

AKTİF VE İNAKTİF PSORİAZİSLİ OLGULARDA T LENFOSİT SUBGRUPLARININ VE DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ HÜCRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nihal Kundakçı*

Murat Turgay**

Hatice Erdi*

Atıf Taşpınar***

Güner Tokgöz****

Psoriasis, toplumda % 1 - 3 sıklığında görülen, kronik seyirli, nüks ve remisyonlarla karakterize bir dermatozdur. Hastalıkla ilgili yoğun araştırmalara rağmen etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (1,5).

Psoriaziste primer patojenik faktör, hücre çoğalmasında normal kontrol mekanizmalarının bozulması ile ortaya çıkan epidermal proliferasyon artışı ve keratinizasyon bozukluğudur. Epidermal sellüler hiperproliferasiyona yol açabilen çeşitli immünolojik, biyokimyasal ve ultrastrüktürel anomaliler araştırılmakta ve psoriasis patogenezi ve etyolojisine açıklık getirilmeye çalışılmaktadır (5).

Son zamanlarda psoriazisin immünpatogenezi konusunda çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Psoriaziste immün sistemle ilgili çeşitli bozukluklar gösterilmektedir. Psoriazisli olgularda dolaşımdaki T hücre sayısında azalma epidermiste T helper ve supressor hücre oranlarında bozukluklar gösterilmiştir. Bu bulgular; psoriazisin, T hücrelerinin ortaya çıkardığı anormal keratinosit proliferasyonu olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Psoriazisli olgularda yapılan çalışmalarda immün ve inflamatuvar mekanizmaların normalden farklı işlediği ortaya konmuştur. Ancak bu bulguların deri lezyonları düzeldiğinde normale dönmesi, saptanan bozuklukların olayın nedeni olmaktan çok hastalığın sonucu olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir (1,2,3,5,7,8,10,12,17).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fakültesi İmmunoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

**** A.Ü. Tıp Fakültesi İmmunoloji Bilim Dalı Başkanı

Geliş Tarihi : Kasım 24, 1995 Kabul Tarihi : Aralık 25, 1995

Çalışmamızın amacı psoriazisli hastalarda T hücre subgruplarının ve doğal öldürücü hücrelerin durumunu değerlendirmek, bu immünolojik bulguların hastalığın aktif ve inaktif dönemindeki farklılıklarını araştırarak psoriazis patogeneğinde T hücre subgruplarında bir defektin ya da doğal öldürücü hücrelerin rolü olup olmadığını tartışmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Psoriazis polikliğinde izlenen 40 psoriazis hastası (20 kadın - % 50, 20 erkek - % 50) üzerinde gerçekleştirildi. Hastalarımızın yaş dağılımı 12 - 75 yaş arasında değişiyordu, ortalama yaş 41 ± 16 olarak hesaplandı. Olgularımızda hastalık süresi 1,5 ay ile 30 yıl arasında değişiyordu, ortalama hastalık süresi 11.2 ± 9.7 yıl idi. Hastalarımızda psoriazis tanısı klinik olarak konuldu. Hasta grubumuzda yer alan olgulardan 9'unda (8 PV*, 1 GPP öyküsü olan) aktif durumda hastalık yoktu. Aktif hastalık öyküsü olan 31 olgunun 27 sinde PPV, 3 ünde GPV, 1 olguda ise IP vardı.

Kontrol grubu ise yaş ortalaması 26 ± 3.2 (11 - 60 yaş) olan 25 sağlıklı bireyden oluşuyordu. Kontrol grubunun 13'ü (% 56) kadın, 12'si (% 44) erkekti.

Olgumuzda hastalık şiddeti PASI Skoru (Psoriasis Area Severity Index, Psoriazis Alan Şidet İndeksi)ne göre değerlendirildi. Bu skor baş, gövde, üst ve alt ekstremitelerde yer alan lezyonların şiddeti ve yaygınlığı dikkate alınarak hesaplandı (5).

ALAN	= A :	% 1 - 10 = 1	% 51 - 70 = 4
		% 11 - 30 = 2	% 71 - 90 = 5
		% 31 - 50 = 3	% 91 - 100 = 6

Şiddet; Eritem (E), Skuam (S), İnfiltrasyon (I) için; yok = 0, hafif = 1, orta = 2, şiddetli = 3 olarak derecelendirildi.

