bu gözlem bu hücrelerin psoriasisle ilgili patogenezindeki rolünü düşündürmektedir (15-18).

Bazı hastalarda T hücre aktive edici antijenler uzak veya lokal viral enfeksiyonlar olabilir. AIDS olgularında psoriasisle ilgili ağrıya olmasa da HIV ve/veya kandida veya stafilokoklar gibi fırsatçı enfeksiyon ajanlarına bağlı olabilir. Ayrıca normal yapıya karşı self toleransın postenfeksiyöz bir bozulmaya uğramasına veya antijenin taklit edilmesine bağlı olarak da bir reaksiyon meydana gelebilir (1,2).

Psoriasisle ilgili sitokinler: 1986 yılında, sitokinlerin aktive T lenfositlerden salgılandığı ve keratinosit proliferasyonunu stimüle ederek psoriatik sürecin başlamasına ve devamına yol açtığı ileri sürülmüştür. O zamandan bu yana anlaşılmıştır ki keratinositler de değişik sitokinleri salgılamakta ve bu sitokinler hem kendilerini hem de T lenfositleri etkilemektedir. T lenfositler ve keratinositler arasındaki bu etkileşim psoriasisle ilgili patogenezinde rol oynamaktadır (19-21).

Interlökinler: Psoriasisle ilgili IL1'in özel bir önemi vardır. Çünkü IL1 kemotaktik sitokinlerin üretimini stimüle eder ve lökositler için vasküler endotelial hücre adezyon moleküllerini; ELAM1 (endotel lökosit adezyon molekülü 1), VCAM1 (vasküler hücre adezyon molekülü 1) ve ICAM1 (intersellüler hücre adezyon molekülü 1)'i indükler.

IL1 bazı durumlarda direkt olarak keratinosit proliferasyonunu indükler. Bununla beraber beklenenin tersine psoriatik epidermiste normale karşılaştırıldığında IL1 alfa aktivitesi düşmüş, nonfonksiyonel IL1 beta aktivitesi yükselmiştir. Total IL1 biyoaktivitesindeki bu

düşme kısmen psoriatik deride IL1 inhibitörünün varlığına bağlıdır. Fakat aynı zamanda fonksiyonel olarak aktif IL1 formunun tüketimine de bağlı olabilir. Psorlatik epidermiste IL1 reseptör sayısı fazladır. IL1'in tersine IL6 konakçının travma veya infeksiyonları cevabında major mediatördür. IL8, potent bir nötrofil ve T hücre kemoatraktanıdır. Psorlatik epidermiste bunlar da yükselmiştir. Bu sitokinlere spesifik mRNA'nın saptanması bunların kısmen psorlatik keratinositler tarafından üretildiğini göstermektedir. Ayrıca invitro olarak her ikisinin de normal keratinositlerde stimulator etki yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle IL6 ve IL8 dermal infiltrattaki T hücrelerinde kemotaksi, proliferasyonu ve aktivasyonu artırabileceği gibi direkt olarak epidermal hiperplaziye neden olabilmektedir. Bunun dışında IL8, nötrofiller üzerindeki etkileri yoluyla psoriatik lezyonlardaki Munro mikroabselerinin oluşumundan sorumlu olabilir (1-6, 22-27).

Transforming Growth Faktör (TGF): TGF alfa, epitelial hücreler tarafından üretilir ve epitelial hücrelerin büyümesi için gereklidir. TGF beta ise epitelial hücre büyümesini inhibe eder. Lezyonal epidermal ekstraterlerde TGF alfa-mRNA düzeyleri yüksek bulunurken, TGF beta mRNA düzeyleri normalden veya lezyonsuz psoriatik epidermisten farklı değildir. Ayrıca lezyonal epidermiste EGF/TGF alfa reseptör oranı artmıştır. TGF alfanın angiogenezdeki etkileri psoriasiste belirgin dermal angiogenik cevaptan sorumlu olabilir. Ayrıca psoriatik deride saptanan çeşitli biyokimyasal bozukluklar, TGF alfa tarafından kronik EGF/TGF alfa reseptör aktivasyonuna bağlanabilir (1,2,27,29).

