

T1225

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİS VULGARİS' DE IL-1 α , IL-2, sIL-2R,
IL-8 ve IFN- γ DÜZEYLERİ ve YÜKSEK DOZ
SİSTEMİK RANİTİDİN' İN ETKİNLİĞİ**

T1225 / 1-1

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Lütfiye ÇETİN

Tez Yönetmeni: Doç.Dr. Ertan YILMAZ

"Bu çalışma, 95.03.010307 sayılı araştırma projesi olarak
Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir."

"Kaynakça gösterilerek Tez' imden yararlanılabilir"

Antalya - 1996

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	01 - 10
GEREÇ VE YÖNTEM	11 - 14
BULGULAR	15 - 25
TARTIŞMA	26 - 32
SONUÇLAR	33 - 34
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36 - 40

GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, inflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, eritemli ve skuamlı bir hastalıktır.¹⁻⁵

Halk arasında sedef hastalığı olarak bilinen psoriasis, ilk kez Hippocrates (MÖ 460-377) tarafından "Psora Lepra" olarak tanımlanmıştır. Yüzyıllar boyunca lepra ile karıştırılan hastalık; 1809 yılında R Willian tarafından doğru olarak tanımlanmıştır.^{1,2}

Her iki cinsi eşit sıklıkta tutan psoriasis, dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı 20-30 ve 50-60 yaşları arasında artış göstermektedir. Irk, coğrafik bölge ve çevresel faktörlere göre farklılıklar gösteren psoriasisin prevalansı, %1 ile 4.8 arasında değişmektedir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde 1-50 yıl arasında değişen spontan remisyonlar gözlenebilir. Hastalık üzerine sıcak ve güneşin olumlu, soğuğun ise olumsuz etkisi vardır.¹⁻⁴

Psoriasis klinik olarak;

1. Nonpüstüler Psoriasis

- a) P. Vulgaris (Kronik plak tipi)
- b) P. Guttata
- c) Eritrodermik psoriasis

2. Püstüler Psoriasis

- a) Jeneralize püstüler psoriasis
- b) Lokalize püstüler psoriasis (Palmoplantar ve Acrodermatitis continua)

3. Artropatik Psoriasis, olmak üzere 3 ana grupta değerlendirilir.²

En sık görülen klinik tip olan psoriasis vulgariste, keskin sınırlı eritemli lezyonlar tipik olarak kuru, sedefi renkte, lameller skuamlar ile kaplıdır. Başlangıçta 1-5 mm çapında olan ve üzerinde çok az kepek bulunan eritemli makül veya papüller, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde plaklar oluştururlar. Lezyonlar büyüklüklerine göre; punktata, guttata, nummuler ve plak, şekil ve görünüşlerine göre ise; folliküler, annüler, sirsine, hipertrofik, figüre gibi özel adlarla da tanımlanırlar.¹⁻⁴

Derinin hemen her bölgesinde görülebilirse de en sık görüldüğü bölgeler; diz, dirsek, saçlı deri, lomber bölge ve göbektir. Psoriasis, klasik yerleşimin tersine, aksiller, popliteal, antekubital ve genitokrural bölge ve boyun lokalizasyonu gösterirse, bu tabloya invers psoriasis adı verilir. El içi ve ayak tabanı lokalizasyonu ise palmoplantar psoriasis olarak tanımlanmaktadır.^{2,3}

Histopatolojisinde; hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve papillamatozis ile birlikte granüler tabakanın kaybolduğu gözlenir. Dermiste, oldukça dilate ve kıvrımlı olan kan damarlarının çevresinde lenfosit, makrofaj, nötrofil ve yoğun mast hücrelerinden oluşan bir infiltrat vardır. Polimorfonükleer lökositlerin dermal papillalardan epidermise geçişi sonucunda oluşan fokal spongiosis, hücre nekrozu ve Munro mikroabseleri gözlenir.^{2,5,6}

Psoriasisın etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle hastalığın monozigot ikizlerde, dizigotlara göre birlikteliğinin daha fazla olması, anne veya babasında veya her ikisinde psoriasis bulunan kişilerde hastalığın sıklığının, normal popülasyondan fazla olması, hastalıkla major histocompatibility complex (MHC) antijenleri arasında disequilibrium saptanması, psoriasisli hastalarda genetik bir zemin olabileceği fikrini doğurmuştur.^{1-3,7} HLA B13, B17, BW57, ve CW6

sıklığının normal popülasyondan daha fazla olduğu bilinmektedir.¹⁻³ Psoriasisli hastalardaki genetik defektin T lenfositlerde, antijen sunan hücrelerde, keratinositlerde veya tüm hücrelerde birlikte olma olasılığı vardır.⁷ Genetik olarak psoriasisle yatkın bireylerde fiziksel ve kimyasal travmalar, streptokokal enfeksiyonlar, ruhsal stress ve bazı ilaçlar gibi immün sistemi etkileyen, tetikleyici faktörler hastalığı başlatabilmekte veya alevlenmesine neden olabilmektedir.^{1,2,7} Başlatıcı faktör ne olursa olsun, deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosu psoriasisin temel mekanizmasını oluşturur. Psoriatik deride epidermal hücre siklus zamanı 8 kat kısalmış buna bağlı olarak turnover süresi 3-5 güne inmiştir. Prolifere olan hücre oranı 2 kat artmıştır. Dermal kapiller endotelial hücrelerde de hiperproliferasyon saptanmıştır.²

Günümüzde hastalığın patogenezinde en çok, immünolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Özellikle hastalığın histopatolojisinde T lenfositlerden zengin infiltrasyon bulunması^{7,8,9} ve hücrel immünitinin mediatörleri olan sitokinlerin, psoriasisli hastaların kanında, psoriatik lezyonlarda veya lezyon üzerinde oluşturulan bül sıvısında saptanması patogenezinde immünolojik mekanizmalara dikkat çekmiştir.^{2,7,8} Psoriasis tedavisinde oldukça etkili olan siklosporin A, metotreksat, steroidler, fotokemoterapi gibi yöntemlerin immünosüpresyon ile etkili olduklarının gösterilmesi de bu görüşü desteklemektedir.^{1,3,7}

Psoriasisli hastalarda kanda ve deride hücrel immüniteyle ilişkili pek çok değişiklik olduğu gösterilmiştir. Kanda saptanan değişiklikler T lenfositlere, monositlere ve nötrofillere aittir; periferik kanda T lenfositlerin sayısı ve intradermal deri testlerine yanıt azalmıştır.^{7,10} Buna karşılık monositlerde bir yanıt artışı veya aktivasyon söz konusudur. Psoriasisle monositlerin, lenfosit derivesi ve kompleman derivesi

kemotaktik faktörlere yanıtı oldukça artmıştır. Herhangi bir infeksiyon olmaksızın periferik kanda nötrofiller artmıştır ve kemotaksisi bozulmuştur.⁷

Psoriatik deride ise T lenfositlere, sitokinlere ve mast hücelere ilişkin değişiklikler saptanmıştır.² Psoriasisın klinik tipine göre miktar ve fonksiyonel olarak baskın olan lenfosit grubu değişmektedir.¹¹ Özellikle yeni lezyonlarda helper, gerileme döneminde ise süpresör T lenfositler baskın hücre olarak göze çarpmaktadır.^{11,12}

Psoriasisite, psoriatik lezyonun başlaması veya devamlılığı için T hücrelerin aktivasyonu oldukça önemlidir. T hücrelerin aktivasyonu, sitokinlerin salınmasına neden olur.^{13,14} T hücre aktivasyonunu engelleyen anti-T-hücre antikorlar (OKT3 veya anti-CD4) veya siklosporin, metotreksat, takrolimus gibi farmakolojik ajanların psoriatik lezyonları düzeltmede oldukça etkili olması T hücre aktivasyonunun psoriatik lezyonun başlaması veya devam etmesinde oldukça kritik role sahip olduğunu göstermektedir.⁷

Psoriasisite T lenfositlerin aktivasyonu hem antijene bağımlı hem de bağımsız olarak gerçekleşir. Antijene bağımlı aktivasyon, T hücre reseptörü CD3 kompleksi ile antijen sunan hücrelerde bulunan MHC proteininin ilişkisi sonucunda olur. Bu aktivasyon IL-2 ve IFN- γ başta olmak üzere sitokinlerin salınımına neden olur. Ancak T lenfositlerin aktivasyonuna neden olan antijenlerin yapısı tam olarak bilinmemektedir. Bu aktivasyon, yabancı (mikrobiyal, vb.) antijenlerle olabileceği gibi MHC molekülünde bulunan peptidleri tanıyan, otoprotein T lenfositlerin aktivasyonu da söz konusu olabilir.¹³ Streptokokal infeksiyonlar ile ilişkisi ortaya konulmuş olan guttat psoriasisite, M6 proteinine karşı gelişmiş antikorlar ile keratinin çapraz reaksiyon vermesi, bu görüşü desteklemektedir.¹²