Baş (B) için bu skor 0.1; üst (Ü) ekstremiteler için 0.2; gövde (G) için 0.3 ve alt ekstremiteler (A) için 0.4 ile çarpılarak bulundu. Buna göre formül şu şekilde oluşmaktadır :

* (Kısaltmalar : PV : psoriazis vulgaris, PPV : Plak tip psoriazis vulgaris, GPV : Guttat psoriazis vulgaris, IP : İnvers psoriazis, GPP : Generalize püstüler psoriazis)

PASI : 0.1 (EB+SB+IB) AB + 0.2 (EÜ+SÜ+IÜ) AÜ + 0.3 (EG+SG+IG) AG + 0.4 (EA+SA+IA) AA

Klinik olarak aktif hastalık tablosu bulunan hastalarımızda PASI skoru 0.6 ile 20.8 arasında değişiyordu, ortalama PASI skoru 4.5 ± 4 idi.

Olgularımızdan 6'sında ailede psoriasis vardı. 18 olguda sigara alışkanlığı, 3 kadın olguda menstruel siklus düzensizliği nedeniyle ilaç kullanma öyküsü vardı. İnaktif dönemdeki psoriasis vulgarisli bir olguda dermatolojik muayene ve dermatopatolojik inceleme ile digitat dermatoz tanısı kondu.

Tetkik yapılmadan önce 1 ay içinde hastalarımızın sistemik ya da topik herhangi bir tedavi almıyor olmalarına dikkat edildi.

Hasta ve kontrol grubundan tetkik için antikoagülan tüp içine 10 cc venöz kan alındı. Bu örneklerden $100 \mu\text{l}$ hem kontrol hem de test tüplerine konuldu. Kontrol tüpüne $20 \mu\text{l}$ kontrol ilave edilerek örnek tüpüne de $20 \mu\text{l}$ monoklonal antikor konuldu ve pipetle karıştırıldı. Kontrol ve örnek tüpü ışıktan korunarak oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her ki tüpe de 2 ml «İysing solusyonu» ilave edildi ve karıştırıldı. Bundan sonraki aşamada kontrol ve örnek tüpleri yine oda ısısında olmak üzere 10 dakika süre ile ikinci kez inkübe edildi. İnkübasyonu takiben tüpler 5 dakika süre ile 300xg de santrifüj edildi ve üstteki kısım boşaltıldı. Herbir tüpe PBS (%0.02 Azi-de) solüsyonundan 2 ml eklendi. İkinci kez tekrar 5 dakika süre ile 200xg de santrifüj edildi. Üstteki kısım döküldü, dipte kalan hücreler $500 \mu\text{l}$ «Sheath fluid» ile resüspanse edildi. Hazırlanan örnekler analiz yapılmaya kadar $2-8^\circ\text{C}$ de, karanlıkta bekletildi. Bu işlemler herbir monoklonal antikor için tekrarlandı.

Örneklerin flow sitometre analizi: Çalışmada Becton Dickinson Fac Scan, model : Consart 32 flowsitometre cihazı kullanıldı. İşaretlenmemiş FİCT ve PE ile işaretli kalibrasyon partikülleri (Calibre Beats) kullanılarak, Autocamp programında cihazın kalibrasyonu yapıldı. Daha sonra simultest programı kullanılarak daha önce hazırlanmış Lenco Gate tüpünde granülosit, monosit, lenfosit sayımları yapıldı. Daha sonra simultest programı kullanılarak daha önce hazırlanmış LencoGate tüpünde granülosit, monosit, lenfosit sayımları yapıldı. Daha sonra kontrol tüpü ve çalışma gruplarına ait tüplerde sayım yapıldı. Aktif, inaktif psoriazisli hastaların ve kontrol grubunun total T lenfosit, yardımcı T hücre (Th : T helper), baskılayıcı T hücre (Ts : T suppressor), doğal öldürücü (Natural Killer : NK) hücre ve aktif T lenfosit yüzdeleri tayin edildi.

İstatiksel metod : Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve student t testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalarımızda elde edilen sonuçlar; hastalığın aktivite ve şiddetine (PASI skoruna) göre ayrı ayrı ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hasta grubu yaş ortalaması 41.5 ± 16.5 (12 - 70 yaş) olan aktif dönemdeki psoriazisli 31 hasta ile, yaş ortalaması 41.2 ± 14.98 olan (23 - 75 yaş) inaktif dönemdeki 9 hastadan oluşuyordu. Aktif dönemdeki hastaların 16'sı (% 51.6) erkek, 15'i (% 48.4) kadın, inaktif dönemdeki hastaların ise 4'ü (% 54.4) erkek, 5'i (% 55.6) kadındı. Aktif dönemdeki hastalarımızın hastalık süresi 1.5 ay ile 30 yıl arasında (ortalama süre 8.24 yıl), inaktif dönemdeki hastalarımızın hastalık süreleri 8 ay - 30 yıl arasında (ortalama süre 11.23 yıl) idi. Aktif ve inaktif durumdaki psoriazisli olgularımızın hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Aktif durumdaki hastalarımızın PASI skoru 0.6 ile 20.8 arasında değişmekte idi. Aktif hastalarımızı da hastalık şiddetine göre değerlendirmek için PASI skoru 4.25 in altında olan 19 ve PASI skoru 4.25 in üzerinde olan 12 hastadan oluşan iki gruba ayırdık.