Gama interferon: Gama interferon aktive T lenfositlerinin bir ürünüdür. Serumda ve psoriatik lezyonlar üzerinde oluşturulan suction büllerindeki sıvıda gama interferon gösterilmiştir. Gama interferonun immunmodülatör ve antiproliferatif etkileri vardır. Gama interferon, ICAM1 salınmasına yol açar. ICAM1, lenfositlerdeki EFA için bir bağıdır. Psoriatik lezyonlarda intraepidermal lenfositlerin varlığı ICAM1'in keratinositlere etkisi ile ilgilidir. Bu nedenle lezyonal epidermiste T lenfositleri üzerine gama interferonun etkili olduğu kabul edilmektedir.

Gama interferon aynı zamanda normal keratinositlerin HLA DR yapılarını da etkiler fakat bu durum yalnızca aktif plakların kenarı veya toplu lezyonlar gibi çok inflame bölümlerde ender olarak gözlenmektedir. Ayrıca psoriatik keratinositler gama interferonun normal keratinositlerdeki büyümeyi inhibe edici etkilerinden etkilenmezler. Artmış proliferasyon ve epidermal hücre diferansiyasyonunun bozulması gibi bulgular, psoriatik keratinositlerin gama interferona cevabının bozuk olduğunu düşündürmektedir. Fakat bu durum spesifik reseptörlerin yokluğuna bağlanamaz. Çünkü gama interferon reseptörleri psoriatik epiderminin alt 1/2 kısmında gösterilmiştir. Psoriasisli hastalara intradermal olarak enjekte edilen gama interferon HLA DR yapısını etkileyebilir, fakat DNA sentezini etkilemez. Benzer şekilde gama interferonun sistemik verilmesinde de ce-

vap ya hiç yoktur ya da hafifçe düzelmeye olabilir (1,2,27-29).

TNF alfa (Tümör nekrozis faktör): TNF alfa, psorlatik lezyonlarda papiller dermiste dermal dendrositler ve fokal olarak keratinositler ve epidermal langerhans hücrelerinde bulunur. Bu sitokin, keratinositlerden IL8, ICAM1 ve TGF alfa yapımı indükler. TNF alfa (+) dermal dendrositlerin hemen üzerinde IL8 ekspresyonunun gözlenmesi bu durumu desteklemektedir. TNF alfa üreten dermal dendrositlerin psoriasis oluşumundaki rolü bu nedenle bunların bazal keratinositler ve endotelial hücreler arasındaki anatomik pozisyona bağlıdır (1-4,30).

B. PSORİASİSTE HUMORAL İMMÜNİTEDE DEĞİŞİKLİKLER

Hücre proliferasyonunda serumla ilgili birtakım faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Ancak psoriasisin oluşumu, devamı ve lezyonların rezolüsyonunda non-sellüler humoral faktörlerin rolü üzerinde çok fazla çalışma yapılmamıştır.

Hastalığın ortaya çıkışında, humoral faktörlerin varlığı, sağlam görünümlü deriye yapılan travma ile lokal bir psoriasis plağının ortaya çıkışı ve bir hastada travma gören tüm deri alanlarının benzer cevap vermesi (köbner fenomeni) ile gözlenmektedir. Ayrıca ters köbner fenomeninin varlığı da bu şekilde birtakım humoral faktörlerin varlığını düşündürmektedir.

Psoriasisli olguların serum ve plazmalarında da çeşitli anomaliler gözlenmektedir. CRP ve alfa 2 makroglobulin düzeylerinde yükselme vardır. Bu düzeyler hastalığın şiddeti ile orantılıdır fakat başka durumlarda da saptanan bu bulgu muhtemelen sekonder bir gelişimdir. Psoriasiste gözlenen en önemli bulgu IgA düzeylerinde yüksekliktir. Hastaların serumunda saptanan immün kompleksler de IgA tipindedir. IgA düzeyleri ile klinik düzelmeye arasında bir korelasyonun bulunmaması hastalarda IgA'nın deri belirtileri ile direkt olarak ilgili olmaktan çok immün veya inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Normal şahıslarda karşılaştırıldığında psoriasisli olgularda serumda monositler azalmış, fakat nötrofillerin kemotaktik aktiviteleri artmıştır.

