



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**İNERLÖKİN 17 İNHİBİTÖRLERİ KULLANAN PSÖRİYAZİS
HASTALARINDA 13-VALANLI KONJUGE PNÖMOKOK AŞISINA
ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Emin ÖZMEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülay OKAY

İSTANBUL - TEMMUZ 2025

T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

İNERLÖKİN 17 İNHİBİTÖRLERİ KULLANAN PSÖRİYAZİS
HASTALARINDA 13-VALANLI KONJUGE PNÖMOKOK AŞISINA
ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Emin ÖZMEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülay OKAY

İSTANBUL - TEMMUZ 2025

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
20240902 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Mehmet Emin ÖZMEN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "İnterlökin 17 İnhibitörleri Kullanan Psöriyazis Hastalarında 13-valanlı Konjuge Pnömonokok Aşısına Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Gülay OKAY
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Bülent DURDU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Gülay OKAY
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 01/07/2025

Savunma Tarihi : 04/07/2025

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “İnterlökin 17 İnhibitörleri Kullanan Psöriyazis Hastalarında 13-valanlı Konjuge Pnömokok Aşısına Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona danışmanım Doç. Dr. Gülay OKAY sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Mehmet Emin ÖZMEN

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca hem bilimsel hem de kişisel anlamda birçok zorlukla karşılaştım. Ancak her aşamada bana yol gösteren, bilimsel yaklaşımıyla rehberlik eden ve sabırla destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Gülay OKAY'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecim boyunca bizlere aile ortamı sunan, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime çok değerli katkılarda bulunan sayın hocalarım; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turan ASLAN'a, Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU'ya, Prof. Dr. Bülent DURDU'ya ve Doç. Dr. Gülay OKAY'a çok teşekkür ederim.

Mutlu ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe Betül USLU ERSÖZ'e, Dr. Nurgül ANDIÇ'e, Dr. Hatice Dilara KARAKUŞ'a, Dr. Çağla BOZKURT'a, Dr. Adem Burak ÇEKİÇ'e, Dr. Rymejsa GURMANI'e, Dr. Sibel YILDIZ'a, Dr. Sena Nur DOĞAN'a, Dr. Fatma TAMER'e ve Dr. Şukufe BATUR'a teşekkür ederim.

Özellikle istatistiksel analizlerde desteğini esirgemeyen kıymetli bacanağım Dr. Yahya Esad ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her daim yanımda olan, sabırları, sevgileri ve destekleriyle bu noktaya gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli anneme, babama ve ablama teşekkür ederim.

Varlığıyla hayatıma kattığı huzur ve mutluluk, bu zorlu ve emek dolu süreçte gösterdiği sabır ve anlayış, her koşulda yanımda olup verdiği destek ve sonsuz sevgisi için sevgili eşim Dr. Melike Sena ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Tüm bu sürecin sonunda elde ettiğim birikimin, meslek hayatımda ve bilimsel çalışmalarım da daha sağlam adımlarla ilerlememe katkı sağlayacağına inanıyorum.

Dr. Mehmet Emin ÖZMEN

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	III
ÖNSÖZ.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	IX
TABLoların LİSTESİ	X
KISALTMALAR	XI
ÖZET.....	XIII
SUMMARY	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PSÖRİYAZİS.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.4.1. Genetik faktörler	5
2.1.4.2. Çevresel faktörler.....	6
2.1.4.2.1 Enfeksiyonlar	6
2.1.5. Patogenez	7
2.1.5.1. Patogenezden sorumlu önemli moleküller.....	9
IL-23.....	9
IL-17.....	10
IL-22.....	11
IL-12.....	11

IFN- γ	11
TNF- α	11
2.1.6. Klinik	12
2.1.6.1. Psöriyazis vulgaris (Kronik plak tip psöriyazis).....	13
2.1.6.2. Guttat psöriyazis	13
2.1.6.3. Eritrodermik psöriyazis.....	14
2.1.6.4. Püstüler psöriyazis	14
2.1.6.5. İvers psöriyazis	15
2.1.6.6. Psöriyatik tırnak hastalığı	15
2.1.6.7. Psöriyatik artrit	15
2.1.7. Tanı	16
2.1.8. Tedavi.....	17
2.2. BİYOLOJİK İLAÇLAR	17
2.2.1. Psöriyaziste Kullanılan Biyolojik İlaçlar	18
2.2.1.1. TNF- α inhibitörleri	20
Etanersept.....	20
İnfliksimab	20
Adalimumab.....	21
Sertolizumab pegol.....	21
2.2.1.2. İL-12/23 inhibitörü	21
Ustekinumab	21
2.2.1.3. İL-17 inhibitörleri	22
Sekukinumab.....	22
İksekizumab	22
Brodalumab	22

2.2.1.4.	IL-23 inhibitörleri	23
	Guselkumab, Risankizumab ve Tildrakizumab	23
2.3.	BAĞIŞIKLAMA.....	23
2.3.1.	Aşı Türleri	24
2.3.1.1.	Canlı-atenüe aşı.....	24
2.3.1.2.	İnaktif, ölü aşı	24
2.3.1.3.	Alt birimli aşılar.....	26
2.3.1.4.	Toksoid aşılar.....	26
2.3.2.	Aşılarla İmmün Yanıt.....	26
2.3.3.	Aşı Sonrası Antikor Gelişimi ve Yanıtı Değerlendirme	28
2.4.	ÖZEL GRUPLARDA AŞILAMA.....	30
2.4.1.	Kronik İnflamatuvar Hastalıkları Olan ve Biyolojik İlaç Kullanan Erişkinlerde Aşılama.....	31
2.5.	PNÖMOKOK AŞILARI.....	33
2.5.1.	Pnömonokoklar ve Hastalıkları.....	33
2.5.2.	Pnömonokokların Bulaş Yolu	34
2.5.3.	Pnömonokok Aşıları	35
2.5.4.	Pnömonokok Aşı Endikasyonları ve Uygulama Önerileri.....	36
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1.	Çalışma Yeri ve Tipi	39
3.2.	Hasta Seçimi.....	39
3.3.	Hasta Verilerinin Toplanması	40
3.4.	Aşılama	40
3.5.	Serum Örneklerinin Toplanması	41
3.6.	Serumda Anti-pnömonokok Antikor Düzeylerinin Ölçümü.....	41

3.7. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	44
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	44
4.2. Aşı Öncesi ve Sonrası Anti-pnömonokok Antikor Düzeylerinin OD450 Değerlerine Göre Karşılaştırılması	46
4.3. Aşı Öncesi ve Sonrası Anti-pnömonokok Antikor Pozitifliğinin Cut-off Değerine Göre Karşılaştırılması.....	46
4.4. Psöriyazis ile Kontrol Grubu Arasında Aşı Sonrası Antikor Düzeylerindeki Artış Oranlarının Karşılaştırılması.....	47
4.5. Yaş ve IL-17 İnhibitörü Tedavi Süresi ile Anti-pnömonokok Antikor Düzey Değişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	48
4.6. Psöriyazis Grubunda Pnömonokok Aşı Sonrası Antikor Pozitiflik Oranını Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi	48
4.7. Cut-off Değerine Göre Antikor Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi.....	50
4.8. Aşı Sonrası Anti-pnömonokok Antikor Artış Oranını Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	68
EK A: Etik Kurul Onayı.....	69
EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi	71

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2. 1: Psöriyazis patogenezindeki immünojenik etkileşim 8

Şekil 2. 2: Pnömonokok aşılmasında temel özet program 38



TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 2. 1: Psöriyaziste kullanılan biyolojik ilaçlar.....	19
Tablo 2. 2: Aşı türleri	25
Tablo 2. 3: Pnömonokok aşı türleri ve serotipleri.....	36
Tablo 4. 1: Hastaların demografik özellikleri.	45
Tablo 4. 2: Aşı öncesi ve sonrası anti-pnömonokok antikor düzeylerinin OD450 değerlerine göre karşılaştırılması.	46
Tablo 4. 3: Aşı öncesi ve sonrası anti-pnömonokok antikor pozitiflik oranlarının cut-off değerine göre karşılaştırılması.	47
Tablo 4. 4: Psöriyazis ile kontrol grubu arasında aşı sonrası antikor düzeylerindeki artış oranlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 4. 5: Yaş ve IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile anti-pnömonokok antikor düzey değişimi arasındaki ilişki.....	48
Tablo 4. 6: Psöriyazis grubunda pnömonokok aşı sonrası antikor pozitiflik durumunu etkileyen faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi.	49
Tablo 4. 7: Cut-off değerine göre pnömonokok aşısı sonrası antikor yanıt durumunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.	50
Tablo 4. 8: Anti-pnömonokok antikor artış oranını etkileyen faktörlerin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi.....	52

KISALTMALAR

AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CASPAR: Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri

CDC: Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

CMV: Sitomegalovirüs

DH: Dendritik hücre

DM: Diyabetes Mellitus

EKMUD: Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi

Fab: Antijen bağlayan parça

Fc: Kristalleşebilen parça

GA: Güven Aralığı

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HLA: Human Lökosit Antijen

HPV: İnsan papilloma virüsü

IFN- γ : İnterferon-gama

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

IL: İnterlökin

İVİG: İntravenöz immünglobulin

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Kb: Kilobaz

KLİMİK: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

KKK: Kızamık Kızamıkçık Kabakulak

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu
mg: Miligram
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MÖ: Milattan Önce
NK: Doğal Öldürücü
nm: Nanometre
OD: Optik dansite
OPA: Opsonofagositik aktivite
OR: Odds Oranı
PASI: Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi
PCV: Konjuge pnömokok aşısı
PEG: Polietilen glikol
PPSV: Polisakkarit pnömokok aşısı
PSORS1: Psöriyazis yatkınlık bölgesi 1
µm: Mikrometre
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2
TB: Tüberküloz
Tc: Sitotoksik T lenfosit
TCR: T hücre reseptörü
Td: Erişkin tip difteri-tetanoz
Tdap: Erişkin tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca
Th: Yardımcı T lenfosit
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TLR: Toll benzeri reseptör
VLP: Virüs benzeri partikül
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