Kontrol grubu ise yaş ortalaması 26 ± 3.2 (yaş dağılımı 11-60 yaş) olan 25 sağlıklı bireyden oluşmuştu. Kontrol grubunun 13'ü (% 56) kadın, 12'si (% 44)erkekti.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylere ait bulgular Tablo I de görülmektedir

Tablo I : Hasta ve kontrol grubuna ait özellikler

	Yaş Dağılımı	Hastalık Süresi
Aktif psoriasis olguları n = 31 (15 K, 16 E)	12 - 69 yaş (41.5 ± 16.5)	1.5 ay - 30 yıl ($8.24 \pm SD$)
İnaktif psoriasis olguları n = 9 (5 K, 4 E)	23 - 75 yaş (41.2 ± 14.98)	8 ay - 30 yıl ($11.23 \pm SD$)
Toplam n = 40 (20 K, 20 E)	12 - 75 yaş (41 ± 16)	1,5 ay - 30 yıl (11.2 ± 9.7)
Kontrol grubu n = 25 (13 K, 12 E)	11 - 60 yaş (26 ± 3.2)	

Tablo II'de aktif dönemdeki hastalardan, Tablo III'de ise inaktif dönemdeki hastalardan elde edilen sonuçlar görülmektedir.

Tablo II : Aktif dönemdeki hastalara ait sonuçlar

Olgu	Total hücreler %	Th %	Ts %	Th/Ts	Aktif T hücreler %	NK hücreler %
1	81	33	55	0.6	37	11
2	75	39	47	0.8	4	12
3	76	34	48	0.7	29	13
4	77	45	34	1.3	10	10
5	70	35	46	0.8	23	14
6	91	63	31	2.0	11	3
7	73	51	28	1.8	6	6
8	55	38	23	1.7	5	4
9	85	34	48	0.7	15	6
10	88	58	33	1.8	25	12
11	65	40	31	1.3	8	6
12	70	40	32	1.1	9	11
13	62	38	32	1.2	10	21
14	89	34	55	0.6	18	5
15	78	49	29	1.7	8	11
16	77	44	41	1.1	13	7
17	72	43	40	1.1	21	9
18	60	46	31	1.5	3	26
19	65	42	38	1.1	24	22
20	85	59	37	1.6	21	7
21	90	42	48	0.9	27	9
22	69	45	29	1.6	4	15
23	51	39	39	1.3	17	12
24	83	53	40	1.3	15	9
25	64	48	41	1.3	16	11
26	70	49	42	1.1	10	11
27	83	52	43	1.2	10	13
28	74	45	45	1.0	7	16
29	80	53	33	1.6	9	11
30	76	37	47	0.8	7	11
31	70	50	30	1.7	22	13

Tablo III : İnaktif dönemdeki hastalara ait sonuçlar

Olgu	Total hücreler %	Th %	Ts %	Th/Ts	Aktif T hücreler %	NK hücreler %
1	80	50	37	1.4	8	11
2	75	47	25	1.9	6	17
3	81	37	52	0.7	16	12
4	72	54	35	1.5	5	11
5	74	39	28	1.4	8	14
6	82	50	38	1.3	10	12
7	73	32	48	0.7	22	15
8	87	53	39	1.4	18	15
9	67	48	33	1.5	13	24

Tablo V'de aktif ve inaktif dönemdeki hastalardan elde edilen ortalama değerler, kontrol grubu ile karşılaştırılmaları olarak verilmiştir. Tablo VI'da ise aktif hasta grubundan PASI skoruna göre elde edilen değerler görülmektedir.

a. Total T lenfosit yüzdelerinin karşılaştırılması :

Total T lenfosit yüzdeleri kontrol grubu için 70.9 ± 6.4 ; aktif psoriasis hastaları için 75.25 ± 9.2 , inaktif psoriasisli hastalarda 76.7 ± 6.15 bulundu. Total T lenfosit yüzdelerinin karşılaştırılması sonunda üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

b. T supressor lenfosit yüzdelerinin karşılaştırılması :