Psorlatik serum, çeşitli anti IgG sınıfı faktörler içerir. Bunlar deriye ve lenfositlere bağlıdır. Aktif psoriasisli olguların serumunda E rozet formasyonunun bir inhibitörü tesbit edilmiştir. Aktif hastalığı olanların serumu, farede lenfositlerin indüklediği angiogenezis, statik hastalığı olanlardan daha fazla hızlandırmakta ve invitro olarak normal insan endotel hücrelerinin proliferasyonunu modüle etmektedir. Bu bulgular, psoriatik lezyonlarda gözlenen yeni damar oluşumları ile karakterize vasküler değişiklikleri açıklamaktadır. Ayrıca, psoriatik olmayan insan fibroblastlarına normal ve psoriatik serum eklendiğinde, psoriatik serumun proliferasyonu daha fazla artırdığı gözlenmektedir (1-6,31).

Tablo 3'de psoriasisli hastaların serumunda gözlenen anomaliler özetlenmiştir.

Stratum korneumdaki immünolojik bozukluklar, antikor ve kompleman depolanması: Psoriatik lezyonlardan alınan deri biyopsilerinin direkt immunofloresan muayenesinde kepeklerin alt kısmında, stratum korneumda IgG ve C3 depolanması, daha az olarak da IgM ve IgA depolanmaları görülür. Stratum korneumda saptanan bu IgG ve C3 depolanması psoriatik deri lezyonlarında erken bir bulgudur.

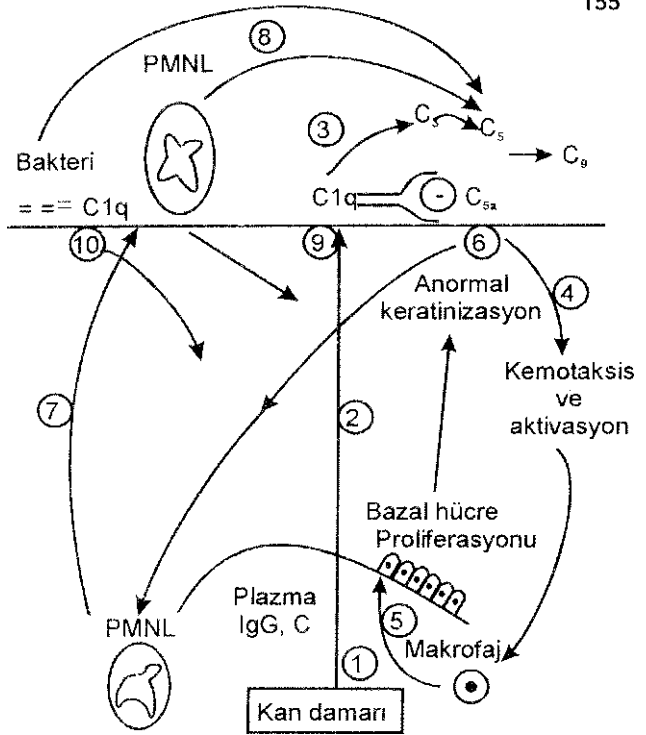
Tüm insanların serumu normal derinin stratum korneumuna karşı reaksiyon verebilen antikorlar içerir. Diğer bir deyimle hemen herkeste komplemanı fikse eden stratum korneum antikorları vardır. Serumdaki antistratum korneum antikorlarının titresi, hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile ilgili değildir. Psoriasisli olmayanlarda da çok yüksek titrelerde antistratum korneum antikorları bulunabilir.

Normal deri biyopsileri stratum korneumda IgG ve C3 depolanması yönünden muayene edilirse bu antikorların invivo bağlanması gösterilemez. Normalde plazmadaki antistratum korneum antikorları invivo olarak normal stratum korneum ile reaksiyona girmez. Bu reaksiyona engel olan nedenler açık değildir. Stratum korneumdaki antijenlerin, antikorların bunlarla birleşmesine engel olacak şekilde maskelenmiş olduğu, psoriasisiste ise bu maskelenmenin bozulması nedeniyle immün depolanmanın bulunduğu düşünülmektedir.