İTERLÖKİN 17 İNHİBİTÖRLERİ KULLANAN PSÖRİYAZİS HASTALARINDA 13-VALANLI KONJUGE PNÖMOKOK AŞISINA ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Psöriyazis, immün aracılı, kronik ve yaygın bir deri hastalığıdır. Patogeneğinde IL-23/Th17 yolağının rolü gösterilmiş ve bu doğrultuda geliştirilen IL-17 inhibitörleri tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak biyolojik ilaçlar, immüsupresif etkileri nedeniyle enfeksiyon riskini artırabilmektedir. Pnömokok gibi aşıyla önlenabilir enfeksiyonlar açısından risk altındaki bu hasta grubunda, aşılarla karşı gelişen antikor yanıtının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Literatürde, IL-17 inhibitörü kullanan psöriyazis hastalarında konjuge pnömokok aşısına karşı gelişen immün yanıtı inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda IL-17 inhibitörü kullanan psöriyazis hastalarında 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına antikor yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Eylül 2024 - Nisan 2025 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, IL-17 inhibitörü (sekukinumab veya iksekizumab) kullanan 35 psöriyazis hastası ile immüsupresif durumu olmayan 11 yetişkin kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Her iki gruptan, 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı uygulanmadan önce ve aşılamadan 4-6 hafta sonra alınan serum örneklerinde anti-pnömokok IgG antikor düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Psöriyazis grubunda aşı sonrası antikor düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır (OD450: 0,153 → 0,228; $p = 0,001$). Cut-off değerine göre antikor pozitiflik oranı psöriyazis grubunda %28,6'dan %60'a yükselmiştir ($p = 0,027$). Antikor düzeylerindeki bağıl artış oranı psöriyazis grubunda %78,8, kontrol grubunda %66,9 olarak belirlenmiş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,766$). Tek

değişkenli analize göre, cinsiyet, yaş, eşlik eden hastalıklar ve IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak iksekizumab kullanan hastalarda antikor pozitiflik oranı sekukinumab kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (OR: 8,00; p = 0,018). Çok değişkenli analizde bu fark anlamlılık sınırında kalmıştır (p = 0,084). Ayrıca doğrusal regresyon analizinde kadın cinsiyetin, antikor artış oranı üzerinde pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (p = 0,019).

Sonuç: Çalışmamız, IL-17 inhibitörü kullanan psöriyazis hastalarında 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına karşı anlamlı bir antikor yanıtı geliştiğini göstermektedir. Kadın cinsiyetin ve iksekizumab kullanımının daha güçlü antikor yanıtıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psöriyazis, IL-17 inhibitörleri, sekukinumab, iksekizumab, anti-pnömokok IgG, konjuge pnömokok aşısı

EVALUATION OF ANTIBODY RESPONSE TO 13-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN PSORIASIS PATIENTS RECEIVING INTERLEUKIN-17 INHIBITORS

SUMMARY

Introduction: Psoriasis is a chronic, immune-mediated, and widespread skin disease. The role of the IL-23/Th17 pathway in its pathogenesis has been demonstrated and IL-17 inhibitors developed accordingly have become widely used in treatment. However, biologic therapies may increase the risk of infections due to their immunosuppressive effects. In this patient group, which is at risk for vaccine-preventable infections such as pneumococcal disease, evaluating the antibody response to vaccines is of great importance. There is no study in the literature examining the immune response to pneumococcal conjugate vaccine in psoriasis patients receiving IL-17 inhibitors. Therefore, our study aimed to evaluate the antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in psoriasis patients receiving IL-17 inhibitors.

Materials and Methods: This study included 35 psoriasis patients receiving IL-17 inhibitors (secukinumab or ixekizumab) and 11 adults without immunosuppressive conditions as a control group, who applied to Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital between September 2024 and April 2025. Anti-pneumococcal IgG antibody levels were measured by ELISA in serum samples collected before and 4-6 weeks after the administration of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Results: In the psoriasis group, a significant increase in antibody levels was observed after vaccination (OD450: 0.153 → 0.228; $p = 0.001$). Based on the cut-off value, the antibody positivity rate increased from 28.6% to 60% in the psoriasis group ($p = 0.027$). The relative increase rate in antibody levels was 78.8% in the psoriasis group and 66.9% in the control group, and this difference was not statistically significant ($p = 0.766$). Univariate analysis revealed no significant association between antibody

positivity and sex, age, comorbidities, or duration of IL-17 inhibitor treatment. However, antibody positivity rate was found to be significantly higher in patients receiving ixekizumab compared to those receiving secukinumab (OR: 8.00; $p = 0.018$). In multivariate analysis, this difference remained at the limit of significance ($p = 0.084$). Additionally, linear regression analysis showed that female sex had a positive effect on the antibody increase rate ($p = 0.019$).

Conclusion: Our study demonstrates that psoriasis patients receiving IL-17 inhibitors develop a significant antibody response to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Female sex and the use of ixekizumab were observed to be associated with a stronger antibody response.

Keywords: Psoriasis, IL-17 inhibitors, secukinumab, ixekizumab, anti-pneumococcal IgG, pneumococcal conjugate vaccine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psöriyazis; sıklıkla inflamatuvar artritini eşlik ettiği, immün aracılı, kronik ve yaygın bir deri hastalığıdır [1-3]. Son yıllarda hastalığın patogenezi hakkında bilgilerin artmasıyla birlikte, T hücrelerinin Th17 alt grubunun ve özellikle IL-23/Th17 yolunun bu süreçte merkezi rol oynadığı ortaya konmuştur [2, 4, 5]. Bu bilgiler doğrultusunda geliştirilen biyolojik ilaçlardan sekukinumab ve iksekizumab, IL-17A'yı nötralize eden monoklonal antikordur ve orta-ileri şiddetteki psöriyazis tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır [6].

Biyolojik ilaçlar, immünyüpresif etkileri nedeniyle enfeksiyonların hem daha sık görülmesine hem de daha ağır seyretmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle, biyolojik ilaç kullanan bireylerde aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı bağışıklamanın önemi artmaktadır [7]. T.C. Sağlık Bakanlığı, ulusal ve uluslararası kılavuzlar bu özel gruba pnömokok, influenza, tetanoz ve hepatit B gibi canlı olmayan aşuların yapılmasını önermektedir [8-14].

Biyolojik ilaçlar, T ve B lenfositler ile çeşitli sitokinleri hedef almaları nedeniyle immün yanıtı farklı düzeylerde etkileyebilmektedir. Bu etkiler aşulara karşı immün yanıtta da belirleyici olabilmektedir. Özellikle B lenfositlere ve antikor üretimine etki eden biyolojik ilaçlar aşulara karşı yetersiz yanıt oluşmasına sebep olabilmektedir [9, 15].

Literatür incelendiğinde IL-17 inhibitörlerinin aşılama sonrası antikor yanıtının değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır [16, 17]. Sağlıklı bireylerde yapılan iki ayrı çalışmada sekukinumabın influenza ve meningokok aşularına ve iksekizumabın ise tetanoz ve polisakkarit pnömokok aşularına karşı immün yanıtı baskılamadığı gösterilmiştir [18, 19]. Ancak IL-17 inhibitörü kullanan psöriyazisli bireylerde konjuge pnömokok aşısına immün yanıtı değerlendiren

kontrollü bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Psöriyazis hastalarında konjuge pnömokok aşısına immün yanıtın değerlendirilmesi hem aşılama stratejileri hem de klinik karar süreçleri açısından önemli bir ihtiyaçtır.

Çalışmamızda, psöriyazis tanılı ve IL-17 inhibitörü (sekukinumab veya iksekizumab) kullanan bireylerde 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına karşı gelişen antikor yanıtının değerlendirilmesi ve immüsupresif durumu olmayan yetişkin bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın, literatürdeki bilgi eksikliğini gidermeye katkı sağlayacağı ve özellikle IL-17 inhibitörü kullanan hastalarda aşılama kararlarının şekillendirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİYAZİS

2.1.1. Tanım

Psöriyazis; dünya çapında görülen, sıklıkla inflamatuvar artritin eşlik ettiği, immün aracılı, kronik ve yaygın bir deri hastalığıdır [1-3]. Psöriyazis, patogenezinde otoimmün ve otoinflamatuvar süreçlerin yer aldığı sistemik bir hastalıktır [3, 20].

Toplumda sedef hastalığı diye bilinen psöriyazis hastalığının karakteristik cilt lezyonları; keskin sınırlı, eritemli, parlak beyaz, gümüş veya sedef renkli skuamlarla kaplı, papül veya plaklardır [21, 22]. Genellikle simetrik olarak dağılan bu lezyonlar, kaşıntılı ve/veya ağrılı olabilir [22]. En sık dirsek ve dizlerin ekstansör yüzeylerinde, saçlı deride ve intergluteal bölgede görülür [21].

2.1.2. Tarihçe

Psöriyazis hakkındaki ilk bilgiler Hipokrat (M.Ö. 460-377) zamanına kadar uzanmaktadır. Yunanca kaşıntı veya kaşıntılı deri döküntüleri anlamına gelen bir terim olan 'psora' sözcüğü ilk olarak Hipokrat tarafından kullanılmıştır [23].

18. yüzyıla kadar psöriyazis, lepranın bir formu olarak kabul edilmiştir. 1798 yılında Robert Willian (1757- 1812) tipik özelliklerini tanımlayarak lepradan farklı ve özel bir durum olduğunu belirtmiştir. 1841 yılında Viyanalı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) psöriyazisi diğer dermatolojik hastalıklardan ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmış ve hastalığa 'psoriasis' ismini veren kişi olmuştur [23, 24]. Sonraki yıllarda psöriyazis ile ilgili çeşitli fenomenler tanımlanmıştır. Hastalığın tanı ve tedavisi açısından gelişmeler özellikler 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra hızla artmıştır [24].

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaygın olarak görülen psöriyazisin sıklığı yaşa, coğrafi bölgeye ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Bunun çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [25, 26].