T supressor lenfosit yüzdeleri çalışma grubuna göre ; kontrol grubu için 32.36 ± 4.4 , aktif hasta grubu için 38.58 ± 8.26 , inaktif hasta grubu için 37.22 ± 8.62 olarak bulundu. Her üç grup arasında T supressor lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

c. T helper lenfosit yüzdelerinin karşılaştırılması :

Kontrol grubunun T helper lenfosit yüzdesi 43.9 ± 6.39 , aktif hasta grubunun 44.83 ± 7.92 , inaktif hasta grubunun ise 44.55 ± 7.01 idi. Bu değerler her üç grup arasında da anlamlı bir fark göstermiyordu ($p > 0.05$).

Tablo IV : Kontrol grubundan elde edilen sonuçlar

Olgu	Total hücreler %	Th %	Ts %	Th/Ts	Aktif T hücreler %	NK hücreler %
1	73	41	38	1.07	9	14
2	61	42	39	1.07	10	17
3	69	40	38	1.05	7	20
4	79	52	35	1.485	20	11
5	70	29	22	1.318	3	21
6	75	50	31	1.612	2	11
7	72	49	30	1.633	4	16
8	69	42	35	1.2	10	14
9	78	34	32	1.625	24	19
10	70	50	29	1.724	4	13
11	83	49	39	1.256	11	10
12	81	47	39	1.2	12	8
13	66	50	31	1.61	8	26
14	65	42	33	1.27	8	16
15	60	34	28	1.21	4	18
16	75	54	24	2.25	4	9
17	78	41	33	1.242	8	15
18	75	48	34	1.41	4	15
19	65	38	34	1.11	12	14
20	71	51	32	1.59	13	21
21	67	41	29	1.41	11	16
22	61	39	29	1.34	5	15
23	76	41	31	1.32	6	16
24	63	50	30	1.66	6	13
25	71	44	34	1.29	11	18

Tablo V : Aktif ve inaktif dönemdeki hasta ve kontrol grubundan elde edilen ortalama değerler.

	Total T %	T s %	T h %	Th/Ts	Aktif T %	NK %
Aktif	75.25 ± 9.2	38.58 ± 8.26	44.83 ± 7.92	1.2 ± 0.38	10.7 ± 2.7	11.19 ± 5.09
İnaktif	76.77 ± 6.15	37.22 ± 8.62	44.55 ± 7.01	1.3 ± 0.38	10.2 ± 2.2	14.55 ± 4.09
Kontrol	70.9 ± 6.4	32.36 ± 4.4	43.9 ± 6.39	1.38 ± 0.27	8.6 ± 2.2	15.44 ± 4.12
p değeri	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.05	p < 0.01

Tablo VI : Aktif hasta grubunda elde edilen hastalık şiddetine göre karşılaştırılması.

	Total T %	Ts %	Th %	Th/Ts%	Aktif T %	NK hücre %
PASI < 4.25 n:19	73.42 ± 8.89	38.42 ± 7.08	43.78 ± 7.19	46.50 ± 9.03	14.31 ± 8.10	12.47 ± 5.78
PASI > 4.25 n:12	78.16 ± 9.3	38.83 ± 10.19	46.50 ± 9.03	1.20 ± 0.43	14.33 ± 9.50	9.16 ± 2.94
p	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

d. T helper/T supressor oranlarının karşılaştırılması :

Th/Ts hücre oranları ; kontrol grubu için 1.39 ± 0.27 , aktif hastalar için 1.2 ± 0.38 , inaktif hastalar için ise 1.3 ± 0.38 olup, istatistiksel olarak anlamlılık tesbit edilmedi ($p > 0.05$).

e. Aktif T hücre yüzdelerinin karşılaştırılması :

Aktif T hücre yüzdeleri ; kontrol, aktif ve inaktif psoriasisli hastalar için sırasıyla $\%8.6 \pm 2.5$, $\%10.7 \pm 2.7$ ve $\%10.2 \pm 2.2$ bulundu. Aktif T hücre yüzdelerinin karşılaştırılmasında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik görüldü ($p < 0.05$). Aktif ve inaktif grupları arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi ($p < 0.01$).

f. Doğal öldürücü hücre (Naturel Killer : NK) yüzdesinin karşılaştırılması :

NK hücre yüzdeleri kontrol grubu için $\%15.44 \pm 4.12$, aktif hasta grubu için $\%11.19 \pm 5.09$, inaktif hasta grubu için ise $\%14.55 \pm 4.09$ olarak bulundu.