Psoriasisin erken lezyonlarından alınan biyopsilerde korneum tabakasında IgG ve kompleman depolanması vardır. Fakat antistratum korneum antikorlarının stratum korneum antijenlerine invivo bağlanması, psoriasis için spesifik değildir. Psoriatik plaklarda invivo bağlanma görülür. Fakat diğer deri hastalıklarında da

Tablo 3. Psoriasisiste serum anomalileri

- Psoriasisli hastaların serumu:**
 - Kemotaktik faktör üretimi azalmıştır.
 - Psoriasisiste lökositler tarafından azaltılan NBT ve blastogenezi normale döndürür.
 - Lenfosit blastogenezi inhibe eder.
 - HeLA hücreleri için inhibitör faktör aktivitesinin proliferasyonunu azaltır.
 - Koyun eritrositleri ile T hücre rozet formasyonunu inhibe eder.
- immunglobulin anomalileri:**
 - Serum IgA düzeyi yükselmiştir.
 - Serum IgM düzeyi düşmüştür.
 - Özellikle IgA içeren dolaşan immunkompleksler vardır.
- Diğer serum anomalileri:**
 - CRP düzeyleri yüksektir.
 - Alfa 2 makroglobulin artmıştır.
 - C3, C3c, C5 ve C4 düzeyi yüksektir.
 - Bazı durumlarda alfa 1 antitripsin yoktur.
 - Properdin düzeyi düşüktür.
 - Kompleman aktivasyonu muhtemel inhibitördür.



Şekil 1. Psoriasisin immunpatogenezi (2): Travma ve diğer stimuluslar IL1 salınımına neden olur ve genetik olarak hiperproliferasiyona eğilimli epidermiste ya da hemen epidermiste altında eicosanoidler salgılar. Kan damarlarından plazma proteinleri sızar, bunlar antistratum korneum antikorları ve kompleman içerirler. Travma, vasküler permeabiliteyi artırabilir. Plazma proteinleri epidermisi geçerek, stratum korneuma yayılır. Burada stratum korneum antijen-antikor reaksiyonu ve antistratum korneum antikorları meydana gelir. IgG'nin Fc ucuna C1q bağlanır ve kompleman aktive olur. Kompleman aktivasyonu ile C5a meydana gelir. Bu da monositlerin kan damarlarını terketmesine ve aktive makrofaj haline gelmesine neden olur. Bu etki IL1 ve eicosanoidlerce de meydana getirilebilir. Makrofajlar, proliferatif faktör ve eicosanoidleri salgılar, bunlar da epidermal hücre proliferasyonu, anormal keratinizasyon ve psoriatik sürecin oluşmasına neden olur.

C5a ve LD4 gibi eicosanoidler PMNL için kemotaktik faktör olarak rol oynarlar. PMNL'ler damar dışına çıkar ve stratum korneuma kadar giderler. PMNL'ler C5'den C5a'yı meydana getirir. Bakteriler de antibakteriyel Ag-Ab reaksiyonu ile kemotaktik faktörleri hazırlar, C5'i direkt olarak C5a'ya dönüştürür. Sonuç sürekli bir inflamasyon ve epidermal hücre proliferasyonudur. Nötrofiller epidermise girer ve stratum korneuma göç ederek Munroe mikroabselerini ve spongiform püstülleri meydana getirirler. Nötrofillerin meydana getirdiği faktörler, C5 molekülünü C5a'ya parçalar veya kendileri de kemotaktik rol oynayabilir. Bu durum da inflamasyonu sürekli kılar, inflamasyon, aynı zamanda daha çok eicosanoid salınımına neden olur. Bu daha fazla inflamasyon ve epidermal proliferasyonu getirecektir.

Monositler, doku makrofajları haline gelir ve epidermal bazal hücreler yakınında toplanır. Bu makrofajlar, C5a ve stratum korneumdan salınan diğer maddeler tarafından aktive edilebilirler. Makrofajlar monokinleri salgılar, monokinler de epidermal hücre proliferasyonunu da indükler ve lenfositlerin yanında supressör yapılar olarak rol oynar. Makrofajlar, aynı zamanda eicosanoidleri de salgılar.

Epidermisin genetik olarak hiperproliferasiyona yatkınlığı ve monositlerin hiperaktif olmaları kendiliğinden durmaz. Çevredeki deride devam eden bu hızlanmış süreçten etkilendiğinden psoriasis lezyonu genişler.