Epidemiyolojik çalışmaların sistematik olarak değerlendirildiği bir derlemede psöriyazis prevalansı; çocuklarda %0 ile %2,1 arasında, yetişkinlerde %0,91 ile %8,5 arasında değişmektedir. Veriler hastalığın görülme sıklığının yaşa ve coğrafi bölgeye göre değiştiğini, ekvatorдан uzaklaştıkça hastalığın görülme sıklığının arttığını göstermiştir [26]. Kuzey Avrupa'da ve beyaz ırkta daha sık görülür [1, 21, 26, 27]. Daha güncel bir başka sistematik derlemede ise psöriyazis prevalansı; çocuklarda %0 ile %1,37 arasında, yetişkinlerde %0,51 ile %11,43 olduğu bildirilmiştir [25].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında psöriyazis hastalarının insidansı %1,3 olarak bulunmuştur. Çalışmada kaydedilen 329 psöriyazis hastasının, 200'ü (%61) kadın ve 129'u (%39) erkektir [28].

Psöriyazis her yaş grubunda görülebilmekle beraber yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar [25]. Erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görülür [1, 21]. Hastalığın başlangıcı 16-22 yaşları arasında ve 57-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik göstermektedir. Bu bimodal dağılım, iki farklı alt tip ile ilişkilendirilmiştir. Tip I veya erken başlangıçlı psöriyazis; 40 yaşından önce ve en sık 16-22 yaşları arasında başlar ve tüm psöriyazis hastalarının %70'ini oluşturur. Tip II veya geç başlangıçlı psöriyazis ise 40 yaşından sonra ve en sık 57-60 yaşları arasında başlar. Tip I psöriyazise aile öyküsü ve human lökosit antijen (HLA) birlikteliği daha sık eşlik eder ve Tip II psöriyazise göre daha ağır klinik seyir göstermektedir [1, 29].

2.1.4. Etiyoloji

Psöriyazis etiyojisinde; genetik faktörler, epigenetik değişiklikler ve çevresel faktörler yer almaktadır. Genetik faktörler hastalığın gelişmesinde önemli bir yere

sahiptir. Çevresel faktörlerin genetik faktörler ve epigenetik değişimler ile etkileşiminin hastalığın tetiklenmesi ve alevlenmesinde rol oynadığı kabul edilmektedir [2, 21, 30]. Henüz etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber araştırmalar devam etmektedir [31].

2.1.4.1. Genetik faktörler

Psöriyazis hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın yüksek görülme sıklığı ve ikizlerde yapılan çalışmalarda konkordansın monozigotik ikizlerde (%65-72) dizigotik ikizlere (%15-30) göre daha yüksek oranda olduğunun saptanması hastalığın etiopatogenezinde genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir [32].

Psöriyazis genetik ilişkisini ortaya koymak için yapılan çeşitli gen spesifik ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile çok sayıda gen tespit edilmiştir. Psöriyazise yakınlık oluşturabilen gen bölgeleri tanımlanmıştır. Bu gen bölgelerinden en önemlisi hastalığın bilinen kalıtsal yapısının %35-50'sinden sorumlu olduğu düşünülen psöriyazis yakınlık bölgesi 1 (PSORS1)'dir. PSORS1, 6. kromozomun kısa kolundaki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 bölgesinde yer alan yaklaşık 300 kb'lik DNA segmentidir. Psöriyazis ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilen HLA-Cw6 geni, PSORS1 gen lokusunda yer almaktadır [31-33]. Tüm psöriyazis hastalarının %70'ini oluşturan erken başlangıçlı (Tip I) psöriyaziste ailesel geçiş ve HLA-Cw6 ile güçlü bir ilişki gözlenirken, geç başlangıçlı (Tip II) psöriyazis daha sporadiktir [29]. PSORS1 lokusundaki psöriyazis ilişkili olduğu tahmin edilen aday genlerden bazıları; HLA-Bw7, HLA-DR4, HLA-DR7, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7, CCHCR1, CDSN'dir [32]. Psöriyazis ile ilişkilendirilen çok sayıda genetik faktör saptanmış olmasına karşın, tüm hastalar için geçerli ortak bir genetik patoloji gösterilememiştir [31].

2.1.4.2. Çevresel faktörler

Stres, enfeksiyon, alkol tüketimi, sigara kullanımı ve bazı ilaçların çeşitli mekanizmalarla hastalığın tetiklenmesinde veya şiddetlenmesinde etkileri olduğu gösterilmiştir [2, 21, 34].

Lityum, β blokerler, antimalaryaller (klorokin ve hidroksiklorokin) ve non-steroid antiinflamatuvar ajanlar gibi bazı sistemik ilaçlar psöriyazis hastalığını tetiklemektedir [2, 21, 34].

2.1.4.2.1 Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar çeşitli mekanizmalarla psöriyazisin tetiklenmesine veya şiddetlenmesine sebep olabilirler. Mikroorganizmaların immün yanıtı etkilemeleri ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmalarıyla psöriyazis patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir [35].

Bakteriyel etkenlerden özellikle streptokokların psöriyazis ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Psöriyazisin klinik bir formu olan guttat psöriyazis; yaklaşık %60'ında serolojik kanıt bulunabilen grup A streptokokların neden olduğu streptokokal farenjitten birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır [33]. Bu durumu anlamak için yapılan bir çalışma cilt lezyonlarının, streptokok süperantijenleri tarafından tetiklenen T hücrelerinin uyarılmasıyla ilişkili olduğunu desteklemektedir [36].

HIV pozitifler ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında hem psöriyazis genel popülasyona göre daha yaygındır hem de cilt lezyonlarının derecesi daha yüksektir. Yapılan bir kohort çalışmasında, HIV enfeksiyonunun yeni psöriyazis hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. HIV'li hastalarda CD4+ T lenfositlerinin azalması ve CD8+ T lenfositlerinde göreceli artış T lenfositlerinde dengesizliğine neden olmaktadır. Artan CD8+ bellek T lenfositleri, psöriyazis gelişiminde önemli bir rol oynayan interferon-gama (IFN- γ) üretimini

artırır. Oluşan bu T lenfositleri dengesizliğinin ve HIV ile ilişkili süperantijenlerin (örn: HIV nef proteini) psöriyazis gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [37].

Psöriyazisin tetiklenmesinde rol oynadığı düşünülen diğer etkenler arasında *Staphylococcus aureus*, İnsan papilloma virüsü (HPV), Sitomegalovirüs (CMV), *Malassezia* türleri ve *Candida albicans* yer alır [35].

2.1.5. Patogenez

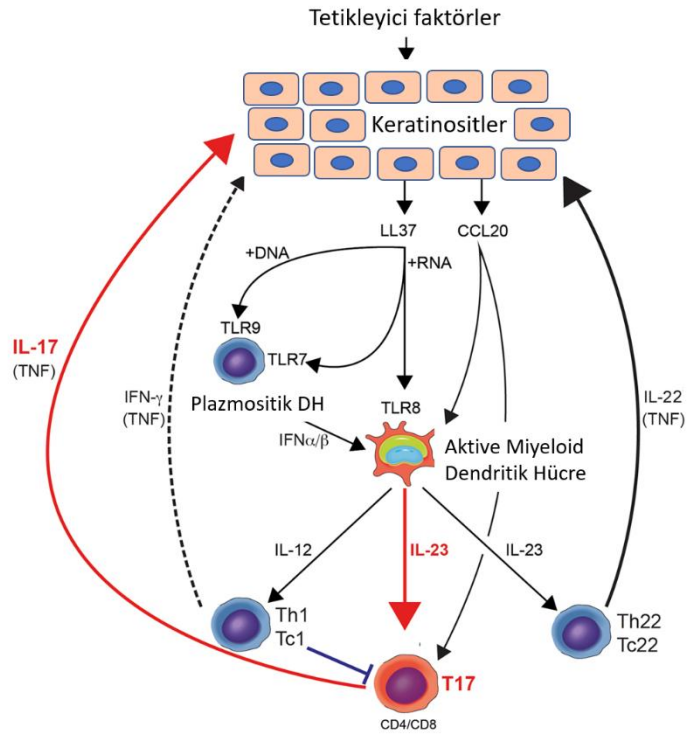
Psöriyazis patogenezinde doğal ve edinsel (adaptif, kazanılmış) immün sistem hücrelerinin ve moleküllerinin yer aldığı hem immün hem inflamatuvar bir hastalıktır [3, 4]. Doğal ve edinsel immün sistem hücrelerinin, yerleşik kutanöz hücrelerle düzensiz etkileşimi sonucu cilt lezyonları ortaya çıkar [2]. Keratinositler, dendritik hücreler (DH) ve T hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır [2].

Keratinositler farklı tehlike sinyallerine yanıt verir, doğal ve edinsel immün yanıtı düzenler. Keratinositler, IL-17 reseptörlerini eksprese eden ana kutanöz hücrelerdir. Ayrıca LL-37 (katelisin), defensinler ve S100 proteinleri gibi antimikrobiyal peptitleri üretirler. Keratinositler, hem doğal efektör moleküllerin sentezini artırarak doğal immün yanıtı, hem de sitokin üretimiyle yeni T hücrelerinin deriye göçünü sağlayarak edinsel immün yanıtı katılırlar [4].

Epidermal yaralanma veya başka bir tetikleyici ile uyarılan keratinositler antimikrobiyal peptitlerin dışında, miyeloid dendritik hücreler ve T lenfositleri çağıran CCL20 üretir. Keratinositler, antimikrobiyal peptitler ve Toll benzeri reseptörler (TLR) ile dendritik hücreleri aktive eder [4, 5]. Hasarlanan/uyarılan keratinositlerden açığa çıkan DNA ve RNA'lar LL37 ile kompleksler oluşturur. LL37-DNA kompleksleri TLR-9, LL37-RNA kompleksleri ise TLR-7 aracılığıyla plazmositik dendritik hücreleri uyarır ve plazmositik dendritik hücrelerden interferon (IFN)- α salgılanır. LL37-RNA kompleksleri ise TLR-8 aracılığıyla miyeloid dendritik hücreleri uyarır ve miyeloid dendritik hücreler tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL23 ve

IL12 üretir [38].