Aktif grupta NK hücre yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.01$).

g. Aktif psoriasisli hastalar PASI skoru 4.25'den yüksek olanlar ve düşük olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Yukarıda belirtilen tüm parametreler bu grup arasında da karşılaştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (herbiri için $p > 0.05$).

TARTIŞMA

Psoriasis, patogenezinde inflamatuvar ve immunolojik birtakım olayların rol oynadığı, epidermal proliferasyon artışı ile karakterize bir dermatozdur. Psoriasis hastalarında hem hücresel hem de humo-

ral immün sistem ile ilgili birtakım bozukluklar saptanmaktadır (1,7, 8,17).

Psoriazis hastalarında kanda T hücre sayısı azalmış, supressör hücre fonksiyonu bozulmuş ve intradermal deri testlerine reaksiyon azalmış olarak bulunmuştur. Psorazisli hastaların lenfositleri DNCB ile daha az duyarlanırlar. Bu lenfositlerde mitojenlerle blastogenezis azalmıştır, mikst lökosit kültürlerine cevap azalmıştır, lenfokin üretimi azalmıştır (1,8).

Psoriazis lezyonlarında epidermiste erken lezyonlarda Th (CD4), Ts (CD8) hücrelerinden daha fazladır. Gerileyen lezyonlarda Ts hücre sayısı Th hücrelerden fazladır (1,2,3,7,8,12).

Psoriaziste monosit üretimi ve kemotaksisi artmıştır. Monokinlerce indüklenen lenfosit proliferasyon artmıştır. Lezyonlarda langerhans hücre sayısı ise azalmıştır.

Psoriatik lezyonlarda dermal infiltrat, T lenfositleri ve makrofajlardan ve az sayıda B lenfositleri ve nötrofillerden oluşur. Ayrıca antijen sunan CD1 + dendritik hücreler (langerhans hücreleri) ve RFD1 (interdigital hücreler) ve faktör XIII a antijenleri de sayıca artmıştır (1,7,8,17).

Hücre infiltrasyonunda CD4/CD8 T hücre oranı psoriatik hastaların dolaşımındaki oranından fazladır. Bu da CD4 + T hücrelerinin aktif ve selektif olarak yapıldığını göstermektedir. Buna karşılık lezyonların gerilemeye başladığı dönemlerde CD8 + T hücreleri aktif olur. Bu aktive T lenfositler epidermal antijen sunan hücreler ile temas halindedir. Psoriatik lezyonlardaki epidermal hücrelerin T hücre aktivitesi ve proliferasyonundaki artan kapasitenin langerhans dışı DR + CD1— Hle1 + antijen sunan popülasyona ait olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aktive CD4 + T lenfositlerinin ve değişik fenotipteki antijen sunan hücrelerin bulunması burada lokal bir immün cevabın bulunduğunu düşündürmektedir. Streptokokkal, viral antijenler gibi antijenlerin, antijen sunan hücreler tarafından T hücrelere prezentasyonu ile aktive olan CD4 + T hücrelerden IL2, IL-6 ve IL-8 salgılanır. Bu sitokinler veya keratinositlerin epidermal hasar ile direkt olarak aktivasyonu, keratinosit proliferasyonuna ve endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınmasını stimüle eden sitokinlerin salınmasına yol açar. Bu sitokinler otokrin veya parakrin tipte psoriatik olayın devamını sağlamaktadır. Cyclosporin A, aktive CD4 + T hücreleri etkileyen bir ilaçtır. CD4 + T hücrelerden salgılanan sitokinleri bloke eder, ayrı-

ca keratinosit proliferasyonu üzerine de etki gösterir. Bu şekilde psoriasis tedavisinde etkilidir. Ayrıca CD4+T hücreleri etkileyen bir başka ilaç (FK 506, Takrolimus)ın da etkili olması, psoriasis tedavisinde anti CD4 monoklonal antikorların kullanılması da T hücrelerinin psoriasisteki rolünü göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında psoriasis T hücrelerinin ortaya çıkardığı anormal keratinosit proliferasyonudur (1,7,8,10,14,17).

Psoriasisin immünpatogenezini açıklamaya yönelik pek çok çalışma vardır.