T hücrelerin antijene bağımlı olmayan aktivasyonu ise direk keratinositlerin salgıladığı sitokinler aracılığı ile olmaktadır. Keratinositlerin travma, antijen gibi stimullara cevap olarak sitokin salgıladığı bilinmektedir.^{14,15} Sitokinler, başlıca lenfositler ve monositler olmak üzere, keratinositler de dahil pek çok hücre tarafından sentezlenen polipeptid yapısında moleküllerdir.¹⁶ Psoriasisde görülen inflamasyon, angiogenesis ve keratinosit proliferasyonunun sitokinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.^{7,17,18}

Sitokinler oldukça farklı biyolojik etkiler göstermelerine karşın bazı ortak temel özelliklere sahiptirler. Genellikle lokal olarak etki gösterirler, hormonlar gibi sistemik etki göstermezler. Son derece aktif moleküllerdir ve pikomolar yoğunluklarda etkili olurlar. Etkilerini yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek gösterirler. Bu reseptörler hücre yüzeyinde genellikle düşük sayıdadır. İnterlökinlerin hücre yüzeyine bağlanması o hücrenin RNA, protein sentezi ve davranışını etkiler. Her bir interlökinin etkisi; yoğunluğuna, etkilediği hücre tipine ve o sırada ortamda bulunan diğer interlökinlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnterlökinler bir etkileşim ağı oluştururlar, bir interlökin diğerinin salınmasına, reseptörünün oluşmasına veya sayısının artmasına, etkisinin artırılmasına veya durdurulmasına neden olabilir. Ayrıca interlökinler salgılandığı hücreyi de etkileyebilir. Hemen hepsi inflamasyonu düzenler, inflamatuvar yanıtın şiddeti ve süresini belirlemede önemli rol oynarlar.¹⁶

Sitokinler başlıca, İnterlökinler, İnterferonlar, Hemopoietik koloni uyarıcı faktör, Tümör nekrozis faktör ve Büyüme faktörleri ve inhibitör faktörler olmak üzere 5 grupta incelenir.¹⁵ Deride bulunan keratinositler ve fibroblastlar sitokin salgılama yeteneğine sahiptirler. Deri tarafından sentezlenen ve eksprese edilen sitokinler Tablo 1' de görülmektedir.^{15,19,20}

Tablo 1: Deri tarafından sentezlenen ve eksprese edilen sitokinler

İnterlökinler

- İnterlökin-1
- İnterlökin-3 (sadece murinde)
- İnterlökin-6
- İnterlökin-8

Koloni stimüle edici faktörler

- Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)
- Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF)
- Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)

Tümör nekrozis faktör

- Tümör nekrozis faktör α (TNF α)

Büyüme faktörleri

- Nerve growth factor
- Transforming growth factor α (TGF α)
- Transforming growth factor β (TGF β)
- Parathyroid-like peptide
- Basic fibroblast growth factor

Psoriasisste dolaşımda, deride ve lezyonlu deri yüzeyinde oluşturulan büllerde sitokin düzeylerinde değişiklikler olduğu gözlenmiştir.^{2,21-25} Psoriasisste dolaşımda ve deride saptanan sitokin değişiklikleri Tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 2: Psoriasis' de saptanan sitokin değişiklikleri

sitokin	vasküler dolaşım	psoriatik deri
IL-1 α	değişiklik yok	↓↓↓
sIL-2R	↑	↑
IL-6	?	↑
IL-8	?	↑↑
IFN - γ	↑	?
TNF- α	değişiklik yok	↑

IL-1: Başlıca makrofajlar tarafından yapılan bu faktör, makrofajlar dışında, T ve B lenfositler ve keratinositler de dahil pek çok endotelial ve epitelyal hücre tarafından yapılmaktadır. IL-1 yapımını, hücre hasarı yapan her türlü etki uyarabilir. Bakteriler, viruslar, spiroketler, üratlar, silikat ve asbest partikülleri yanında TNF- α , TGF- β ve

GM-CSF gibi sitokinler de IL-1 yapımını uyarabilmektedir. IFN- γ , ultraviyole ışın tedavisi ve kortikosteroidler IL-1 yapımını inhibe ederler. IL-1' in α ve β olmak üzere iki moleküler tipi vardır.^{16,26,27}

Lenfosit aktive eden faktör (LFA)' de denilen IL-1' in psoriasisde özel bir önemi vardır. Hem kemotaktik interlökinlerin yapımını hem de lökositler için adezyon moleküllerini (endotel lökosit adezyon molekülü 1 -ELAM 1-, vasküler hücre adezyon molekülü 1 -VCAM 1-, ve interselüler adezyon molekülü 1 -ICAM 1-) uyarır. IL-1 bazı durumlarda direkt olarak keratinosit proliferasyonuna neden olabilir. Ancak, beklenenin aksine psoriatik epidermiste IL-1 aktivitesi düşmüştür.^{7,21,22}

IFN- γ : Çoğunlukla aktive olmuş T lenfositler tarafından yapılır. TNF, IL-1, IL-2 ve koloni uyarıcı faktörler IFN- γ ' nin yapımını artırır. IFN- γ ; MHC klas-I ve II antijenlerini kodlayan genleri aktive ederek MHC molekülünün ekspresyonunda artmaya, dolayısıyla antijenin daha etkin bir şekilde sunulmasına neden olur. Ayrıca IFN- γ , diğer sitokinlerin salınımını da uyarabilir.¹⁶ Psoriasisli hastaların serumunda ve psoriatik deride IFN- γ tespit edilmiştir.^{2,21,28} İmmünomodulator ve antiproliferatif etkiye sahip olan IFN- γ ' nin büyümeyi inhibe edici etkisine psoriatik keratinositlerin yanıtı bozulmuştur.^{7,29} INF- γ ' nin tedavi edilmiş psoriasisli hastalara sistemik uygulanması sonucu hastalığın kötüleştiği veya enjeksiyon yerinde yeni lezyonların çıktığı da bilinmektedir.^{7,30}

IL-2 ve sIL-2R: IL-2 aktive olmuş T lenfositlerden salınır ve T hücre büyüme faktörü olarak bilinir. T lenfositleri aktive eden tüm faktörler IL-2 salınımına neden olur. T lenfositleri, B lenfositleri ve doğal öldürücü hücreleri (NK) çoğalmaya

yöneltir. IL-2 etkisini ancak kendine özgü reseptör varlığında gösterir. IL-2 reseptörü uyarılmamış lenfositlerde oldukça azdır. Antijen ile uyarılan T lenfositlerinde, aktivasyonun üçüncü gününde belirgin olarak artar.¹⁶ Aktive olmuş T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan IL-2 reseptör molekülünün proteolitik parçalanması sonucu sIL-2R olarak adlandırılan soluble formu oluşur. Bu moleküler değişikliğe rağmen reseptör, IL-2 bağlama yeteneğini sürdürür.³¹ sIL-2R düzeyi yaşla orantılı olarak artış gösterebilmektedir.³² sIL-2R'nin psoriasisli hastaların serumunda ve psoriatik deride arttığı gösterilmiştir.^{24,25,31,33}

IL-8: Monosit kaynaklı nötrofil kemotaktik faktör de denilen IL-8; monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, keratinositler, hepatositler, astrositler ve kondrositler tarafından salgınır. Salınımı için en önemli uyarıcılar TNF ve IL-1' dir.¹⁶ Bu interlökin, nötrofiller ve T lenfositler için oldukça kemoatraktandır. Ayrıca in vitro olarak keratinosit proliferasyonunu uyardığı ve angiogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Psoriasisli hastalarda lezyonlu deride, IL-8 yapımının arttığı ve bunun sonucunda, hiperproliferasyon, inflamasyon ve vasküler değişiklikler geliştiği ileri sürülmektedir.¹⁸