Myeloid dendritik hücrelerden IL-23 ve IL-12 salınımıyla naif T lenfositlerinin aktivasyonu ve farklılaşması uyarılır. CD4+ T lenfositleri; yardımcı T lenfosit (Th)1, Th17, Th22'ye ve CD8+ T lenfositleri; sitotoksik T lenfosit (Tc)1, Tc17, Tc22'ye farklılaşır. T lenfositlerinin farklı alt gruplarından farklı sitokinler üretilmektedir. Th1'den IFN- γ ve TNF- α , Th17'den IL-17 ve IL-22, Th22'den ise IL-22 üretilir. Aktive T hücrelerinden salınan IFN- γ , TNF- α , IL-17 ve IL-22 keratinositleri stimüle ederek, keratinositlerden sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olur. IL-17 keratinositlerde antimikrobiyal peptitlerin sentezini, IL-22 ise keratinosit hiperplazisini uyarır [4, 5]. Böylece immün yanıt kendi içinde birbirini daha da uyarıcı bir döngüye girmiş olur. IL-23/Th17 eksenini psöriyazis patogenezinin en önemli ve baskın yoldur [2, 4, 5] (Şekil 2. 1).



Şekil 2. 1: Psöriyazis patogenezindeki immünojenik etkileşim. IL-23/Th17 eksenini psöriyazisteki baskın patojenik yoldur (kırmızı). IL-12/IFN- γ ekseninin potansiyel olarak IL-23/Th17 eksenini (mavi) baskıladığı dikkat çekicidir [4].

Nötrofiller de patogenezden sorumlu tutulan doğal immün sistem hücrelerindedir. 1898'de psöriyatik lezyonlarda tanımlanan ve nötrofillerle dolu Munro mikroapseleri, psöriyazisin başlıca histopatolojik özelliklerinden biri olarak kabul edilir. T hücreleri ve keratinositler; nötrofillerin toplanmasına aracılık eden IL-17 ve CXCL-1, CXCL-2 ve CXCL-8 gibi kemokinleri salgılar. Dolaşımdaki nötrofiller psöriyatik lezyonlara göç ederek reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle birlikte solunum patlaması, degranülasyon ve nötrofil ekstraselüler tuzaklarının oluşumunu indükler, böylece T hücre dengesizliğine, inflamasyonun artmasına, keratinosit proliferasyonuna ve anjiyogenezin uyarılmasına neden olur [39].

Özetle dendritik hücrelerin IL-23 üretimiyle, naif T hücrelerini hastalıktaki en önemli sitokin olan IL-17 üreten Th17 yönünde dönüştürmeleri; keratinositler, derideki dendritik hücreler ve nötrofillerce salınan mediatörlerin bu süreci besleyerek süregelenleşmesini sağlamaları; inflamasyonu baskılama potansiyeli olan regülatuar T hücrelerinin işlevlerini yerine getirememeleri, hastalığın temel özelliği olan immün aracılı kronik inflamasyonu oluşturmaktadır [31].

2.1.5.1. Patogenezden sorumlu önemli moleküller

IL-23/Th17 eksenini psöriyazis patogenezinden sorumlu en önemli ve baskın yoldur [2, 4, 5]. Bu ekseninde sinyal iletiminden sorumlu önemli sitokinler yer almaktadır. Sitokinler; ekstraselüler sinyalleri hücre zarına iletir, ilgili reseptörler tarafından tanınarak intraselüler sinyal yollarının aktivasyonuna ve bir dizi olayın indüklenmesine yol açar [40].

IL-23

IL-23, p19 ve p40 alt birimlerinden oluşan proinflamatuvar, heterodimerik bir sitokindir [41]. Aktive edilmiş makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilmektedir [42]. Patogenezdeki en temel rolü, naif T lenfositlerinden (Th0), Th17 farklılaşmasını ve Th17 aktivasyonunu sağlamaktadır. IL-17, IL-22 ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) üretimine neden olur [43].

IL-17

İnterlökin 17 (IL-17) sitokin ailesi, IL-17A'dan IL-17F'ye kadar yapısal olarak ilişkili 6 sitokin içerir [44]. IL-17A, ilk tanımlanan ve en önemli sitokindir. IL-17F ise, IL-17A ile bağlantılı genlerde eksprese olur ve IL-17A'ya en çok benzeyen sitokindir [44, 45]. IL-17 reseptörleri alt birimleri olan IL-17R grubu, beş reseptör alt biriminden oluşur: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD ve IL-17RE [46]. IL-17A ve IL-17F, IL-17RA ve IL-17RC alt birimlerinden oluşan aynı reseptör kompleksini kullandıkları için benzer sinyal yollarını tetikler [44, 46].

IL-17 sitokin ailesi, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar sırasında inflamatuvar olayları yönlendirmek ve çeşitli patojenlere karşı koruyucu bağışıklığı artırmak gibi çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. IL-17, konak immün savunması, doku onarımı, inflamasyon ve kanser progresyonu gibi hayati süreçler için gerekli olan çok yönlü bir proinflamatuvar sitokindir [45].

Th17 hücreleri IL-17'nin birincil kaynağı olarak kabul edilse de doğal öldürücü T hücreleri, CD8+ T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar da bu sitokini üretebilir. IL-17 üreten hücreler sıklıkla Tip 17 hücreleri olarak adlandırılır [46].

Th17'den salgılanan IL-17, keratinositlerden bir Th17 kemokini olan CCL20'nin ekspresyonunu uyararak pozitif geri bildirim döngüsü oluşturur. Bu daha fazla Th17'nin inflamatuvar bölgeye kemotaksisine neden olur [47]. IL-17 ayrıca keratinositlerden, antimikrobiyal peptitlerin ve dolaşımdaki nötrofilleri çeken kemokinlerin sentezini uyarmaktadır. Antimikrobiyal peptitlerin indüklenmesiyle birlikte, *Candida*, *Cryptococcus*, *Klebsiella* ve *Staphylococcus* dahil olmak üzere hücre dışı fungal ve bakteriyel patojenlere karşı savunmaya katkı sağlar [44]. Ayrıca keratinositlerin proliferasyonunda rol oynar [4].

IL-17, fizyolojik ve patolojik koşullar altında farklı önemli etkiler oluşturur. Vücut fizyolojik bir durumda olduğunda konak sağlığı ve homeostazı için immün toleransın korunması ve konak savunmalarının kurulmasına yardımcı olur. Mukozal

bariyerin bütünlüğünü korumak için hasarlı bölgelerde doku rejenerasyonunu uyarır. Ancak patolojik koşullar altında, IL-17 dengesi bozulur ve salgılanması artar. Vücutta aşırı IL-17 üretimi, bazı immün ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasına ve kötüleşmesine yol açar. Ayrıca IL-17 aracılı sinyal yolu, patolojik koşullar altında tümörlerin ortaya çıkması, çoğalması ve metastazı ile yakından ilişkilidir [45].

IL-22

IL-22; başlıca Th17 ve Th22 hücrelerinden salgılanır. Keratinosit farklılaşmasında rol oynayan bir dizi geni düzenler ve keratinosit hiperplazisini uyarır [4, 48].

IL-12

IL-12, p35 ve p40 alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir sitokindir. IL-23 ve IL-12 ortak olarak p40 alt birimini içerir [41]. Yapısal benzerlikleri olmasına rağmen sinyal iletiminde farklı işlevleri vardır [42]. Dendritik hücrelerden üretilen IL-12, Th0 hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını sağlar ve Th1'den sitokinlerin özellikle IFN- γ salınmasını uyarır [43].

IFN- γ

IFN- γ 'nin ana kaynağı aktive edilmiş Th1 hücreleridir. Bunun yanı sıra, dendritik hücreler, CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri tarafından da salgılanabilir. Psöriyaziste IFN- γ , keratinositler üzerinde etki ederek antimikrobiyal peptitlerin üretimini indükler [40].

TNF- α

Keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller gibi birçok hücreden üretilmektedir [40]. TNF- α gen ekspresyonu virüsler, bakteri ve parazit ürünleri, tümör hücreleri, kompleman, bazı sitokinler (IL-1 β , IL-2, IFN- γ , TNF- α 'nın kendisi),

iskemi, travma gibi biyolojik, kimyasal ve fiziksel uyaranlar tarafından indüklenir [49]. TNF- α , inflammatuar yanıtın güçlü bir indükleyicisidir ve doğal bağışıklığın temel düzenleyicisidir. Hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve bazı sitokinlerin salınımının artması gibi farklı etkileri vardır. Aynı zamanda apoptozis veya programlanmış hücre ölümü aktivasyonunda rol oynar. TNF- α , IFN- γ 'nin güçlü indükleyicileri olan IL-12 ve IL-18'in sentezini arttırarak, Th1 aktivasyonunu ve IFN- γ üretimini arttırır [49]. Ayrıca TNF- α , IL-17 ile sinerjik etki göstererek keratinositlerde psöriyazisle ilişkili genlerin ekspresyonunu indükler [50].

TNF- α , dendritik hücrelerden IL-23 salınmasını teşvik eder. Salgılanan IL-23, Th17 hücrelerinde IL-23 reseptörlerine bağlanarak IL-17 salınımını uyarır. IL-17, keratinositlerden sitokinler ve kemokinlerin üretimini TNF- α ile sinerjik etki göstererek arttırır. Bölgeye daha fazla inflammatuar hücrenin kemotaksisi sağlanır, böylece inflammatuar kaskadı güçlendirir ve psöriyazis gelişmesine yol açar [40].

2.1.6. Klinik

Psöriyazis; deri, eklemler veya her ikisini birden etkileyebilen, immün aracılı, kronik, yaygın ve inflammatuar bir hastalıktır [1, 2, 21, 22]. Karakteristik cilt lezyonları; genellikle ekstansör yüzeylerde, keskin sınırlı, eritemli, parlak beyaz, gümüş veya sedef renkli skuamlarla kaplı, papül veya plaklardır [21, 22]. Genellikle simetrik olarak dağılan bu lezyonlar, kaşıntılı ve/veya ağrılı olabilir [22]. En sık dirsek ve dizlerin ekstansör yüzeylerinde, saçlı deride ve intergluteal bölgede görülür [21].

Psöriyazis her yaşta ortaya çıkabilir, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür [1, 21, 25]. Hastalığın başlangıcı bimodal dağılım gösteren, 16-22 yaşları arasında ve 57-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik yapmaktadır.