Baker ve arkadaşları, psoriasis hastalarında tutulmuş deride dermiste T hücre gruplarını değişmemiş bulurken, tutulmuş deride dermiste T helper ve supressör hücrelerini artmış bulmuşlardır. Buna karşılık lezyonlu deride HLA DR+ dendritik hücreler ve T helper hücre sayısı artarken, gerileyen lezyonlarda T supressör hücreler artmaktadır. Bu bulgular ile klinik aktivitenin T helper ve supressör hücreler ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşime bağlı olduğu sonucuna vardıklarını bildirmektedirler (3).

Baker'in bir başka araştırma grubu ile yaptıkları çalışmada Köbner, pozitif hastalarda epidermiste T helper/supressör hücre oranı artmış bulunmuştur. Epidermal dendritik hücre sayısı farklı bulunmazken dermiste de T helper/supressör hücre oranı köbner pozitif hastalarda yüksek bulunmuştur. Köbner negatif hastalarda normal görümlü deride travmayı izleyerek psoriasis lezyonlarının ortaya çıkabildiğini ve bu bulguların psoriasis patosis patogenezinde T hücre subgruplarının rolü olabileceğini öne sürmektedirler (2).

Yapılan çok sayıda çalışmada psoriatic deride gözlenen ve patogeneze T hücrelerinin oynadığı rolü gösteren bu değişikliklerin yanısıra periferik kanda da bazı değişiklikler saptanmaktadır.

Clot ve arkadaşları, 60 psoriasisli hastalarda 50 sağlıklı birey ile karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmalarında periferik lenfositleri azalmış, Con A ya proliferatif cevabı belirgin oranda baskılanmış bulmuşlardır. Araştırmacılar, T hücre sayısı ve fonksiyonundaki bozuklukların psoriasis patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır (6).

Guilhou ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada psoriasisli 20 hastada T lenfosit subgrupları ve T hücre fonksiyonlarını, 35 sağlıklı birey ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada B hücre markerları normal bulunmuş, fakat E rozet ve anti HTLA ile ölçülen T hücre sayısı azal-

miş olarak bulunmuştur. PHA (fitohemaglutinin) ile mitojen cevabı normal fakat Con A ve PWM stimülasyonu ile baskılanmış olduğu görülmüştür. Buna dışında psoriazisli olgularda aynı yaş grubundaki normal kişilere göre timik faktör düzeyleri belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Yazarlar bu bulguların psoriazis patogenezinde T hücre sub grubunda bir defektin rol oynamasıyla otoimmün bozukluğun olduğunu ileri sürmektedirler (11).

Ligresti ve arkadaşları 20 psoriazisli hasta ve 20 normal kontrol üzerinde yaptıkları bir çalışmada psoriazisli olgularda Ts hücrelerde belirgin bir azalma, Th hücrelerde artış ve Th/Ts oranında artış bulmuşlardır. Bu bulgular psoriazis patogenezinde immunolojik faktörlerin rolünü desteklemektedir (16).

Glinski ve arkadaşları 100 psoriazis hastasında T ve B lenfositleri araştırmışlardır. T lenfosit sayısında azalma bulurken, B lenfosit sayısı psoriazis ve kontrol grubu arasında fark göstermemiştir. Aynı çalışma E rozet formasyonunda azalma hastalığın aktif fazı ile uyumlu bulunmuş ve remisyondan 4 - 6 hafta sonra kaybolmuştur (9).

Biz de çalışmamızda total T lenfosit, Th, Ts lenfosit yüzdelerini, Th, Ts oranını, aktif T lenfosit yüzdelerini ve NK hücreleri hasta (aktif hastalığı olan 31 hasta ve remisyonda, halen psoriazis lezyonu olmayan inaktif dönemdeki 9 hasta) ve kontrol grubunda inceledik.

Hasta grubunda aktif ve inaktif hastalar total T lenfosit yüzdeleri kontrol grubuna göre yükseklik göstermesine rağmen (aktif hastalarda %75.24 ± 9.2, inaktif hastalarda %76.77 ± 7.15, kontrol grubunda %70.9 ± 6.4) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ts hücreleri aktif psoriazisli olgularda % 38.58, inaktif olgularda % 37.22 ± 8.62 değerleri ile kontrol grubundan elde edilen %32.36 ± 4.4 den yüksek, yine Th hücreleri aktif hastalarda % 44.83 ± 7.92, inaktif hastalarda % 44.55 ± 7.01, kontrol grubunda (43.9 ± 6.39) yüksek görüldü ise aradaki fark anlamlı bulunmadı. Th/Ts lenfosit oranları arasında fark yoktu.