Psoriasis immünopatogenezinde rolü olduğu düşünülen bir diğer hücre de mast hücreleridir. Mast hücrelerinin sayısı lezyonal psoriatik deride, lezyonsuz deri bölgesine göre daha fazladır. Ayrıca PUVA ve kortikosteroid tedavilerinin 3 veya dördüncü haftasında mast hücrelerinin sayısında anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır.^{2,6} Mast hücrelerinin en iyi bilinen ürünü histamindir. Histamin etkilerini hedef hücre yüzeyinde bulunan, H-1 ve H-2 reseptörleri aracılığı ile gösterir. Histaminin erken hipersensitivite reaksiyonlarında primer mediatör olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ancak artık histaminin antikor yapımına, mitojenlerin

uyardığı lenfosit proliferasyonuna, lenfosit kemoatraktan faktör yapımına, lenfotoksisitede ve T supresör lenfosit fonksiyonunda artışa neden olarak çeşitli immün fonksiyonları düzenlediği anlaşılmıştır. İn vitro olarak histaminin, mitojenin uyardığı IL-2 ve IFN- γ yapımını baskıladığı gösterilmiştir.^{7,34} Fare derisinin histamin ile inkübasyonunun hücrelerin G2 fazından mitozaya geçişini hızlandırdığı bilinmektedir.³⁵ Histamin hücreyel immüniteye ilişkin değişiklikleri, muhtemelen T supresör lenfositlerin yüzeyinde bulunan H-2 reseptörlere bağlanarak ve histamine bağlı süpresör faktör yapımını uyararak yaptığı düşünölmektedir. Histamin, fizyolojik konsantrasyonlarda, immün reaksiyonlarda uyarıcı etki gösterirken daha yüksek konsantrasyonlarda baskılayıcı etkiye sahiptir.^{36,37}

Psoriasisin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmadığı için henüz nedene yönelik bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide hastanın yaşına, cinsine, lezyonun tipine, yaygınlığına ve daha önce uygulanmış olan tedavilere göre topikal ve sistemik ajanlar veya her ikisi kombine olarak uygulanmaktadır. Topikal olarak kortikosteroidler, keratolitikler, katran, antralin ve kalsipotriol, sistemik olarak siklosporin A, metotreksat, retinoidler ve fotokemoterapi sık kullanılan ajanlardandır.¹⁻⁴ Tedavide kullanılan pek çok ajanın oldukça etkili olmasına karşın nüksleri önleyememeleri ve çeşitli yan etkilere sahip olmaları yeni tedavi yöntemi arayışlarının da sürmesine neden olmaktadır. Sistemik tedavide kullanılan ajanların pek çoğunun immünolojik etkilere sahip olması,^{7,8,39} immünomodölatör etkilere sahip ajanların araştırılmasına neden olmaktadır.

Bir H-2 reseptör antagonisti olan ranitidin, gastrik ülser tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Son yıllarda immünomodölatör etkiye sahip olduğunun

gösterilmesi ranitidine yeni kullanım alanları açmıştır.^{37,39} Ranitidinin multiple myelomada monosit kemotaktik cevabı düzelttiği ve post operatif infeksiyonları önlemede etkili olduğu bildirilmiştir.^{40,41} Bir H-2 reseptör antagonisti olan simetidinin ile yapılan çalışmalarda simetidinin AIDS' li hastalarda T helper lenfositlerin sayısını artırdığı⁴² ve deney hayvanlarında T süpresör lenfositlerin fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁴³ H2 reseptör antagonistlerinin bu etkilerini nasıl gösterdiği konusunda bir görüş birliği yoktur. Çünkü bu güne kadar henüz T lenfositlerde histamin için herhangi bir reseptör varlığı gösterilmemiştir.³⁶ Carlsson ve ark³⁴ histaminin T süpresör lenfositlerde IFN γ ve IL-2 yapımını inhibe ettiğini ve bunun H2 reseptör antagonistleri ile engellenebileceğini bildirmektedirler. İmmünolojik bir hastalık olarak kabul edilen psoriasis vulgaris tedavisinde de başarılı olduğu bildirilen ranitidinin psoriasiste neden olduğu immünolojik değişiklikler bilinmemektedir.³⁹

Randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü olarak planlanan çalışmada;

- 1- Psoriasis patogenezinde rolleri olabileceği düşünülen IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ ' nin plazma düzeylerini ve bunların hastalığın şiddeti ile ilişkili olup olmadığını saptamayı,
- 2- Kontrolsüz çalışmalar ile psoriasis vulgaris tedavisinde başarılı olduğu bildirilen ranitidinin etkinliğini, plasebo kontrollü olarak saptamayı,
- 3-Ranitidin tedavisinin, plazma IFN- γ , IL-1, IL-2, sIL-2R ve IL-8 düzeylerine etkisini saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 01.09.1995-01.06.1996 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran, yaşları 18 ile 74 arasında değişen 27' si kadın, 23' ü erkek olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Sitokin düzeylerini karşılaştırmak üzere, yaşları 23 ile 50 arasında değişen 6' sı erkek, 6' sı kadın sağlıklı 12 kişiden oluşan kontrol grubu alındı.

Çalışmaya son bir aydır topikal ya da sistemik herhangi bir tedavi almamış, kronik, yaygın psoriasis vulgarisli olgular alınırken, tutulum oranı %10' un altındaki psoriasis vulgarisli, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgular, sistemik bir hastalığı olan, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk bulunan hastalar ve hamileler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya uygun olan ve izin alınan hastalar, ilk gelen hasta A sonraki B grubu olacak şekilde, A ve B olarak iki gruba ayrıldı. Gruplara, 4 ay süre ile oral olarak 2x300 mg/gün dozda (toplam 600 mg/gün) A (plasebo) veya B (ranitidin) ilacı verildi. Çalışma süresince, kullanılan ilacı ne hasta ne de klinik değerlendirmeyi yapan hekimin bilmediği çalışmada tedaviye nemlendirici ajanlar dışında topikal ya da sistemik hiç bir ilaç eklenmedi.

1. Klinik Değerlendirme

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık süreleri sorgulanarak kaydedildi. Hastalar tedavi öncesinde, 1., 2., 3. ve 4. ay sonunda aynı hekim tarafından kontrol edildi. Kontrollerde hastalığın klinik şiddeti ve seyri, PASI (Psoriasis Area Severity Index)

esas alınarak değerlendirildi. İlacın olası yan etkileri sorgulandı ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler laboratuvar tetkikleri ile araştırıldı.

PASI değerinin hesaplanması

Lezyonların dağılımı; baş, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité olarak bölgelere ayrıldı. Her bir lokalizasyonda yer alan lezyonlar eritem, skuam, infiltrasyon ve püstülün varlığı ve şiddetine göre 0 ile 3 arasında skorlandı. Hastalığın tuttuğu vücut alanı yüzdesi tespit edildi. Tutulum yüzdesini belirten "A" sayısı haline getirilmesinde; %1-10=1, %11-30=2, %31-50=3, %51-70=4, %71-90=5 ve %91-100=6 oranları esas alındı (Tablo 3).

Tablo 3: Klinik bulguların skorlandırılması ve PASI değerlerinin hesaplanması

	3	2	1	0
Eritem	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
Skuam	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
İnfiltrasyon	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
Püstül	Belirgin	Orta	Hafif	Yok

Genel PASI skoru formülü;
BAŞ: $0.1 \times A \times (\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon} + \text{püstül})$
GÖVDE: $0.3 \times A \times (\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon} + \text{püstül})$
ÜST EKSTREMİTE: $0.2 \times A \times (\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon} + \text{püstül})$
ALT EKSTREMİTE: $0.4 \times A \times (\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon} + \text{püstül})$
PASI (toplam): BAŞ+GÖVDE+ÜST EKST+ALT EKST

2. İmmünolojik Değerlendirme

Hastalardan tedavi öncesinde ve bitiminde ve kontrol grubundaki bireylerden 10 cc venöz kan alınarak steril EDTA'lı tüp içerisine konuldu. Buzdolabında 20 dk bekleyen tüpler, santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar klinik çalışmanın bitimine kadar $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Çalışmanın bitiminde, örneklerin oda

ısısında erimesi sağlandıktan sonra tüm örneklerde aynı anda IL-1 α , IL-2, sIL-2R IL-8 ve IFN- γ düzeylerinin ölçümü yapıldı. Sitokin düzeylerinin saptanmasında ELISA yöntemi (DAKO ve R&D systems) kullanıldı. Test edilecek her sitokin düzeyi için monoklonal antikorla kaplı olan plastik plakalara standartlar ve örnekler konularak inkübatöre alındı. Bağlanmayan antikor-enzim substratını ortamdan uzaklaştırmak için plakalar yıkandı. Araştırılacak substrat eklendi ve yeniden inkübatöre alındı. Reaksiyon sülfürik asitle durdurularak plakalar uygun dalga boylarında okundu. Her sitokin için ölçülen standart değerler alınarak, eğriler elde edildi. Sitokinlerin pg/ml veya U/ml cinsinden miktarları hesaplandı. Her örnek iki kez test edildi. Standart eğriler ile elde edilen sitokin düzeylerinin saptanabilen en küçük değerleri; IL-1 α ; 3.9 pg/ml, IL-2; 31.2 pg/ml, IL-8; 31.2 pg/ml, sIL-2R; 30 U/ml ve IFN- γ ; 15.6 pg/ml olarak hesaplandı.

3. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasında fark olup olmadığını saptamak amacıyla, tüm psoriasisli hastalardan oluşan psoriasis grubu ile kontrol grubu; cins ve yaş bakımından, ranitidin ile plasebo grubu; yaş, cins, hastalık süresi ve hastalığın klinik şiddeti bakımından karşılaştırıldı.

Psoriasis grubunda IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ düzeylerini saptamak amacıyla tedavi öncesi ortalama sitokin düzeyleri, kontrol grubunun ortalama değerleri ile karşılaştırıldı. Sitokin düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

Ranitidin ve plasebo gruplarının tedaviye yanıtlarını araştırmak amacıyla, tedavi öncesi, 1., 2., 3., 4. ay PASI değerleri kendi içinde ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Ranitidin tedavisine bağlı immünolojik değişiklikleri araştırmak amacıyla, tedavi öncesi ve sonrası IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ değerleri her grubun kendi içinde ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Her grubun kendi içindeki değişimleri; paired-t testi (iki eř arasındaki farkın önemlilik testi) ile, gruplar arasındaki fark; student-t testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında cinsiyet farkları; khi kare testi ile ve sitokin düzeyleri ile hastalığın şiddetinin paralel olup olmadığı; korelasyon analizi ile değerlendirildi. Değerler; ortalama \pm standart hata olarak belirtildi. İstatistiksel olarak; $p \leq 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 psoriasis vulgarisli hastanın, 14' ü ranitidin ve 14' ü plasebo grubundan olmak üzere 28' i dört aylık tedavi protokolünü tamamlayarak değerlendirmeye alındı. Çalışmayı tamamlamayan toplam 22 olgunun çalışma dışı bırakılma nedenleri Tablo 4' te özetlenmiştir. Aylık kontrollerde, ilacın yan etkileri bakımından sorgulanan ve laboratuvar olarak tetkik edilen hastaların hiçbirisinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki saptanmadı.

Tablo 4: Hastaların çalışma dışı bırakılma nedenleri.

	Ranitidine (n:11)	Plasebo (n:11)	Toplam (n:22)
Tedaviye uyumsuzluk	7	4	11
Ek ilaç kullanımı	2	4	6
Hastalığın şiddetlenmesi	2	3	5

1- Klinik Bulgular

Ranitidin grubunda 9 erkek ve 5 kadın hasta vardı. Hastalık süreleri 6 ay ile 50 yıl arasında değişen olguların yaş ortalamaları 45.8 ± 17.1 idi. Ranitidin grubundaki hastaların klinik özellikleri Tablo 5' te görülmektedir.

Tablo 5: Ranitidin grubundaki hastaların klinik özellikleri

No	A.S.	Cins	Yaş (Yıl)	Süre (Yıl)	PASI 0	PASI 1	PASI 2	PASI 3	PASI 4
1	AB	E	33	20	8.4	5.4	7.2	4	4
2	AKT	E	74	50	22.6	21.4	21	23.4	21.1
3	MG	E	51	30	17.6	32	24.4	29.6	21.2
4	BM	K	30	4	16	11.6	15.8	17.5	18.4
5	ÖOG	E	45	15	8.8	8	9.2	9.2	16.1
6	RY	E	63	15	21.7	23.1	18.4	22.4	24.5
7	ND	E	31	13	8.6	15.6	15	15.4	15.8
8	TA	K	29	6	9.4	8	8	8.2	8.1
9	MK	E	38	22	14.1	15.3	17.3	16	15
10	ÜE	K	62	0.5	20.9	23.1	16.7	26.8	26.8
11	MÇ	E	18	10	3.9	2.3	2.3	1.5	1.2
12	GA	K	60	7	4.7	4.9	5.2	5.4	5.2
13	ÖE	E	67	3	9.6	9.8	9.7	9.8	9.9
14	CG	K	41	4	6.1	6.1	6.1	7.7	8.2

Plasebo grubunu ise 5' i erkek 9' u kadın, yaş ortalamaları 34.9 ± 12.6 olan, hastalık süreleri 1.5 yıl ile 30 yıl arasında değişen hastalar oluşturmaktaydı. Tablo 6' da plasebo grubunun klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 6: Plasebo grubundaki hastaların klinik özellikleri

No	A.S.	Cins	Yaş (Yıl)	Süre (Yıl)	PASI 0	PASI 1	PASI 2	PASI 3	PASI 4
1	HO	K	38	12	10.5	7.2	2.1	8.1	8.1
2	HB	K	23	8	8.6	8.4	8.6	10.6	13.8
3	VK	E	40	30	17.9	13.7	6.9	6.6	6.4
4	AA	K	19	2	21.3	17.8	1.4	1	0.8
5	HY	E	43	1.5	10.4	6.4	6.6	4.8	4.4
6	NY	E	50	4	5.1	6.5	11.8	14	19.6
7	ZK	K	28	3	15	16.2	13.2	15	15
8	KB	K	16	1	12	14.4	26	17.4	16.2
9	HK	K	33	7	14.8	14.7	14.4	14.8	14.8
10	MEK	E	40	25	6.1	14	12.3	14.6	15.4
11	FT	K	41	12	9.6	12	12.2	14.1	14.2
12	ZÇ	K	50	20	9.4	13.4	16.6	16.6	18
13	MÜ	K	52	25	9.8	11.7	18.6	17.8	18.6
14	ÖB	E	16	3	11.2	14	16.3	16.2	16.3

Ranitidin grubu ile plasebo grubu arasında, yaş, cins, hastalık süreleri ve tedavi öncesi hastalığın şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Ranitidin grubunda, tedavi öncesi ortalama PASI değeri 12.31 ± 1.71 iken, tedavinin birinci ayında; 13.32 ± 2.33 , ikinci ayında; 12.59 ± 1.77 , üçüncü ayında; 14.06 ± 2.37 ve dördüncü ayında; 13.96 ± 2.13 olarak saptandı. Tedavi öncesi-birinci ay, birinci-ikinci ay, ikinci-üçüncü ay, üçüncü-dördüncü ay ve tedavi öncesi-tedavi sonrası ortalama PASI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Ranitidin grubunda PASI değerine göre, 4 aylık tedavi sonunda bir hasta (1 nolu hasta) %52, bir hasta (2 nolu hasta) %6, bir hasta (8 nolu hasta) %13 ve bir hasta (11 nolu hasta) %61 iyileşme gösterirken diğer hastalarda hastalığın şiddeti arttı.

Plasebo grubunda, tedavi öncesi ve aylık kontrollerde elde edilen ortalama PASI değerleri sırasıyla; 11.55 ± 1.17 , 12.17 ± 0.97 , 11.92 ± 1.76 , 12.25 ± 1.39 , 12.97 ± 1.53 olarak saptandı. Tedavi öncesi-birinci ay, birinci-ikinci ay, ikinci-üçüncü ay, üçüncü-dördüncü ay ve tedavi öncesi-tedavi sonrası ortalama PASI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Plasebo grubunda tedavi sonunda, PASI değerlerine göre bir hastada (1 nolu hasta) %22, bir hastada (3 nolu hasta) %64, bir hastada (4 nolu hasta) %96 ve bir hastada (5 nolu hasta) %57'lik bir iyileşme saptanırken diğer hastalarda klinik şiddetin değişmediği veya arttığı gözlemlendi.

Her iki grubun tedaviye verdikleri cevap aylık kontrollerde saptanan PASI değerleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü ayında iki grubun tedaviye verdikleri yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Tablo 7' de ranitidin ve plasebo gruplarının klinik özellikleri ve tedaviye verdikleri yanıt özetlenmiştir.

Tablo 7: Ranitidin ve Plasebo grubundaki hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

	Ranitidine (n:14)	Plasebo (n:14)	P
Yaş	45.85±17.10	34.92±12.62	0.065
Cins			0.25
Erkek	9	5	
Kadın	5	9	
Hastalık süresi (yıl)	14.25±13.26	10.96±10.04	0.46
PASI-0	12.31±1.71	11.55±1.17	0.71
PASI-1	13.32±2.33	12.17±0.97	0.65
PASI-2	12.59±1.77	11.92±1.76	0.79
PASI-3	14.06±2.37	12.25±1.39	0.51
PASI-4	13.96±2.13	12.97±1.53	0.70

2- İmmünolojik Bulgular

Ranitidin grubunda, klinik çalışmayı tamamlayan tüm hastalarda immünolojik çalışma yapıldı. Plasebo grubunda, 2 hastaya ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası (1 ve 4 nolu hastalar) ve bir hastaya ait tedavi sonrası (11' nolu hasta) plazma örneklerinin, erime sırasında tüplerin kırılmasına bağlı olarak sitokin düzeyleri çalışılmadı. Bu olgular plasebo grubunda, değerlendirme dışı bırakılırken, psoriasis grubunda sadece 1 ve 4 nolu hastalar değerlendirmeye alınmadı.