Sonuç: 1. Sürekli kronik, hiperprolifereatif epidermal deri hastalığı, 2. Belirgin dermal makrofaj infiltrasyonu ile karakterize hastalık, 3. Stratum korneumda nötrofilik infiltrasyon ile karakterize bir hastalık olarak; PSORIASIS'tir.)

benzer antikör depolanma örneği görülebilir. Stratum korneum antikörlerinin psoriasis ve normal yara iyileşmesindeki rolü bugün için tam açıklık kazanmamıştır (1-6,32-35).

Kemotaktik faktörler: Psoriasis skuamlarının ekstrileri, PMNL ve monositler için kemotaktik faktörler içerir. Ayrıca bu ekstriler, PMNL için kemokinetiktir. Kepeklerde bulunan maddeler migrasyona neden oldukları gibi aynı zamanda migrasyon hızını da artırır. Psoriatik skuamlardaki bu faktörler, psoriasis için karakteristik olan Munroe mikroabseslerini ve subkorneal püstüllerdeki nötrofil akümüülasyonunu açıklar.

Kemotaktik faktörlerin yapısı tartışmalıdır. C5a, katepsin I, plasminojen aktivatör, bakteri yüzeyindeki bakteriyel ürünleri veya arazişik asit deriveleri gibi çeşitli faktörler kemotaksis artışından sorumlu olabilir. Psoriasisli hastaların nötrofilleri bazen invitro olarak anormal davranır. Kemotaksis artışı, fagositoz artışı ve kanda sayıca artışın yanısıra aderansın artışında da rol oynar.

Psoriasis, inflamatuvar bir deri hastalığıdır, inflamasyon kendiliğinden durmaz. Erken bulgular, normal yara iyileşmesindeki bulgular gibi olabilir. Aşırı bir inflamatuvar cevap ve bu cevabın sonlandırılmaması kronik inflamasyona ve psoriasisin hiperproliferatif epidermisine yol açar (1,2,32-37).

Şekil 1'de psoriasisin immunpatogenezi şema üzerine özetlenmiştir.

PSORIASİSTE GENETİK FAKTÖRLER

Psoriasisde, genetik defektin T lenfositlerde, antijen prezante eden hücrelerde veya keratinositlerde olma veya tüm hücrelerde kombine bir bozukluk olma ihtimali vardır. T lenfositlerde TCR V geni kullanımında kısıtlama olabilir. Bu durum özellikle streptokokkal antijenlerin psoriasisdeki rolü ile ilgili olabilir. Streptokokkal M5 proteini selektif olarak T hücrelerini aktive eden superantijen olarak davranır. Alternatif olarak epidermal hiperproliferasyonu kontrol eden inhibitör faktörlerin üretiminde rolü olan CD8 supressör T hücrelerinin fonksiyonunda bozukluk olabilir. Antisitokinler veya 1110 gibi sitokin sentezini inhibe eden diğer potansiyel inhibitör faktörler, başta gama interferon ya hiç yoktur ya da çok düşük konsantrasyonda bulunur. Genetik defekt, antijen prezante eden fonksiyonu etkiliyor olabilir. Öyle ki antijenler deriden elimine edilemez ve birikir. Bu da T hücrelerini stimüle eder ve psoriatik süreç devam eder. HLA DR 7'nin psoriasis ile birlikteliği bu görüşü desteklemektedir (1-6,38-40).

Belki de psoriasisdeki genetik defekt keratinositler ve bunların sitokinlere cevabının bozukluğudur. Psoriatik keratinositlerin gama interteronun büyümeyi inhibe edici etkisine cevabının azalması, TNF alfa ve TGF beta gibi diğer inhibitör sitokinleri de etkilemektedir. Ayrıca psoriatiklerin keratinositleri stimülatör sitokinlere anormal cevap vermedikleri. Psoriatik keratinositlerin

uyardığı sitokinlerin stimülasyondaki rolleri normal derideki keratinositlerden farklıdır bu durum da olayı uzun süreli yapar. Psoriasisin gelecekteki tedavisi antisitokin tedaviyi içerebilecektir. Fakat çok kompleks olan bu ağ içinde tek bir sitokin üzerinden bu tedavinin yapılması mümkün görülmemektedir (1,2,41,44).