Aktif T hücresi; hasta grubunda (aktif hastalarda %10.7 ± 2.7, inaktif hastalarda %10.2 ± 2.2) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösteriyordu. Bu değer hastalığın aktif ve inaktif durumda olması veya klinik şiddet ile değişiklik göstermiyordu.

Doğal öldürücü hücreler aktif durumdaki hastalarda (11.19 ± 5.09) inaktif hastalar (14.55 ± 4.09) ve kontrol grubuna (15.44 ± 4.12) göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gösteriyordu. Hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde ise bir farklılık olmadığı gözlemlendi.

Kaminski ve arkadaşları, generalize püstüler psoriazisli hastalarda doğal öldürücü hücre aktivitesini düşük bulmuşlardır. Bu araştırmacılar 1983 yılında yaptıkları preliminer bir çalışmada psoriazis vulgarisli hastalarda doğal öldürücü hücre aktivitesini de düşük bulduklarını bildirmektedirler. Bu çalışmalarını karşılaştırılarak doğal öldürücü hücre aktivitesini sağlıklı bireylerde 54.4 ± 6.2 ; psoriazis vulgarisli hastalarda 30.0 ± 7.6 ; generalize püstüler psoriazisli hastalarda 17.3 ± 1.7 olarak bildirilmektedir. Doğal öldürücü hücre aktivitesi vulgar psoriaziste de düşük bulunmuştur ancak en fazla düşüklük generalize püstüler psoriazistedir. Yazarlar, püstüler psoriaziste histopatolojik görüntünün masif epidermal polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve mikroabse oluşumu olduğunu, polimorf nüveli lökosit aktivasyonunun psoriazis patogeneğinde önemli rol oynadığını düşündüğünü bildirmektedirler. Polimorf nüveli lökositler invitro olarak doğal öldürücü hücre aktivasyonunu inhibe ederler. Eğer bu durum invivo olarak da geçerli ise doğal öldürücü hücre aktivitesinin düşük polimorf nüveli lökositlerin daha fazla olduğu püstüler psoriaziste doğal öldürücü hücre aktivitesi de daha düşük olduğu sonucuna varılmaktadır (4,13,15). Doğal öldürücü hücreler fonksiyonel, genotipik ve fenotipik olarak T ve B lenfositlerden farklı hücrelerdir. NK hücreler lenfositlerin bir subgrubudur, olgun NK hücreler kanda, kemik iliği ve dalakta mevcuttur. Bu hücrelerin bazı tümör hücreleri ve virüsle infekte hücrelere karşı antikora bağlı öldürücü hücre rolü oynadığı kabul edilmektedir. En önemli fonksiyonu viral infeksiyonlara karşıdır. Virüsle infekte hücreleri öldürür. NK hücre antijene cevap vermek için önce karşılaşmayı beklemez, ilk antiviral cevabı sağlar (8). Belki de psoriaziste viral antijenlerin Th hücre aktivasyonuna yol açmasını içeren bahsedilen lokal immün cevabın içinde doğal öldürücü hücre sayısındaki azalma da yer alıyor olabilir.

Psoriazis, sık rastlanan deri hastalıklarından olmasına rağmen etyolojisinin tam olarak aydınlatılmamış olması tedaviler ile elde edilen iyiliğin kalıcı olmamasına, remisyonun nökslerle kesilmesine neden olmaktadır. Zaman zaman remisyonlar kısa süreli olmakta bu da hasta için olduğu kadar hekim için de sorun oluşturmaktadır. Psoriazis

riazis tedavisinde, tedavi araçlarının çoğu psoriazisin esas patolojik bulgusu olan epidermal proliferasyon artışının inhibe edilmesine yöneliktir. Oysa epidermal proliferasyon artışını başlatan mekanizmalara yönelik tedaviler daha etkili olabilecektir. Son zamanlarda psoriaziste immunolojik mekanizmaların araştırılması etyolojinin açıklanması yanında tedavide yeni ufukların açılmasına da olanak sağlayacaktır. Biz de çalışmamızda psoriaziste hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak T lenfosit yüzdelerini, Th ve Ts lenfosit yüzdelerini ve oranları ile doğal öldürücü hücrelerin yüzdelerini araştırdık.