İmmünolojik bulguların istatistiksel değerlendirmesi yapılırken, sitokin düzeyi saptanabilir en küçük değer altında olan olgularda, değerler, saptanabilir en küçük değer olarak kabul edilerek işlem yapıldı

Ranitidin grubunun tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri Tablo 8' de, plasebo grubunun sitokin düzeyleri Tablo 9' da ve kontrol grubuna ait sitokin düzeyleri Tablo 10' da verilmiştir.

Ranitidin grubunda, tedavi öncesi ve sonrası IL-2 düzeyleri saptanabilir en küçük değerlerin altındaydı. IL-8' de ise tedavi öncesi ve sonrası birer olgu dışındaki olgularda da düzeyler, saptanabilir en küçük değerlerin altındaydı. Ranitidin grubunda tedavi öncesi IFN- γ değerlerinin ortalaması 26.59 ± 5.04 pg/ml, tedavi sonrası ortalaması 23.25 ± 4.48 pg/ml, IL-1 α değerlerinin tedavi öncesi ortalaması 4.75 ± 0.44 pg/ml ve tedavi sonrası ortalaması 4.04 ± 0.17 pg/ml, sIL-2R değerlerinin tedavi öncesi ortalaması 224.50 ± 130.68 U/ml ve tedavi sonrası ortalaması 292.64 ± 174.33 U/ml olarak saptandı.

Tablo 8: Ranitidin grubunun ortalama sitokin düzeyleri. (0: Tedavi öncesi, 1: Tedavi sonrası)

No	IFN- γ 0 (pg/ml)	IFN- γ 1 (pg/ml)	IL-1 α 0 (pg/ml)	IL-1 α 1 (pg/ml)	IL-2 0 (pg/ml)	IL-2 1 (pg/ml)	IL-8 0 (pg/ml)	IL-8 1 (pg/ml)	IL-2R 0 (U/ml)	IL-2R 1 (U/ml)
1	15.6	21	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	56	212
2	15.6	15.6	8.5	<3.9	<31.2	<31.2	44	<31.2	60	99
3	<15.6	16	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	76	90
4	15.6	20	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	77	77
5	23	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	60	63
6	61	<15.6	7.5	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	91	74
7	20	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	96	198
8	<15.6	20	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	97	63
9	54	20	6.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	98	198
10	16	60	<3.9	6	<31.2	<31.2	<31.2	31.2	126	204
11	17	21	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	98	80
12	52	22	5.5	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	32	1918	2550
13	50	15.6	3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	212	119
14	15.6	62	<3.9	5	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	78	70

Tablo 9: Plasebo grubunun ortalama sitokin düzeyleri. (0: Tedavi öncesi, 1: Tedavi sonrası)

No	IFN- γ 0 (pg/ml)	IFN- γ 1 (pg/ml)	IL-1 α 0 (pg/ml)	IL-1 α 1 (pg/ml)	IL-2 0 (pg/ml)	IL-2 1 (pg/ml)	IL-8 0 (pg/ml)	IL-8 1 (pg/ml)	IL-2R 0 (U/ml)	IL-2R 1 (U/ml)
2	15.6	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	77	69
3	15.6	15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	75	60
5	21	15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	69	69
6	20	20	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	77	77
7	15.6	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	60	69
8	21	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	69	78
9	15.6	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	63	69
10	61	15.6	8	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	77	76
12	21	<15.6	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	60	56
13	20	20	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	75	77
14	51	16	<3.9	<3.9	<31.2	<31.2	<31.2	<31.2	96	77

Plasebo grubunda, tedavi öncesi ve sonrası IL-2 ve IL-8 düzeyleri saptanabilir en küçük değerlerin altındaydı. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sitokin düzeyleri sırası ile; IFN γ için; 25.21 ± 4.69 pg/ml ve 16.38 ± 0.54 pg/ml, IL-1 α için; 4.18 ± 0.38 pg/ml ve 3.80 ± 0.09 pg/ml ve sIL-2R için; 72.54 ± 3.09 U/ml ve 70.63 ± 2.22 U/ml olarak saptandı.

Kontrol grubunu oluşturan tüm bireylerde IL-1 α , IL-2 ve IL-8 düzeyleri saptanabilir en küçük değerlerin altındaydı. Grubun ortalama sitokin düzeyleri sırasıyla IFN- γ için; 17.03 ± 0.64 pg/ml, sIL-2R için; 88.41 ± 2.68 U/ml olarak saptandı.

Tablo 10: Kontrol grubunun sitokin değerleri.

No	cins	Yaş (yıl)	IFN- γ (pg/ml)	IL-1 α (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL2R (U/ml)
1	K	28	<15.6	<3.9	<31.2	<31.2	78
2	E	39	<15.6	<3.9	<31.2	<31.2	91
3	E	25	20	<3.9	<31.2	<31.2	90
4	K	25	17	<3.9	<31.2	<31.2	91
5	K	42	21	<3.9	<31.2	<31.2	92
6	E	37	21	<3.9	<31.2	<31.2	76
7	E	50	15.6	<3.9	<31.2	<31.2	97
8	K	48	16	<3.9	<31.2	<31.2	69
9	E	48	16	<3.9	<31.2	<31.2	99
10	E	23	15.6	<3.9	<31.2	<31.2	90
11	K	50	15.6	<3.9	<31.2	<31.2	98
12	E	39	15.6	<3.9	<31.2	<31.2	90

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında cins ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Psoriasis grubunun ortalama sitokin düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman sIL-2R arasında fark bulunmazken, IFN γ ve IL-1 α düzeylerinin psoriasis grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (P<0.05). IFN γ ve IL-1 α düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon yoktu. Tablo 11' de psoriasis grubu ile kontrol grubunun sitokin düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi görülmektedir.

Tablo 11: Tüm psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun sitokin düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

	Psoriasis n:26	Kontrol n:11	P
IFNγ	25.60 \pm 3.31	17.03 \pm 0.64	0.017
IL-1α	4.47 \pm 0.28	SDA	0.02
IL-2	SDA	SDA	
sIL-2R	154.53 \pm 70.79	SDA	0.5
IL-8	SDA	SDA	

SDA: Saptanabilir Değerin Altında

Ranitidin grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası ortalama sitokin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (P>0.05).

Plasebo grubunda sitokin düzeyleri çalışılabilen 11 hastanın tedavi öncesi ile tedavi sonrası ortalama sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (P>0.05).

Ranitidin ile plasebo gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sitokin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı (P>0.05).

Tablo 12' de iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası sitokin düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi görülmektedir.

Tablo 12: Ranitidin ve plasebo grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası sitokin düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

	Ranitidin (n:14)	Plasebo (n:11)	P
IFNγ 0	26.59 \pm 5.04	25.21 \pm 4.69	0.7
IFNγ 1	23.25 \pm 4.48	16.39 \pm 0.54	0.1
IL-1α 0	4.75 \pm 0.44	4.18 \pm 0.38	0.3
IL-1α 1	4.04 \pm 0.17	3.80 \pm 0.009	0.2
IL-2 0	SDA	SDA	
IL-2 1	SDA	SDA	
sIL-2R 0	224 \pm 130.68	72.54 \pm 3.09	0.2
sIL-2R 1	292.64 \pm 174.33	70.63 \pm 2.22	0.2
IL-8 0	SDA	SDA	
IL-8 1	SDA	SDA	

SDA: Saptanabilir Değerin Altında

TARTIŞMA

Psoriasis, hayatı tehdit etmemekle birlikte ataklarla giden, kronik seyri ve eklem tutulumu gösterebilmesi nedeniyle hastalarda sosyal ve fonksiyonel kısıtlamalara neden olabilen bir hastalıktır.¹⁻⁴ Günümüzde hastalık tablosunun özellikle hücrel immüniteyle ilişkili olarak ortaya çıktığının kabul edilmesinden sonra etyopatogeneze ait çalışmalar ve yeni tedavi yöntemi arayışları da bu yöne kaymıştır.^{7,8,13,37}

Psoriasisın immünopatogenezi tam aydınlanmamış olmakla birlikte sitokinlere ve psoriasisine ait bilgilere dayanılarak bir model oluşturulabilir;