Psöriyazis hastalığının şiddeti, yerleşim yeri, morfolojisi ve seyri klinik olarak çok değişkenlik gösterebilmektedir. Başlangıç yaşı, morfolojisi, tutulan anatomik bölge gibi çeşitli özelliklere göre sınıflandırılmaktadır [51].

Başlangıç yaşına göre iki alt tipe ayrılır. Tip I veya erken başlangıçlı psöriyazis; 40 yaşından önce başlar ve tüm psöriyazis hastalarının %70'ini oluşturur. Tip II veya geç başlangıçlı psöriyazis ise 40 yaşından sonra başlar. Tip I psöriyazise aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha sık eşlik eder ve Tip II psöriyazise göre daha ağır klinik seyir göstermektedir [1, 29].

Lezyonların anatomik bölgelere dağılımına göre; saçlı deri psöriyazisi, palmoplantar psöriyazis, genital psöriyazis ve tırnak psöriyazisi şeklinde sınıflandırılmaktadır [51]. Morfolojisine göre ise kronik plak, guttat, eritrodermik ve püstüler psöriyazis olarak sınıflandırılmaktadır [51]. Psöriyazis vulgaris olarak bilinen kronik plak tip psöriyazis, psöriyazisin en yaygın biçimidir ve vakaların %80-90'ını oluşturur [52].

2.1.6.1. Psöriyazis vulgaris (Kronik plak tip psöriyazis)

En sık görülen psöriyazis tipidir. Lezyonları, keskin sınırlı ve eritemli plakların üzerinde parlak beyaz, gümüş veya sedef renkli skuamlarla karakterizedir [21, 22]. Başlangıçta, ortaya çıkan sıklıkla 1-5 mm çapında, üzerinde çok az skuam bulunan eritemli makül veya papüller, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde, infiltrate ve hiperkeratotik plaklar oluşturur. Bu papül ve plakların üzeri kazımakla kolay dökülen, kuru, sedef renkli skuamlarla kaplıdır [53]. Plaklar genellikle simetrik olarak en sık diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri, saçlı deri, lumbosakral bölge ve göbek çevresinde yerleşir [21].

2.1.6.2. Guttat psöriyazis

Guttat psöriyazis, tüm psöriyazis vakalarının %2'sini oluşturur [1]. Tipik olarak çok sayıda, küçük, dağınık, damla (gutta) şeklinde, skuamlı, eritemli papül ve plakların ani başlangıcıyla ortaya çıkar [54]. Lezyonlar su damlası büyüklüğünde, yaklaşık 2-5 mm çapında, yuvarlak veya hafif ovaldir [33, 55]. Vücudun her yerinde yaygın görülmekle birlikte, özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde bulunurlar [33, 54]. Çocuklarda ve gençlerde daha yaygın görülen guttat psöriyazis;

streptokokal farenjit ile ilişkilendirilmektedir [33, 35, 54, 55]. Yaklaşık %60'ında serolojik kanıt bulunabilen grup A streptokokların neden olduğu streptokokal farenjitten birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır [33]. Ayrıca literatürde perianal streptokok enfeksiyonu sonrası tetiklenen guttat psöriyazis olguları da bildirilmiştir [56]. Guttat psöriyazis çoğunlukla 3-4 ay içinde skar bırakmadan kendiliğinden iyileşir. Ancak tekrarlayabilir veya vakaların %40-50'sinde kronik plak tip psöriyazise dönüşebilir [54].

2.1.6.3. Eritrodermik psöriyazis

Vücut yüzeyinin çoğunun veya tamamının tutulduğu, yaygın eritem, skuam ve ekfoliasyon ile karakterize, psöriyazisin şiddetli ve yaşamı tehdit edebilecek bir formudur [1]. Psöriyazis hastalarının yalnızca %1-2'sinde görülen nadir bir formdur [33]. Eritrodermik psöriyazis, kronik plak tip psöriyazisi olanlarda tetikleyici faktörlerin etkisiyle gelişebilmekle beraber, daha önce psöriyazis tanısı olmayan kişilerde de aniden ortaya çıkabilir [22]. Bu düzeyde derinin tutulumu, derinin termoregülatör ve bariyer fonksiyonlarının kaybına, böylece hipertermi veya hipotermi, dehidratasyon, hipoalbuminemi, elektrolit bozuklukları ve şoka yol açabilir [1, 22].

2.1.6.4. Püstüler psöriyazis

Yaygın püstüler psöriyazis; eritemli zeminde ağırlı, küçük, steril püstüllerle karakterize bir formdur [22]. İlaçlar, enfeksiyon, gebelik, hipokalsemi veya kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi tetikleyici faktörlerdendir [51]. Yaygın püstüler psöriyazis hafif ve kronik bir seyir izleyebilir veya şiddetli ve akut olarak ortaya çıkabilir [22]. Akut yaygın püstüler psöriyazis diğer adı ile "von Zumbusch" tipi psöriyazis hastalarında ateş, halsizlik gibi belirtiler ve lökositoz, sedimentasyon hızı ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlenebilir. Püstüller birleşebilir ve mukozalar dahil tüm vücudu etkileyebilir. Şiddetli vakalar hastanede yakın takip gerektirir, tedavi edilmediğinde sepsis, şok gibi ölümcül sonuçlar meydana gelebilir [22, 51].

Palmoplantar püstülozis, avuç içi ve ayak tabanında steril sarı püstüller olarak başlayan ve birkaç hafta içinde kırmızı veya kahverengi maküllere dönüşen lokalize püstüler formudur. Palmoplantar püstülozisli hastaların %20'sine psöriyazis vulgaris eşlik etmektedir. Çoğunlukla orta yaş, kadın, sigara içenlerde görülür [1].

2.1.6.5. İnvers psöriyazis

İnvers psöriyazis, kronik plak tip psöriyazisten ayrı bir hastalık olarak değil, tipik ekstensör yüzeyler yerine fleksör yüzeylerin tutulumunun görüldüğü özel bir tutulum şekli olarak kabul edilir. Aksilla, meme altı, perine ve inguinal bölge, antekubital ve popliteal fossalar gibi derinin kıvrım yerleri ve fleksör yüzeylerinde eritemli, parlak ve keskin sınırlı lezyonlarla karakterizedir. Lezyonların geliştiği bölgelerin ter bezlerinden zengin ve nemli olması nedeniyle tipik skuam oluşumu gözlenmez [57].

2.1.6.6. Psöriyatik tırnak hastalığı

Psöriyazis hastalarının yaklaşık %50'sinde belirgin tırnak değişiklikleri görülür [21]. El tırnaklarını ayak tırnaklarından daha fazla tutmaktadır. Psöriyatik artrit hastalarında tırnak değişiklikleri çok daha yaygın görülmektedir. Tırnak yüzeyindeki noktasal çukurlaşmalar (pitting) en karakteristik ve yaygın görülen tırnak bulgusudur. Ayrıca tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması (onikoliz), turuncu-sarı renkli yağ lekeleri, subungual hiperkeratoz, distrofi ve renk değişiklikleri gözlenen diğer bulgulardandır [22, 58].

2.1.6.7. Psöriyatik artrit

Psöriyatik artrit; artrit, entezit, daktilit ve aksiyel tutulum yapabilen, deri ve tırnak lezyonları görülebilen, psöriyazis ile ilişkili seronegatif inflamatuvar bir artrittir [22, 59]. Psöriyazis hastalarının yaklaşık %25'inde psöriyatik artrit gelişmektedir [21]. Ancak, psöriyatik artriti olan hastaların %10-15'inde psöriyazis cilt bulguları gelişmeden önce artrit geliştiği görülmektedir [59]. Moll ve Wright psöriyatik artrit; asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal eklem tutulumunun

baskın olduğu tip, spondiloartrit ve artrit mutilans olmak üzere 5 klinik alt tipini tanımlamıştır [21, 60]. Genellikle oligoartiküler veya poliartiküler, daktilit ve entezit ile birlikte görülür [61]. Entezit hastaların %30-50'sinde, daktilit ise %40-50'sinde görülmektedir [60]. Psöriyatik tırnak, eklem tutulumu ile ilişkilidir ve psöriyatik artrit hastalarının %80'inde tırnak değişikliği görülmektedir [61].Psöriyatik artrit sınıflandırılmasında 2006'da yayınlanan Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri (CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kullanılmaktadır [60].

2.1.7. Tanı

Psöriyazis hastalığının tanısı genellikle klinik bir tanıdır, detaylı anamnez ve ciltteki karakteristik lezyonlarının görülmesiyle tanı konur [1, 22]. Klasik sunumları için cilt biyopsisi gerekmez [22]. Anamnez alınırken semptomların başlangıcı, olası tetkleyiciler, ailede psöriyazis olup olmaması, cilt lezyonlarının öyküsü, psöriyatik artrit düşündürecek kas-iskelet sistemi semptomlarının olup olmamasına dikkat edilmeli; cilt lezyonların dağılımı, morfolojisi ve tırnak değişiklikleri muayenede değerlendirilmelidir [1]. Karakteristik cilt lezyonları; keskin sınırlı, eritemli, parlak beyaz, gümüş veya sedef renkli skuamlarla kaplı, papül veya plaklardır [21, 22]. Morfolojileri oval, yuvarlak veya düzensiz olabilir. Genellikle simetrik olarak dağılan bu lezyonlar, kaşıntılı ve/veya ağrılı olabilir [22]. En sık dirsek ve dizlerin ekstansör yüzeylerinde, saçlı deride ve intergluteal bölgede görülür [21]. Psöriyazis yaygınlığı ve şiddetini belirlemek için Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ölçek olarak sık kullanılmaktadır. PASI; vücut yüzey alanı tutulumu, baş, gövde, üst ve alt ekstremitelerdeki eritem, deskuamasyon ve endürasyonun değerlendirilmesine göre hesaplanır [62].