Direkt olarak T hücrelerine karşı tedavi (anti CD4 monoklonal antikörleri ile) veya bunların deriye migrasyonuna karşı tedavi (adezyon molekülleri veya bunların ligandları ile) daha etkilidir. Bununla birlikte bu tedavilerin hepsi nonspesifiktir ve normal insan immün defans mekanizmalarını etkilemektedir. Antijen spesifik T hücrelerini hedefleyen tedaviler daha uygun olabilir. Belki de gelecekte hastalığa yol açan T hücrelerin subpatojenik dozları ile T hücre vaksinasyonu yaparak regülatör T hücreleri uyarılarak aktivite kontrol altına alınıp, azaltılabilecektir (1,2,45,46).

Alternatif olarak, eğer TCR V geni kullanımı kısıtlılığı gösterilmişse TCR peptidleri ile immünizasyon mümkün olabilir. Diğer bir yaklaşım MHC antijenlerinin sentetik peptidlerle bloke edilmesi olabilir. Bu peptidler, hastalığı ortaya çıkaran antijenik peptidlerle yer değiştirir (1-3).

Psoriasisde ortaya çıkaran immünolojik mekanizmaların araştırılması, psoriasis tedavisinde yeni ufukların açılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Baker BS, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Derm* 1992; 126:1-9.
2. Dahi MV. *Clinical immunodermatology*, 2nd ed. Year Book Med Pub, 1988; 268-78.
3. Obalek S, Haftek M, Glinsk W. Immunologic studies in psoriasis. *Dermatologica* 1977; 155:13-23.
4. Cormane RH. Immunopathology of psoriasis. *Immunological Research* 1981; 201-15.
5. Guilhou JJ, Clot J, Meynadier J, Lapinski H. Immunological aspects of psoriasis. I Immunoglobulins and anti IgG factors. *Br J Derm* 1976; 94:501-6.
6. Guilhou JJ, Meynadier J. Immunological aspects of psoriasis. II Dissociated impairment of thymus dependent lymphocytes. *Br J Derm* 1976; 95:295-301.
7. Liu C, Ji M, Fang X, et al. Peripheral leucocytes in psoriasis. *Int J Derm* 1988; 27(9):638-41.
8. Schroder JM, Gregory H, Young J, et al. Neutrophil activating proteins in psoriasis. *J Invest Derm* 1992; 98:241-7.
9. Beurskens T, Chang A, van Erp PEJ, et al. Epidermal proliferation and accumulation of polymorphonuclear leucocytes in the psoriatic lesion. *Dermatologica* 1989; 178:67-72.
10. Valdimarson H, Baker B, Jonsdottir I, et al. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunology Today* 1986; 7(9):256-9.