Travma ve bakteriyel toksinler tarafından uyarılan keratinositlerden IL-1, IL-8, TNF- α ve GM-CSF salınır. IL-1 ve IL-8, nötrofil, makrofaj ve T lenfositlerin bölgeye gelmesine neden olur. Lenfositlerden IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 salınır. Bu sitokinler yeni sitokinlerin salınımını, keratinosit proliferasyonunu, antijen sunan hücrelerin antijen sunma kapasitesini, interselüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve süperoksit ürünlerle antimikrobiyel fonksiyonları artırır.^{7,15,20}

Çeşitli antijenlerin (bakteriyel, viral vb), antijen sunan hücreler tarafından, T lenfositlere sunulmasıyla T lenfositlerin uyarılması sonucu sitokin salınımı başlar. Salınan IL-2, IL-6, IL-8 ve IFN- γ , adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, keratinositlerden diğer sitokinlerin salınımını ve nötrofil, makrofaj ve T lenfosit göçünü artırır.^{1,7,15,20}

Derideki İnterlökin-1' in en önemli kaynağı keratinositlerdir.¹⁵ Kemotaktik interlökinlerin ve adezyon moleküllerinin yapımını ve bazı durumlarda da keratinosit proliferasyonunu uyarabildiği için, IL-1' in psoriasisite kritik bir role sahip olduğu

ileri sürülmektedir.^{7,8,44} IL-1' in α ve β olarak iki subünitesi olup, özellikle α subünitesinin deride temel bölümü oluşturduğu gösterilmiştir.²³ Gomi,²⁰ 21 psoriasisli hasta ile yaptığı çalışmasında serum IL-1 α düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini bildirmiştir. Takematsu,²³ psoriatik skuam ekstraktlarında IL-1 α ' nin normal deriye göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Cooper,⁴⁴ psoriatik ve normal deriden hazırlanan örneklerde, psoriatik deride IL-1 aktivitesinin düşük olduğunu bildirmiştir. Beklenenin tersine, psoriatik deride IL-1 α düzeyini düşük olarak saptayan araştırmacılar bunun bir IL-1 antagonisti varlığına, negatif feed-back mekanizmasına veya IL-1'in tüketimine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.^{7,21,23} Çalışmamızda psoriasisli hastalarda IL-1 α düzeyinin sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermediğini tespit ettik.

Antijen sunumu ve tüm sitokinlerin salınımını arttıran IFN- γ ' nin psoriasisli hastalarda hem serum²¹ hem de psoriatik deride²⁸ yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda IFN- γ düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, ancak bunun hastalığın klinik şiddeti ile paralellik göstermediğini saptadık. Olgularımızdaki yüksek IFN- γ ve IL-1 α düzeyi, bu sitokinlerin hastalığın devamlılığında rollerinin olmasına bağlı olabilir.

T hücre büyüme faktörü olarak bilinen IL-2' nin psoriatik skuam ekstraktlarında varlığı gösterilmiştir.²⁸ Psoriasisste plazma IL-2 düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda, hem psoriasis hem de kontrol grubunda IL-2 düzeylerinin saptanabilir değerlerin altında olduğu gözlemlendi.

sIL-2R' nün psoriasisde yüksek olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Kemmet⁴⁵ psoriasisli hastalarda sIL-2R düzeyinin sağlıklı kişilere göre yüksek olduğunu ve topikal katran tedavisi ile değişmediğini bildirmiştir. Kapp,³³ Carducci²⁵ ve Kowalick²⁴ de benzer şekilde psoriasisli hastalarda sIL-2R düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda sIL-2R düzeyinin psoriasisli hastalarda oldukça geniş bir spektrumda dağıldığını ancak kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı.

Nötrofiller ve lenfositler için oldukça kemoatraktan olan ve psoriasisdeki inflamasyon, hiperproliferasyon ve angiogenezden sorumlu olabileceği düşünülen IL-8' in psoriatik deride stratum corneum ekstraktlarında yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Psoriasis tedavisinde etkili olan siklosporin, dithranol, kalsipotriol ve bir makrolid immünsüpresan olan tacrolimus' un, IL-8' in spesifik reseptörlere bağlanma aşamasında inhibitör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir.⁴⁶ Çalışmamızda IL-8 düzeyini hem psoriasis hem de kontrol grubunda saptanabilir düzeylerin altında olduğunu gözledik.

Sitokinlerin ömürlerinin kısa olması, birbirlerinin yapım ve salınımlarını etkileyebilmeleri, sitokine karşı antikor varlığı, sonuçları etkileyebilmekte ve sağlıklı yorum yapmayı güçleştirmektedir. Görüldüğü gibi sitokinlerin psoriasis patogeneziindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın başlaması veya devam etmesinde farklı sitokinler rol oynuyor olabilir. Çalışmamızda, hasta grubunda IL-2 ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmayışı, bu sitokinlerin hastalığın erken döneminde tetikleyici bir role sahip olmasına bağlanabilir.

Ranitidin, hücre yüzeyinde bulunan H-2 reseptörler aracılığı ile histaminin etkilerini engelleyen ve gastrik asit sekresyonunu inhibe etmesinden dolayı uzun yıllardır

peptik ülser tedavisinde kullanılan bir ajandır.^{47,48} Özellikle son yıllarda deneysel ve klinik çalışmalar ile ranitidinin immünomodülatör etkisinin gösterilmesinden sonra psoriasis tedavisinde kullanılmıştır.^{37,39,40}

H-2 reseptör antagonistlerinin psoriasisde etkili olabileceği fikri; özellikle steroidler, PUVA, siklosporin ve metotreksat gibi tedavi yöntemlerinin immünsüpresyon yolu ile etkili olmaları ve bu ajanların histamin yapım ve salınımını azalttığından gösterilmesinden sonra gündeme gelmiştir.^{7,8,37,38,49} Psoriasis tedavisinde ilk denenen H-2 reseptör antagonisti simetidindir. Giacosa ve ark⁵⁰ simetidin tedavisiyle 3 hastada tam iyileşme elde ettiklerini bildirmişler ancak, daha sonra yapılan bir çalışmada simetidin ile alınan sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır.⁵¹

Nielsen ve ark⁵² 6 kronik psoriasis vulgarisli hasta ile yaptıkları çalışmada, 3 hastaya bir ay 600 mg/gün, takip eden 3 ay boyunca 300 mg/gün dozda, 3 hastaya ise 4 ay boyunca 600 mg/gün dozda ranitidin vermişler, tedavi sonunda 2 hastada hiç yanıt alamazken kalan iki hastada %100, bir hastada %75 ve bir hastada %50 başarılı olduklarını bildirmişlerdir. Witkamp ve ark⁵³ 17 hasta ile yaptıkları çalışmada 600 mg/gün dozda, 4 ay süreli ranitidin tedavisinin ortalama PASI değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Kristensen ve ark⁵⁴ ise 17 hastada 600 mg/gün dozda ranitidin ile 6 aylık tedavi sonunda PASI değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu ve bunun 3. ayda ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Ranitidin ile çalışma yapan araştırmacılar özellikle başarısız olan simetidin çalışmalarında sürenin kısa oluşuna dikkat çekmişlerdir. Çünkü tedavinin ilk ayı içinde, H-2 reseptörlerdeki blokajın mast hücrelerinden immünopatolojik değişikliklere yetecek kadar histamin salınımına neden olduğunu ve hastalığın

şiddetinin arttığını, bu nedenle en az 3 aylık tedavide ısrar edilmesinin gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Kötüleşme döneminden sonra, reseptörlerdeki blokajın histamin salınımını kontrol altına almaya yetecek düzeye ulaşması sonucu klinik düzelmeye görülebileceğini savunmuşlardır.³⁸ Bu görüşü savunan araştırmacıların, ranitidin tedavisine yanıt aldıkları hastaların özellikle başlangıçta alevlenme gösteren hastalar olduğunu bildirmeleri ilgi çekicidir.

Çalışmamızda, hem ranitidin hem de plasebo grubunda, tedavinin birinci ayında ortalama PASI değerlerinde, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi. Ranitidin grubunda, tedavinin birinci ayında ortalama PASI değerinde artış olan üç hastanın hiçbirinde, tedavinin devamında klinik düzelmeye saptanmadı. Ranitidin grubunda, 4 aylık tedavi sonunda, tedavi öncesine göre PASI skorunda azalma saptanan dört hastanın lezyonlarında ise tedavi başında her hangi bir kötüleşme gözlemlenmedi.