ÖZET

Psoriazis vulgarisli 40 hastada, lenfosit sayılarını (Th ve Ts hücreler), Th/Ts oranı ve doğal öldürücü hücre sayısını 25 sağlıklı bireyle karşılaştırdık. Total T hücre sayısı, Th ve Ts hücre yüzdeleri ve Th/Ts oranı aktif ve inaktif hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu. Aktif T lenfosit yüzdesi psoriazisli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.001$). Doğal öldürücü hücre yüzdesi aktif hasta grubunda inaktif durumdaki hastalardan ve kontrol grubundan düşüktü ($p < 0.001$). Bu bulguların psoriazis oluşumunda immün mekanizmaların rolünü desteklediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler :Psoriazis, T lenfosit subgrupları, Th lenfositler, Ts lenfositler, Th/Ts oranı, Doğal öldürücü hücreler

SUMMARY

Evaluation of T lymphocyte subpopulations and natural killer cells in the patients with active and inactive psoriasis

We investigated T lymphocyte numbers and T lymphocyte subpopulations (Th and Ts cells), Th/Ts ratio and natural killer cell numbers in forty patients with psoriasis vulgaris compared with 25 control subjects. Out of forty psoriasis patients thirtyone had active disease, and nine was in remission period. The results for total T cell number, Th and Ts cell percentage and Th/Ts ratio didn't show statistically significant difference between the groups of active and inactive patients and control subjects. Active T lymphocyte percentage was higher in psoriasis patients than control group ($p < 0.001$). Natural killer cells were lower inactive psoriasis patients than inactive patients and control subjects ($p < 0.001$). these findings could be in favour of immun mechanism of psoriasis.

Key Words : Psoriasis, T lymphocyte subpopulations, Th lymphocytes, Ts lymphocytes, Th/Ts ratio, NK cells

KAYNAKLAR

1. Baker B Fry L :The immunology of psoriasis. Br. J Derm. 126 : 1-9. 1992.
2. Baker BS Powles AV Lambert S et al : A psorpective study of the Koebner reaction and T lymphocytes in uninvolved psoriatic skin. Acta Derm Venereol (Stock) 68; 430-434 1988
3. Baker BS Swain AF Fry L : Epidermal T lymphocytes and HLA DR expression in psoriasis. Br J Derm 110 : 555-564, 1994.
4. Beurskens T Chang A van Erp PEJ van de Kerkhof PCM : Epidermal proliferation and accumulation of polymorphonuclear leucocytes in the psoriatic lesion. Dermatologica 178 : 67-72, 1989.
5. Camisa C : Psoriasis. Blackwell Scientific Publications, Oxford London, Edinburg 1994.
6. Clot J Dardanne M Brochier J et al : Evaluation of lymphocyte subpopulations and T cell function in psoriasis. Clin Immun Immunopatholl 9 : 389-397. 1978.
7. Cormane RH : Immunopathology of psoriasis. Dermatological Res 201-215. 1981.
8. Dahl MV : Clinical Immunodermatology. 2nd ed. Year Book Med. Pub. 268-278. 1988
9. Glinski W Obalek S Langer A Jablonska S Haftek M : Defective function of T lymphocytes in psoriasis. J Inves Derm 70 : 105-110, 1978
10. Gu SQ Ross AM Stedingk LV Thyresson N Wasserman J : T lymphocyte subpopulations and pokeweed mitogen induced immunoglobulin synthesis in vitro by mononuclear cells from psoriasis patients. Int Arch Allergy Appl Immun (66) : 372-381, 1981.
11. Guilhou J Meynaider J Clot J et all : Immunological aspects of psoriasis. II. Dissociated impairment of thymus-dependent lymphocytes. Br J Derm 95 : 295-301. 1976.
12. Hammar H Gu SQ Johannesson A Sundkvist KG Biberfeld P : Subpopulations of mononuclear cells in microscopic lesions of psoriatic patients. Selective accumulation of supresor cytotoxic T cells in epidermis during the evolution of the lesion. J Invest Derm (83) : 416-420. 1984.
13. Kaminski M Samuria A Pawinska M et all : Decreased natural killer cell activity in generalized pustular psoriasis (von Zumbush type). Br J Dermatol 100 : 565-568, 1984.
14. Kundakçı N : Psoriasisin patogenezine psikonöroimmunolojik mekanizmalar. XI. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozjumu Kitabı Ankara 1994; 115-122.
15. Lazarus GS Yost FJ Thomas CA : Polymorphonuclear leucocytes : Possible mechanism of accumulation in psoriasis. Science, 198 : 1162 - 1163, 1977.
16. Ligresti DJ Neff JC Lowney ED : Increased helper-suppressor T cell ratio in psoriasis. Arch Derm 118 : 966-970, 1982.
17. Valdimarson H Baker BS Jonsdottir I Fry L : Psoriasis : a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. Immunology Today. 7 (9) : 256-259. 1986.