11. Clot J, Dardanne M, Brochier J, et al. Evaluation of lymphocyte subpopulations and T cell function in psoriasis. *Clin Immun Immunopathol* 1978; 9:389-97.
12. Ligresti DJ, Neff JC, Lowney ED. Increased helper/suppressor T-cell ratio in psoriasis. *Arch Derm* 1982; 118:966-70.
13. Hammar H, Gu S, Johhannesson A, et al. Subpopulations of mononuclear cells in microscopic lesions of psoriatic patients. Selective accumulation of suppressor/cytotoxic T cells in epidermis during the evaluation of the lesion. *J Invest Derm* 1984; 83:416-20.
14. Baker BS, Swain AF, Fry L, et al. Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *Br J Derm* 1984; 110:555-64.
15. Whyte HJ, Baugman RD. Acute guttate psoriasis and streptococcal infection. *Arch Dermatol* 1964; 89:356-60.
16. Rosenberg EW, Noah PW. The Koebner phenomenon and the microbial basis of psoriasis. *JAAD* 1988; 118:151-8.
17. Baker BS, Powles AV, Malkani AK, et al. Altered cell mediated immunity to group A haemolytic streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 125:38-42.
18. Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, et al. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis. *JAAD* 1986; 14:761-4.
19. Kapp A, Textor A, Krutman J, Möller A. Immunomodulating cytokines in atopic dermatitis and psoriasis. Production of tumor necrosis factor and lymphotoxin by mononuclear cells invitro. *Br J Derm* 1990; 122:587-92.
20. Nickholoff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Derm* 1991; 127:871-84.
21. Gearing AJ, Fincham NJ, Bird CK, et al. Cytokines in skin lesions of psoriasis. *Cytokine* 1990; 2(1):68-75.
22. Schopf RE, Naumann S, Rehder M, et al. Solubl intersellular adhesion molecule-1 levels in patients with psoriasis. *Br J Derm* 1993; 128:34-7.
23. Dummer R, Dunkel FG. Solubl IL2 receptors and psoriasis. *Arch Derm Res* 1991; 283(2):38-9.
24. Duncan JI, Horrocks C, Omerod AD, et al. Solubl IL2 receptor and CD25 cells in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 1991; 85(2):293-6.
25. Neuner P, Urhanski A, Trautinger F, et al. Increased IL6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 97(1):27-33.
26. Tuschil A, Lam C, Haslberger A, et al. Interleukin 8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. *J Invest Dermatol* 1992; 99:294-8.
27. Gomi T, Shiohara T, Munakata T, et al. Interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127:827-30.
28. Barker JN, Karabin GD, Stoof TJ, et al. Detection of interferon gamma mRNA in psoriatic epidermis by polymerase chain reaction. *J Derm Sci* 1991; 2(2):106-11.
29. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, et al. Overexpression of transforming growth factor alfa in psoriatic epidermis. *Science* 1989; 243:811-3.
30. Creaven PJ, Stoll HR Jr. Response to tumor necrosis factor in two cases of psoriasis. *JAAD* 1991; 24(5 pt 1):735-7.
31. Hall RP, Peck GL, Lawley TJ. Circulating IgA immune complexes in patients with psoriasis. *J Invest Derm* 1983; 80:465-8.
32. Demidem A, Taylor JD, Grammer SF, et al. T lymphocyte activating properties of epidermal antigen presenting cells from normal and psoriatic skin: evidence that psoriatic epidermal antigen presenting cells resemble cultured normal langerhans cells. *J Invest Derm* 1991; 97(3):454-60.
33. Johanneson A, Hammer H, Sundquisti KG. The deposition of immunoglobulin and complement in stratum corneum in microscopic lesions in patients with active psoriasis. *Acta Dermatovener (Stock)* 1982; 62:21-5.
34. Krogh HK, Tonder O. Antibodies in psoriatic scales. *Scand J Immunol* 1973; 22:45-51.
35. Qutaishat SS, Kumar V, Beutner EH. A distinct stratum corneum antigen in psoriasis and its reactions ith stratum corneum antibodies. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1992; 100:341-6.
36. Beutner EH, Jarzabek CM, et al. Autoimmunity in psoriasis. *Arch Derm Res* 1978; 261:123-34.
37. Beutner EH, Jarsabek CM, et al. Autoimmunity in psoriasis. *Immunopathology of the skin*, 3rd ed. Newyork: Wiley & Sons, 1987:703-26.
38. Tank B, Dijk G, Sluis J, et al. Detection of basal cell determinants in human psoriatic skin, A monoclonal antibody study. *Arch Derm Res* 1986; 279:68-70.
39. Bjerke JR, Livden JK, Matre R. Fey receptors and HLA DR antigens on endothelial cells in psoriatic skin lesions. *Acta Dermatovenerol (Stock)* 1988; 68:306-11.
40. Rue M, Munozova H, Russ G, et al. Reduced expression of HLA DR antigens on PWM stimulated T lymphocytes in patients suffering from psoriasis vulgaris. *Immunology* 1991; 182(2):197-204.
41. Nicholas JF, Chamchick N, Thivolet J, et al. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991; 338(8762):321.
42. Poizot Martin J. Are CD4 antibodies and peptide T new treatments for psoriasis? *Lancet* 1991; 337(8755): 1477.
43. Marcuson JA, Talme T, Wetterberg L, et al. Peptide T, a new treatment for psoriasis? a study of nine patients. *Acta Derm Venereol* 1991; 71:479-83.
44. Delfino M, Fabbrocini Brunetti B, et al. Peptide T in the treatment of severe psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:68-9.
45. Farber EM, Cohen EN, Trozak DJ, et al. Peptide T improves psoriasis when infused into lesions in nanogram amounts. *JAAD* 1991;25:658-64.
46. Takematsu H, Ozawa H, Yoshimura T, et al. Systemic TNF administration in psoriatic patients: a promising therapeutic modality for severe psoriasis. *BrJ Dermatol* 1991; 24:209-10.