Çalışmamızın sonunda, ranitidin ile plasebo grubu arasında tedaviye yanıt açısından farklılık saptanmadı. Daha önce yapılan ve ranitidin etkili olduğu bildirilen çalışmaların plasebo kontrollü olmayışı, iyileşme kriteri olarak PASI değerlerindeki kısmi azalmanın esas alınması ve hastalığın spontan remisyonlar gösterebilmesi, sonuçların başarılı görünmesine neden olduğu kanaatindeyiz.

Ranitidin baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, diare, deri döküntüleri, serum transaminaz düzeyinde artış gibi yan etkileri bulunmaktadır.⁴⁸ Diğer ilaçlar ile olan etkileşimi ise özellikle böbrek ve karaciğerden atılan ilaçlarda söz konusudur. Direk toksik etkiyle veya mikrozomal enzim aktivitesini bozarak hepatik ilaç metabolizmasını etkileyebilir ancak bu etki oldukça düşüktür. Ranitidin yüksek

dozlarda renal sekresyon ile atılan ilaçların klirensini değiştirebilir.^{48,55} Çalışma grubumuzdaki hiç bir hastada ranitidinin yan etkisi gözlenmemiştir.

Ranitidinin immünomodulator özelliği, psoriasis tedavisinde etkili olmasının beklenmesine neden olmaktadır. Ranitidinin, T süpresör lenfositlerde histaminin, IFN- γ ve IL-2 yapımını baskılayıcı etkisini engellediği gösterilmiştir.^{34,36} Bu bilgi ışığında ranitidin, IFN- γ ve IL-2 yapımını ve hastalığın şiddetini arttırması beklenir. Ancak ranitidinin sitokinler üzerine olan etkilerinin řu ana kadar invitro çalışmalar ile gösterilmesi ve sitokinlerin biyolojik davranışlarının ortamda bulunan diğer sitokinlere, reseptör veya antagonist varlığına göre değişebilmesi böyle bir yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda ranitidinin, başta IFN- γ ve IL-2 olmak üzere birbirinin salınımını etkileyen ve psoriasis patogeneğinde önemli rolleri olan IL-1 α , sIL-2R ve IL-8' in plazma düzeylerine etkisini değerlendirdik. 4 Ay süre ile 600 mg/gün ranitidin alan hastalarda tedavi öncesi ile tedavi sonrası sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gözledik. Çalışmamızın sonuçları, invivo olarak ranitidinin IL-1 α IFN- γ ve sIL-2R düzeylerini değiştirmediğini göstermektedir. IL-2 ve IL-8 düzeylerinin saptanabilir değerlerin altında olması benzer bir yorum yapmayı engellemektedir.

Sonuç olarak, psoriasisli hastalarda IL-1 α , IFN- γ düzeylerinin artmış olduğu ancak hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermediği, ranitidinin psoriasis vulgaris tedavisinde etkili olmadığı ve ranitidinin plazma sitokin düzeylerini etkilemediği söylenebilir. Özellikle sitokinler ile yapılan çalışmaların henüz çok yeni ve yöntemin oldukça pahalı olması çalışmaların iyi planlanmasını, geniş hasta gruplarında ve

psoriasis patogenezinde rolü olduğu düşünölen tüm sitokinlerin aynı anda çalışmasını engellemektedir. Sitokin düzeylerindeki değışikliklerin, dolaşımında, dokuda ve histopatolojik değışiklikler ile birlikte araştırılması, hastalığın patogenezini aydınlatmada daha anlamlı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

1. Çalışmayı tamamlayan yaşları 18 ile 74 arasında değişen, 14' ü kadın 14' ü erkek 28 psoriasis vulgarisli hasta ve yaşları 23 ile 50 arasında değişen, 6' sı kadın 6' sı erkek sağlıklı 12 kişiden oluşan kontrol grubu değerlendirmeye alındı. Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cins bakımından fark yoktu.
2. Psoriasisli hastaların 14' ü ranitidin, 14' ü plasebo verilerek izlendi. Ranitidin verilen olguların yaş ortalamaları 45.8 ± 17.1 ve ortalama PASI değeri 12.31 ± 1.71 idi ve hastalık süreleri 6 ay ile 50 yıl arasında değişiyordu. Plasebo grubunda yaş ortalamaları 34.9 ± 12.6 ve ortalama PASI değeri 11.55 ± 1.17 idi ve hastalık süreleri 1.5 yıl ile 30 yıl arasında değişmekteydi. İki grup arasında yaş, hastalık süresi ve hastalığın klinik şiddeti bakımından fark yoktu.
3. Psoriasisli hastaların tedavi öncesi ortalama IFN- γ ve IL-1 α düzeyleri (25.60 ± 3.31 ve 4.47 ± 0.28), kontrol grubuna (17.03 ± 0.64 , SDA) göre anlamlı derecede yüksekti.
4. Psoriasisli hastalarda ortalama IFN- γ ve IL-1 α düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti korelasyon göstermiyordu.
5. Psoriasisli hastaların tedavi öncesi ortalama IL-2 ve IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermiyordu. sIL-2R düzeyinde ise hasta grubunda, anlamlı olmayan bir yükseklik saptandı.
6. Çalışmamız, psoriasisli hastalarda ranitidinin etkinliğini, plasebo-kontrollü ve çift-kör olarak değerlendiren ilk örnektir.

7. Ranitidin grubunda tedavi öncesi (12.31 ± 1.71) ile tedavi sonrası (13.96 ± 2.13) ortalama PASI değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
8. Plasebo grubunda da tedavi öncesi (11.55 ± 1.17) ile sonrası (12.97 ± 1.53) ortalama PASI değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.
9. İki grup arasında tedavi öncesi, 1., 2., 3. ve 4. ay ortalama PASI değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Kronik psoriasis vulgariste; 4 ay süre ile 600mg/gün dozda oral ranitidin tedavisinin plaseboya göre üstünlük taşımadığı saptandı.
10. Psoriasisli hastalarda IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ düzeyleri, ranitidinin tedavisi ile anlamlı bir değişiklik göstermedi.
11. Psoriasis patogenezinde rolü olduğu düşünölen tüm sitokinlerin; aynı anda kanda, dokuda ve immünohistopatolojik değişiklikler ile birlikte araştırılması, hastalığın patogenezinin aydınlatmada daha anlamlı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

ÖZET

Plasebo-kontrollü ve çift-kör olarak planlanan bu çalışma; psoriasisli hastalarda, plazma IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ düzeylerini ve hastalığın şiddeti ile ilişkisini saptamak, yüksek doz ranitidinin psoriasis vulgaris tedavisindeki etkinliğini ve bu etkinliğin sitokinler aracılığı ile olup olmadığını araştırmak amacıyla yapıldı. Randomize olarak iki gruba ayrılan hastalara 600 mg/gün dozda oral ranitidin veya plasebo 4 ay süre ile verildi ve topikal nemlendirici ajanlar haricinde ek bir tedavi uygulanmadı. Hastalığın klinik şiddeti PASI ile değerlendirilen hastalar, birer ay ara ile kontrol edildi. Çalışmayı tamamlayan 14' ü ranitidin, 14' ü plasebo grubundan 28 psoriasis vulgarisli hasta ve psoriasisli hastalar ile yaş ve cinsiyeti uyumlu 12 sağlıklı birey kontrol grubu olarak değerlendirmeye alındı. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda, IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ düzeyleri ELİSA yöntemi ile saptandı.

Ortalama IFN- γ düzeyi, psoriasis grubunda 25.60 ± 3.31 ve kontrol grubunda 17.03 ± 0.64 olarak bulundu. Ortalama IL-1 α düzeyi hasta grubunda 4.47 ± 0.28 iken kontrol grubunda saptanabilir değerlerin altındaydı. Her iki sitokin düzeyinin psoriasisli hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak bunun hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermediği saptandı.