Tanıda yardımcı fenomenlerden yararlanılabilir. Mum lekesi fenomeni; eritemli ve skuamlı plağın üstü künt bir bistüri ile kazınacak olursa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde kurumuş mum damlasının kazınmasına benzer şekilde dökülürler. Bu psöriyazise özgü bir fenomendir. Son tabaka fenomeni; skuamların kaldırılmasından sonra kazımaya devam edilirse, lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermin dermal papillaları üzerindeki son tabakasıdır ve

psöriyazis için patognomoniktir. Auspitz fenomeni; skuamlı plakların kazımaya devam edilmesi sonucu dermal papilla uçlarının açılmasıyla küçük kırmızı noktalar halinde kanama odakları görülmesidir. Koebner fenomeni; sağlam deriye travma uygulanmasından sonra yaklaşık 10-14 gün içinde karakteristik yeni lezyon gelişmesidir [63].

Kliniğin belirgin olmadığı, gerekli durumlarda tanı için cilt biyopsisi yapılabilir. Psöriyatik plaklarda temel olarak anormal artmış keratinosit proliferasyonu görülmektedir [22]. Etkilenmemiş cildin biyopsisi histolojik olarak normal görülür [21].

2.1.8. Tedavi

Psöriyazis tedavisinde topikal ilaçlar, fototerapi yöntemi, biyolojik olmayan sistemik ilaçlar ve biyolojik ilaçlar olmak üzere çok sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bir hasta için en uygun tedavi seçilirken hastalığın klinik tipi, şiddeti, eşlik eden hastalıklar, ilaç yan etkileri, hastanın tercihi gibi çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır [6, 33]. Psöriyazis hastaları sıklıkla lezyonların klinik şiddetine, etkilenen vücut yüzey alanının yüzdesine ve hastanın yaşam kalitesine bağlı olarak hafif veya orta-şiddetli olmak üzere iki gruba ayrılır [64]. Hafif tipte topikal tedaviler yeterli olabilirken, orta-şiddetli tip hastalarda genellikle sistemik tedaviye ihtiyaç vardır [61].

2.2. BİYOLOJİK İLAÇLAR

Biyolojikler; canlı organizmalardan elde edilen ve biyoteknolojik yöntemlerle üretilen, büyük, karmaşık, glikoprotein yapısına sahip moleküllerdir [65]. "Biyolojik ilaç", "biyolojik tedavi", "biyolojik ajan" ve "biyolojikler" gibi terimler genellikle aynı anlamda kullanılır [66]. Genel olarak biyolojikler; sitokinler, monoklonal antikorlar, füzyon proteinleri, kan ve kan bileşenleri, aşular, hormonlar ve enzimler gibi çeşitli sınıfları kapsar [6, 65]. Son yıllarda hastalıkların patogenezi hakkında edindiğimiz

bilgilerin artması ve biyoteknoloji alanındaki gelişmeler, birçok biyolojik ilacın ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Biyolojik ajanlar, özellikle bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Konvansiyonel tedavi yaklaşımlarından farklı olarak, hastalığın patogenezinde rol oynayan spesifik molekül ve hücreleri hedef alarak bağışıklık sisteminde daha seçici bir etki mekanizması sunarlar. Bu seçicilik, tedavi etkinliğini artırmakta ve yan etki profilini genellikle azaltmaktadır [66].

Biyolojik ajanların isimlendirilmesi, tedavi edici etkilerine dair bilgi verir ve kullanılan yapıları yansıtır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen Uluslararası Mülkiyetsiz İsimlendirme Sistemi'ne göre, biyolojik ilaçların isimleri, hangi tür yapıları temsil ettiğini açıkça belirtir. Örneğin, “-sept”(“-cept”) eki, bir ligandın reseptöre bağlanmasını engelleyen reseptör füzyon proteinlerini ifade ederken, “-mab” monoklonal antikorları, “-iksimab” (“-ximab”) kimerik monoklonal antikorları, “-zumab” insanlaştırılmış monoklonal antikorları ve “-umab” ise tamamen insan kökenli monoklonal antikorları temsil etmektedir [67].

2.2.1. Psöriyaziste Kullanılan Biyolojik İlaçlar

Psöriyazis tedavi yönetiminde biyolojik ilaçlar; klasik sistemik ilaçlara yanıt vermeyen veya tolere edemeyen orta ve şiddetli psöriyazis hastalarında kullanılmaktadır. Maliyetlerinin yüksek olması, bağışıklık baskılayıcı özellikleri olması ve tedavi sırasında enfeksiyon riskini arttırmaları önemli dezavantajlarıdır. Aktif enfeksiyon, aktif tüberküloz (TB) ve malignite varlığı kontrendikasyonlarındandır. Tedavi başlamadan önce tüm hastalar hepatit B ve C, HIV/AIDS, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) ve aktif TB açısından taranmalıdır. Hastalar, biyolojikler ile tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra TB dahil olmak üzere enfeksiyon belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir [68].

Orta-şiddetli psöriyazis hastalığında kullanılan dört sınıf biyolojik ilaç bulunmaktadır (**Tablo 2.1**). Bunlar, TNF- α inhibitörleri (etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab pegol), IL-12/23 inhibitörü (ustekinumab), IL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) ve IL-23 inhibitörleri (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab)dir [69]. Bu ilaçlardan yalnızca etanersept bir reseptör füzyon proteindir; diğerleri ise monoklonal antikorlardır [70]. Bu biyolojik ilaçlar, bağışıklık sisteminin spesifik bileşenlerini hedef alarak çalışırlar. Psöriyazis patogeneğinde önemli rol oynayan TNF- α ve IL-23/Th17 yolu, bu ajanların başlıca hedefleri arasındadır [61, 66]. Geleneksel sistemik tedavilere kıyasla daha seçici olan bu ilaçlar, büyük moleküler yapıları nedeniyle oral yolla uygulanamaz; çünkü gastrointestinal sistemde parçalanırlar. Bu nedenle farklı haftalık programlarla subkutan (sc) veya intravenöz (iv) uygulanırlar [61, 66].

Tablo 2. 1: Psöriyaziste kullanılan biyolojik ilaçlar.

Biyolojik İlaç Sınıfı	İçerdiği İlaçlar
TNF-α inhibitörleri	Etanersept, Adalimumab, İnfliksimab, Sertolizumab pegol
IL-12/23 inhibitörü	Ustekinumab
IL-17 inhibitörleri	Sekukinumab, İksekizumab, Brodalumab
IL-23 inhibitörleri	Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab

Yapılan çalışmalarda, TNF- α inhibitörlerinin aktif TB ve LTBE olanlarda reaktivasyon gelişme riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir [71]. Buna karşın, IL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab ve brodalumab dahil) üzerine yapılan yakın tarihli sistematik bir inceleme, bu tedaviyi alan psöriyazis hastalarında aktif TB vakası bildirilmediğini ve uygun LTBE tedavisi alan LTBE'lu psöriyazis hastalarında kullanımının güvenli olduğunu öne sürmüştür [72]. Şimdiye kadar

yapılan çalışmalar IL-17 inhibitörleri kullanımının, aktif TB ve LTBE reaktivasyonu riskini arttırmadığını göstermektedir [72, 73]. Ancak bu çalışmalarda, tedavi öncesi aktif TB hastaları dışlanmış ve LTBE tanısı alan hastalara biyolojik tedavi başlamadan önce uygun LTBE tedavisi verilmiştir. Bu nedenle diğer biyolojik tedavilerde olduğu gibi, IL-17 inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce hastaların LTBE açısından taranması ve tedavi edilmesi kabul edilen yaklaşımdır [72].

2.2.1.1. TNF- α inhibitörleri

TNF- α inhibitörleri; proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'yı bloke ederek etki eder, bu nedenle doğal ve kazanılmış immün sistem üzerinde etkilidir.

Etanersept

Etanersept, psöriyazis tedavisinde onay alan ilk TNF- α inhibitörü ve psöriyaziste kullanılan biyolojik ajanlardan tek reseptör füzyon proteinidir. Etanersept, yapısı TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlama alanından ve molekülü stabilize eden insan immünoglobulin G1'in (IgG1) Fc (the fragment crystallizable, kristalleşebilen parça) bölgesinden oluşan, rekombinant bir insan dimerik TNF-reseptör füzyon proteinidir. TNF- α 'ya rekabetçi bir şekilde bağlanarak ve hücre yüzeyi reseptörleriyle etkileşimleri önleyerek TNF- α aktivitesini inhibe eder. Böylece TNF- α 'nın inflamatuvar kaskadı aktive etmesini engeller [74].

İnfliksımab

İlk olarak 2005 yılında psöriyatik artrit tedavisinde kullanım onayı almıştır. Bir yıl sonra ise konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli kronik plak tip psöriyazis tedavisinde kullanım onayı almıştır. Hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanarak TNF- α 'nın etkisini inhibe eden fare ve insan kimerik monoklonal antikordur. İnfliksımabın kimerik yapısından dolayı etanersept ve adalimumaba göre daha immünojeniktir. Bu da ilaca karşı antikorların gelişimi ve infüzyon reaksiyonu riskini artırmaktadır [66].

Adalimumab

Adalimumab, çözüner ve transmembran TNF- α 'ya bağlanarak etki gösteren, tamamen insan monoklonal IgG1 antikorudur [66].

TNF- α inhibitörleri aynı hedefi paylaşmakla birlikte, her bir ilacın moleküler yapısındaki farklılıklar genel etki mekanizmasında değişikliklere yol açabilir; bu da etkinlik ve yan etki profillerini etkileyebilir. TNF- α inhibitörlerini karşılaştırmak üzere PASI kullanılarak özel olarak tasarlanmış çalışmalar, infliksimabın en etkili, etanerseptin ise en az etkili olduğunu göstermektedir. Adalimumabın etki gücü ise infliksimaba yakın bulunmuştur [66].

Sertolizumab pegol

TNF- α 'ya bağlanan ve onu nötralize eden rekombinant bir insan monoklonal antikorun sadece Fab (the fragment antigen-binding, antijen bağlayan parça) bölgesinin polietilen glikol molekülüyle birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir TNF- α inhibitörüdür. Antikorun Fc bölgesini içermemesi onu diğer TNF- α inhibitörlerinden ayırmaktadır. Fc bölgesini içermemesi nedeniyle anneden bebeğe plasental geçiş çok azdır. Bu yüzden hamile kadınların tedavisinde kullanılabilir. Anne sütüne düşük geçişi nedeniyle emziren kadınlarda da kullanılabilir [75]. Polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmesi, molekülün dolaşımdaki ömrünü uzatır ve immünojenitesini azaltmaktadır [61].

2.2.1.2. IL-12/23 inhibitörü

Ustekinumab

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak olarak içerdiği p40 alt birimine bağlanarak etki gösteren bir insan IgG1 monoklonal antikorudur. Bu alt birimin bağlanması, hem IL-12'nin hem de IL-23'ün reseptörüyle etkileşime girmesini önler. Böylece naif T lenfositlerinin, Th1 ve Th17 hücrelerine aktivasyonu ve farklılaşmasını

sağlayan bu iki sitokinin etkisini inhibe eder. Bu sayede ustekinumab psöriyazis patogeneğinde önemli olan IL-12/Th1 ve IL-23/Th17 yollarının ikisini birden hedef alır [66]. Sık görülen yan etkileri arasında nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve yorgunluk yer alır [66].

2.2.1.3. IL-17 inhibitörleri

Sekukinumab

Sekukinumab, 2015 yılında psöriyazis tedavisi için onaylanan ilk IL-17A inhibitörüdür. IL-17A'yı seçici olarak nötralize eden tamamen insan IgG1 monoklonal antikordur. Psöriyazisin tüm bulgularında etkili olduğu gösterilmiştir. Önerilen doz rejimi, başlangıçta ilk beş hafta boyunca haftada bir kez 300 mg subkutan enjeksiyon uygulanmasını, ardından tedavinin ayda bir kez 300 mg subkutan enjeksiyonlarla sürdürülmesini içermektedir [6].

İksekizumab

İksekizumab; sekukinumab gibi IL-17A'ya seçici olarak bağlayarak nötralize eden insan IgG4 monoklonal antikordur. 2016 yılında plak tip psöriyazisi olan yetişkinlerin tedavisinde onay almıştır. Önerilen doz rejimi, subkutan enjeksiyon yoluyla başlangıçta 160 mg yükleme dozunun uygulanmasını takiben, üç ay süreyle iki haftada bir 80 mg indüksiyon dozları ve sonrasında aylık 80 mg idame dozları şeklindedir [6].

Brodalumab

Brodalumab, IL-17 reseptör ailesinin seçici olarak IL-17RA alt birimine bağlanarak etki eden insan IgG2 monoklonal antikordur. Brodalumab, yalnızca IL-17A'yı değil, aynı zamanda IL-17A/F, IL-17F, IL-17C ve IL-17E gibi IL-17RA üzerinden etki gösteren IL-17 sitokin ailesinin diğer üyelerini de bloke eder [66, 76].

IL-17 inhibitörleri, hızlı etki başlangıcına sahip ve psöriyazis tedavisinde yüksek etkinlik gösteren ilaçlardır. Şu ana kadar, piyasada bulunan üç IL-17 inhibitörünün doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Güvenlik profili açısından, bu ilaçların hepsi enfeksiyon riskinde artışa yol açmakta olup, genellikle hafif enfeksiyonlar (örneğin, üst solunum yolu enfeksiyonları ve kandida enfeksiyonları) ile ilişkilendirilmiştir. IL-17 inhibitörleriyle ilişkilendirilen mukokutanöz kandida enfeksiyonlarının, IL-17'nin mantarlara karşı konak savunmasındaki önemli rolüyle ilgili olabileceği düşünülmektedir [66].

2.2.1.4. IL-23 inhibitörleri

Guselkumab, Risankizumab ve Tildrakizumab

IL-23, p19 ve p40 olmak üzere iki alt birimden oluşan heterodimerik bir sitokindir. IL-23 ve IL-12 ortak olarak p40 alt birimini içerir [41]. Guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab IL-23 inhibitörü monoklonal antikorlardır. Bunlar IL-23'ün p19 alt birimini hedef alan insan IgG monoklonal antikorudur [6]. IL-23'ün yalnızca p19 alt birimi hedeflenilerek biyolojik ajan geliştirilmesi IL-23'e selektif bir inhibisyon sağlamaktadır.

2.3. BAĞIŞIKLAMA

Bireyin bağışıklık sisteminin yapay yollarla uyarılarak, enfeksiyon hastalıklarına karşı korunma sağlanması işlemine bağışıklama denir. Bağışıklama, aşı uygulamalarıyla aktif, immüno globulinlerle ise pasif olarak sağlanmaktadır. Aşı, organizmaya uygun bir şekilde verildiğinde bağışıklık yanıtı oluşturarak canlıyı enfeksiyon hastalıklarına karşı koruyan maddelerdir. Aşılar, virülansı azaltılmış veya öldürülmüş mikroorganizmaların kendisinden ya da bu mikroorganizmaların belirli bileşenlerinden (örneğin toksin, hücre duvarı vb.) hazırlanan süspansiyonlardır [9].

2.3.1. Aşı Türleri

Aşılar, genel olarak patojen mikroorganizmanın zayıflatılmış çoğalan suşlarını içeren canlı aşılar, replikasyon yeteneğini kaybetmiş inaktif aşılar ve patojenin belirli kısımlarını içeren aşılar şeklinde sınıflandırılırken teknolojiye gelişmelerle birlikte rekombinant yöntemlerle ve nükleik asit temelli tekniklerle üretilen yeni nesil aşılar bu çeşitliliği arttırmaktadır [77]. Birkaç aşının birlikte kullanıldığı kombine aşılar da bulunmaktadır [9] (Tablo 2.2).

2.3.1.1. Canlı-atenüe aşı

Canlı aşılar, patojenitesi azaltılmış ancak konakta çoğalabilen virüsler veya bakterilerden oluşur. Atenüasyon sürecinde, insan enfeksiyonları sırasında izole edilen vahşi tip virüsler, bir veya birden fazla hücre tipini içeren hücre kültürlerinde ardışık pasajlara tabi tutulur. Bu yöntemle geliştirilen aşılar arasında oral poliovirüs ve rotavirüs aşıları, kızamık kabakulak kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği aşıları yer alır [9]. Canlı bakteri aşısı olan BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşısı, 1908 ve 1920 yılları arasında Calmette ve Guérin tarafından *Mycobacterium bovis*'in seri pasajlarla çoğaltılması sonucu, 230 pasaj sonrasında elde edilen canlı atenüe suştan elde edilmiştir [78]. Canlı aşılar, bağışıklık sistemini doğal enfeksiyona benzer şekilde uyatarak güçlü ve uzun süreli bağışıklık sağlar. Canlı aşılarla hem humoral hem de hücresel bağışıklık sağlanır [9, 77]. Canlı aşıların önemli dezavantajı, virülansa geri dönebilmeleri ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde hastalık oluşturabilmeleridir [79].

2.3.1.2. İnaktif, ölü aşı

İnaktif aşılar, patojen mikroorganizmanın ısı, kimyasal maddeler veya radyasyon kullanılarak etkisiz hale getirilmesiyle hazırlanır. Böylece organizma replikasyon yeteneğini kaybeder ancak immünojenik yapıları korunmuş olur. Replike olamayan mikroorganizma enfeksiyon oluşturma, çevreye yayılma riski bulundurmadağından güvenli kabul edilir. Ancak inaktif aşıların bağışıklık sistemini

uyarma kapasitesi sınırlı olduğundan, etkisini artırmak amacıyla adjuvanlar eklenir ve tekrarlayan dozlarda yapılması gerekebilir [9].

Tablo 2. 2: Aşı türleri

Aşı Türleri	Örnekler
Mikroorganizmayı tamamen içerenler	
Canlı-atenüe aşılar	Sarı humma, rotavirus aşısı, BCG, oral polio aşısı, kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) ve suçiçeği
İnaktif (ölü) aşılar	İnaktif boğmaca aşısı, inaktif poliovirüs, influenza, kuduz, Hepatit A, Japon ensefaliti
Mikroorganizmanın belirli kısımlarını içerenler	
Protein aşılar	Asellüler boğmaca, Hepatit B, influenza
Polisakkarit aşılar	Meningokok, pnömokok
Konjuge aşılar	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b, konjuge meningokok, konjuge pnömokok
Toksoid aşılar	Difteri, tetanoz
Kombine aşılar	Hepatit A-Hepatit B aşısı, DaBT-İPV-Hib aşısı, KKK
Virüs benzeri partikül (VLP) aşıları	HPV
Nükleik asit tabanlı aşılar	SARS-CoV-2
Viral vektör aşısı	SARS-CoV-2, Ebola

2.3.1.3. Alt birimli aşılar

Mikroorganizmanın tümünü değil proteinler, polisakkaritler gibi belli antijenik kısımlarını içerirler. Protein aşılar, mikroorganizmadan belli bir proteinin saflaştırılması veya rekombinant olarak üretilmesiyle elde edilir. Polisakkarit aşılar, kapsüllü bakterilerin virülans faktörü olan kapsül polisakkaritlerinden elde edilir [9]. Ancak saf polisakkarit aşılar, yapıları gereği T lenfositleri ile etkileşime girmez ve T hücrelerinden bağımsız antijenler olarak kabul edilir. Bu aşılar, yalnızca B lenfositleri aktive ederek kısa süreli antikor üretimini sağlarlar. Bu immün yanıt genellikle zayıf ve kısa sürelidir, ayrıca immün bellek oluşumu gözlenmez. Saf polisakkarit aşılar, özellikle immün sistemi henüz tam gelişmemiş olan 2 yaş altı çocuklarda yeterli koruma sağlayamazlar. Bu yetersizliği aşmak amacıyla geliştirilen konjuge aşılar, polisakkarit antijenlerin bir taşıyıcı proteinle birleştirilmesiyle oluşturulur. Bu kombinasyon, antijenin T lenfositler tarafından tanınmasını ve T lenfositlerin dahil olduğu daha güçlü bir immün yanıtın ortaya çıkmasını sağlar. Böylece hem uzun süreli bağışıklık sağlanır hem de immün bellek oluşumu desteklenmiş olur [80].