Ranitidin ve plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama PASI değerleri 12.31 ± 1.71 ve 11.55 ± 1.17 ve tedavi sonrası ortalama PASI değerleri 13.96 ± 2.13 ve 12.97 ± 1.53 olarak saptandı. Her iki grubun kendi içinde ve karşılıklı olarak, tedaviye verdikleri yanıt arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ranitidin grubunda tedavi öncesi ile sonrası IL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, psoriasisli hastalarda IL-1 α ve IFN- γ düzeylerinin yüksek olduğunu ancak bunun hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermediğini, yüksek doz sistemik ranitidinin, kronik, şiddetli psoriasis vulgariste etkili bir tedavi yöntemi olmadığını ve ranitidinin sIL-1 α , IL-2, sIL-2R, IL-8 ve IFN- γ düzeylerini değiştirmedeğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Gibson LE, Perry HO. Papulosquamous eruptions and exfoliative dermatitis In: Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992;607-51.
- 2-Christophers E, Sterry W. Epidermis: Disorders of cell kinetics and differentiation In: TB. Fitzpatrick, AZ. Eisen, K. Wolff, IM. Freedberg, KF. Austen (eds) *Dermatology In General Medicine*, 4th ed, New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993;489-514.
- 3-Camp RDR. Psoriasis In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FSG, Champion RB, Burton JL. *Textbook of Dermatology*, 5th ed, Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1992;1391-1457.
- 4-Arnold HL, Odom RB, James WD. *Diseases of the skin*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1990; 198-214.
- 5-Lever FW, Lever GS. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Philadelphia; JB Lippincott Company, 1990;139-146.
- 6-Rothe MJ, Nowak M, Kerdel FA. The mast cell in health and disease *J Am Acad Dermatol* 1990;23:615-24.
- 7-Baker SB, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;126:1-9.
- 8-Bos JD. The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br J Dermatol* 1988;118:141-55.
- 9-Nikaein A, Phillips C, Gilbert SC, Savino D, Silverman A, et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991;96:3-9.
- 10-Baker BS, Swain AF, Valdimarsson H, Fry L. T-cell subpopulations in the blood and skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1984;110:37-44.
- 11-Bosca AR, Ojeda LM, Cavero FV, Rodellas AC. A study of local immunity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;119:587-95.

- 12-Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: A T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995;16:145-9
- 13-Baadsgaard O, Fisher G, Voorhees JJ, Cooper KD. The role of the immune system in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:32S-34S
- 14-Chang EY, Hammerberg C, Fisher G, Baadsgaard O, Ellis C, et al. T-cell activation is potentiated by cytokines released by lesional psoriatic, but not normal, epidermis. *Arch Dermatol* 1992;128:1479-85
- 15-Sauder DN. The role of epidermal cytokines in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 1990;95:27S-28S
- 16-Yeğin O. Temel immünoloji ve immün eksiklik hastalıkları. Akdeniz Üniversitesi Basımevi, Antalya 1992.
- 17-Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:18S-19S
- 18-Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polverini PJ. Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis. *Am J Pathol* 1994;144:820-8
- 19-Kupper TS. Immune and inflammatory processes in cutaneous tissues. *J Clin Invest* 1990;86:1783-9
- 20-McKenzie RC, Sauder DN. The role of keratinocyte cytokines in inflammation and immunity. 1990;95:105S-107S
- 21-Gomi T, Shiohara T, Munakata T, Imanishi K, Nagashima M. Interleukin 1 α , tumor necrosis factor α , and interferon γ in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991;127:827-30
- 22-Prens EP, Benne K, Van Damme J, Bakkus M, Brakel K, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:121S-124S
- 23-Takematsu H, Ohmoto Y, Tagami H. Decreased levels of IL-1 α and β in psoriatic lesional skin. *Tohoku J Exp Med* 1990;161:159-69

- 24-Kowalczick L, Weichenthal M. Serum levels of sICAM-1, sELAM-1 and sIL-2R in patients with severe psoriasis: no relationship with disease activity. *Arch Dermatol Res* 1994;286:422.
- 25-Carducci M, Mussi A, Bonifati C, Fazio M, Ameglio F. sICAM-1, sIL-2R and beta₂-microglobulin serum levels in patients affected with psoriasis: relationship with disease severity. *Arch Dermatol Res* 1994;286:420-1.
- 26-Maruyama K, Zhang JZ, Nihei Y, Ono I, Kaneko F. Regulatory effects of antipsoriatic agents on interleukin-1 alpha production by human keratinocytes stimulated with gamma interferon in vitro. *Skin Pharmacol* 1995;8:41-8.
- 27-Mizel S B. The interleukins. *FASEB J* 1989;3:2379-88.
- 28-Takematsu H, Tagami H. Interleukin 2, soluble interleukin 2 receptor, and interferon- γ in the suction blister fluids from psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1991;283:138-9.
- 29-Baker BS, Powles AV, Valdimarsson H, Fry L. An altered response by psoriatic keratinocytes to gamma interferon. *Scand J Immunol* 1988;28:735-40.
- 30-Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990;126:1515-6.
- 31-Bernengo MG, Fierro MT, Novelli M, Lisa F, Apinno A. Soluble interleukin-2 receptor in Sézary syndrome: its origin and clinical application. *Br J Dermatol* 1993;128:124-9.
- 32-Dong B, Zhou J, Wang Z. Preliminary study on change of interleukin-2 and its receptor in the elderly. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh pao* 1995;29:342-4.
- 33-Kapp A, Neuner P, Krutman J, Luger T A, Schopf E. Production of interleukin-2 by mononuclear cells in vitro in patients with atopic dermatitis and psoriasis. comparison with serum interleukin-2 receptor levels. *Acta Derm Venereol* 1991;71:403-6.
- 34-Dohlsten M, Sjögren HO, Carlsson R. Histamine inhibits interferon- γ production via suppression of interleukin 2 synthesis. *Cell Immunol* 1986;101:493-501.

- 35-Merk H, Goerz G, Runne U, Kurka M, Schäfer J, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of psoriasis. *Dermatologica* 1983;166:94-6.
- 36- Carlsson R, Dohlsten M, Sjögren HO. Histamine modulates the production of interferon- γ and interleukin-2 by mitogen-activated human mononuclear blood cells. *Cell Immunol* 1985;96:104-12.
- 37-Nielsen HJ, Hammer JH. Possible role of histamine in pathogenesis of autoimmune diseases: Implications for immunotherapy with histamine-2 antagonists. *Med Hypothesis* 1992;39:346-55.
- 38-Vallat VP, Gilleaudeau P, Battat L, Wolfe J, Nabeya R, et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J Exp Med* 1994;180:283-96.
- 39-Nielsen HJ. Histamine and histamine type-2 receptor antagonists in psoriasis. *Dan Med Bull* 1991;38:478-80.
- 40-Nielsen HJ, Moesgaard F, Kehlet H. Ranitidine for prevention of postoperative suppression of delayed hypersensitivity. *Am j Surg* 1989;157:291-4.
- 41- Nielsen HJ , Nielsen H, Moesgaard F, Tvede N, Klarlund K. The effect of ranitidine on cellular immunity in patients with multiple myeloma. *Cancer Immunol Immunother* 1990;32:201-5.
- 42-Brockmeyer NH, Kreuzfelder E, Mertins L, Chalabi N, Kirch W, et al. Immunomodulatory properties of cimetidine in ARC patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;48:50-60.
- 43-Zaiwang J, Kumar A, Cleveland RP, Murray DL, Kaufman DB. Inhibition of suppressor cell function by cimetidine in a murin model. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;38:350-6.
- 44-Cooper KD, Hammerberg C, Baadsgard O, Elder JT, Chan LS, et al. Interleukin-1 in human skin: dysregulation in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:24S-26S.
- 45-Kemmett D, Symons JA, Colver GB, Duff GW. Soluble interleukin 2 receptor in psoriasis. Failure to reflect clinical improvement. *Acta Derm Venereol* 1990;70:264-6.

- 46-Kemeny L, Kenderessy AS, Olasz E, Michel G, Ruzicka T, et al. The interleukin-8 receptor: a potential target for antipsoriatic therapy? *Eur J Pharmacol* 1994;258:269-72.
- 47-Katzung BG: Basic and clinical pharmacology. Fourth ed. Connecticut, Prentice-Hall International Inc: 1989;206-8.
- 48-Rang HP, Dale MM. Pharmacology. 2nd ed, London: Chuchill Livingstone, 1991;448-9.
- 49-Nolte H, Skov S. Inhibition of basophil histamine release by methotrexate. *Agents and Actions* 1988;23:173-6.
- 50-Giacosa A, Farris A, Cheli R. Cimetidine and psoriasis. *Lancet* 1978;2:1211-2.
- 51- Paul RL, Fred OM. Cimetidine and psoriasis. *Arch Dermatol* 1981;117:523.
- 52-Nielsen HJ. Ranitidine for improvement of treatment resistant psoriasis. *Arch Dermatol* 1991;127:270.
- 53-Witkamp L, Velthuis PJ, Verhaegen MEJ M, Hulsman RFHJ, Bossuyt PMM, et al. An open prospective clinical trial with systemic ranitidine in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:778-81.
- 54-Kristensen JK, Petersen LJ, Hansen U, Nielsen H, Skov PS, et al Systemic high-dose ranitidine in the treatment of psoriasis: an open prospective clinical trial. *Br J Dermatol* 1995;133:905-8.
- 55-Klotz U, Kroemer HK. The drug interaction potential of ranitidine: An update *Pharmac Ther* 1991;50:233-44.

AKDENIZ UNIVERSITESI
ME