2.3.1.4. Toksoid aşılar

Toksoid aşı, bazı bakterilerin salgıladığı ekzotoksinlerin genellikle formaldehit kullanılarak kimyasal işlemlerle toksik etkilerinden arındırılması sonucunda elde edilen aşılardır. Bu işlem sonrasında toksinin bağışıklık sistemini uyarma yeteneği korunmuş olur. Difteri ve tetanoz aşıları, toksoid aşılarıdır [79].

2.3.2. Aşılar İmmün Yanıt

Aşı uygulaması sonrası başlayan immün yanıt süreci, hem doğal hem de edinsel immün sistemlerin etkileşimiyle şekillenir. Doğal immün sistem hücreleri, aşıyla vücuda giren antijenleri tanıyarak işler ve edinsel immün sistem hücrelerine sunar. Edinsel immün sistem, B lenfositler ve antikorların rol oynadığı humoral immün yanıt ve T lenfositlerin ön planda yer aldığı hücrel immün yanıt olmak üzere iki ana

bileşen üzerinden görev yapmaktadır. Bu süreç, antijene özgü ve uzun süreli koruyucu bir immün yanıtın oluşumunu sağlar [81].

Aşı uygulamasını takiben gelişen ilk immün yanıt, enjeksiyon bölgesinde doğal immün sistem hücreleri tarafından başlatılan, özgül olmayan lokal inflamasyondur. Aşı sonrası en sık görülen yan etkilerden lokal kızarıklık, ısı artışı, şişlik ve hassasiyet gibi bulgular bu inflamatuvar yanıtın sonucudur. Oluşan inflamasyon, dolaşımdaki antijen sunan hücrelerin ilgili bölgeye göçünü kolaylaştırır. Bazı aşılarla eklenen adjuvanlar (örn: alüminyum tuzları), bu süreci hızlandıran ve güçlendiren tehlike sinyallerini sağlayarak doğal immün yanıtı pekiştirir. Aşı antijenleri, deri veya kas dokusunda bulunan dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından tanınır. Bu tanıma, hücre yüzeyindeki patern tanıma reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir ve antijen fagosite edilir [77, 81, 82].

Dendritik hücreler fagosite ettikleri antijenleri içselleştirip işler ve edinsel immün sistem hücrelerine sunmak üzere bölgesel lenf nodlarına göç eder. Burada her biri özgül bir T hücre reseptörüne (TCR) sahip naif T lenfositleriyle karşılaşır. İşlenen antijenler, dendritik hücrelerin yüzeyindeki MHC sınıf II molekülleri aracılığıyla CD4+ yardımcı T lenfositlerine sunulur. Sunulan antijen ile T hücre reseptörleri arasında spesifik bir etkileşim sonrasında T lenfositleri aktive olur ve çoğalarak farklılaşır. Bu yardımcı T lenfositler hem hücreyel yanıtta hem de B lenfositlerinin antikor üretimine yardım ederek humoral yanıtta önemli rol oynar [77, 79, 82, 83].

Aktive olan T lenfositleri, ilgili B lenfositlerini sitokinler ve ko-stimülasyon yoluyla aktive ederek gelişimini yönlendirir. Aktive olan B lenfositleri çoğalır ve çoğu plazma hücresine farklılaşarak antikor üretimine başlar. İlk üretilen antikor genellikle IgM'dir. Daha sonra T lenfosit yardımıyla sınıf değişimi gerçekleşir ve IgG veya IgA gibi yüksek afiniteli antikor türleri sentezlenir. Bu antikorlar, nötralizasyon, opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu gibi mekanizmalarla patojenleri etkisiz hale getirir. Bazı B lenfositleri, yardımcı T lenfosit yönlendirmesiyle hafıza B hücrelerine

dönüşür. Bu hücreler, aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında hızlı ve güçlü bir antikor yanıtı verir. Böylece uzun süreli bağışıklık sağlanmış olur [77, 82, 84].

B lenfositler, antijenleri doğrudan, yani antijen sunan hücreler tarafından işlenmesine ve T lenfosit desteğine ihtiyaç duymadan da tanıyabilir. Peptid yapıda olmayan antijenler, antijen sunan hücreler tarafından MHC molekülleriyle T lenfositlerine sunulamazlar. Bu antijenler T hücrelerinden bağımsız antijenler olarak isimlendirilirler. B lenfositlerin uyarılmasını sağlayabilirler ancak oluşan immün yanıt genellikle zayıf, kısa süreli ve immünolojik hafıza oluşturmaktan yoksundur [79].

Saf polisakkarit aşılar T hücrelerinden bağımsız antijenlerdendir, bu nedenle yalnızca humoral immün yanıt oluşturur. Ama polisakkarit antijenlerin bir taşıyıcı proteinle birleştirilmesiyle geliştirilen konjuge aşılar ise, MHC molekülleriyle T lenfositlerine sunulabilir ve hem hücreSEL hem de humoral immün yanıt birlikte oluşturulur [85].

2.3.3. Aşı Sonrası Antikor Gelişimi ve Yanıtı Değerlendirme

Bir aşı ile ilk karşılaşmada, yaklaşık iki hafta içinde birincil immün yanıt ortaya çıkar. Dolaşımda ölçülebilir düzeyde antikorlar aşı ile karşılaşmadan genellikle 7–10 gün sonra görülür. İlk üretilen antikorlar genellikle IgM sınıfına ait olup, afiniteleri düşüktür. Takip eden günlerde ise IgG tipi antikorlar oluşur; bu antikorlar daha yüksek afiniteye sahip olup immün yanıtta daha etkilidir. İkinci haftada IgG titresini arttıkça, IgM titresini azalmaya başlar. Genellikle antikor düzeyleri 2–6 hafta içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır ve ardından zamanla düşüş gösterir. Aynı antijenle ikinci kez karşılaşıldığında, sekonder immün yanıt gelişir. Bu yanıt genellikle 4-5 gün içinde erkenden ortaya çıkar ve daha güçlüdür. Bu süreç, antikor üreten hücrelerin ve efektör T lenfositlerin hızla çoğalmasıyla ilişkilidir. Sekonder yanıt, önceki antijen temasında oluşan immünolojik belleğe dayanır ve hem T hem de B lenfositler tarafından yürütülür [86].

Aşıya karşı gelişen immün yanıt çoğunlukla spesifik serum antikorlarının varlığı ve düzeylerinin ölçülmesiyle değerlendirilir. Antikor düzeyinin belirli bir eşik değerin üzerinde olması, aşının etkinliğini gösteren önemli bir parametre olarak kabul edilir. Ayrıca, aşının sağladığı bağışıklığın süresini değerlendirmek amacıyla antikor kalıcılığı da izlenmektedir. Serokonversiyon, yalnızca immün yanıtın humoral bileşenini yansıtır. Hücresel immün yanıt gibi diğer bağışıklık bileşenlerinin varlığı da koruyuculuğun anlaşılmasında önem taşımaktadır. Ölçülebilir düzeyde antikor yanıtı saptanamaması, bireyin korunmasız olduğu anlamına gelmeyebilir. Ayrıca antikor titrelerinin zamanla düşmesi sonrasında patojenle karşılaşma veya aşılama sonrası IgG titrelerinde hızlı bir yükseliş görülebilir. Böyle durumlarda IgM saptanamazken IgG düzeyinin hızlı artışı bağışıklık hafızasının varlığına işarettir [86].

Aşı etkinliğini değerlendirebilmek için, immün yanıtı ölçen ve farklı aşuların karşılaştırılmasına olanak tanıyan standart metriklere ihtiyaç vardır. Bu metrikler genel olarak koruma korelasyonları olarak adlandırılır, antikorların düzeyini ve fonksiyonel yeterliliğini belirlemek amacıyla kullanılır. Pnömonokok aşılama ile kapsüle karşı oluşan antikorların düzeyini ve işlevini ölçmek için kullanılan en önemli iki serolojik yöntem, enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) ile IgG ölçümü ve aşılama sonrası bireylerden alınan serumlarda opsonofagositik aktivitenin (OPA) ölçümüdür. ELISA ile belirli bir *Streptococcus pneumoniae* serotipine karşı gelişen kapsüller polisakkarite spesifik antikorların düzeyi ve izotipleri saptanabilir. Antikor konsantrasyonu ile invaziv pnömokok hastalığına karşı etkinlik arasında yapılan çalışmalarda bağlantı kurulmuştur. Opsonin bağımlı fagositoz, *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı birincil konak savunma mekanizması olduğundan, pnömokoklara karşı antikorların etkinliğini belirlemek için OPA testleri geliştirilmiştir. Bu testlerde hedef serotipe sahip bakteri, bağışıklanmış serum ve fagositik hücrelerle aynı kültür ortamına koyulur. Serumda bulunan antikorlar bakteriyeye bağlanır (opsonizasyon), fagositik hücreler böylece bakteriyi tanır ve fagosite ederek öldürür. Böylece OPA testi, aşı sonrası gelişen antikorların bakterileri tanıma ve immün sistem hücreleri tarafından yok edilme kapasitesini ölçer. Elde edilen bu koruma korelasyonları, yeni

geliştirilen aşuların etkinliğini değerlendirmek ve önceki aşularla kıyaslamak için kullanılır [87, 88].

2.4. ÖZEL GRUPLARDA AŞILAMA

Aşı uygulamalarında, enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olan, hastalıklara maruz kalma riski yüksek ve enfeksiyon geliştiğinde ağır seyir gösterme olasılığı fazla olan bazı birey grupları özel bir dikkat gerektirir. Bu kişiler, aşı yanıtlarının zayıf olabildiği ve standart aşılama takviminden farklı uygulamalar gerekebildiğinden özel gruplar olarak tanımlanır. Bu gruba prematüre bebeklerden, kronik hastalıkları olanlara, immünespresif tedavi görenlerden organ veya kök hücre nakli yapılan bireylere kadar geniş bir yelpaze dahildir. Ayrıca gebelik ve yaşlanma gibi fizyolojik süreçler de bağışıklık sisteminde oluşturduğu değişiklikler nedeniyle özel gruplardandır [10, 89].

Bu özel gruplar arasında, immünespresif olanlar ayrı bir öneme sahiptir. İmmünespresif bireyler, genellikle organ nakli, otoimmün hastalıklar veya maligniteler nedeniyle kullanılan kortikosteroidler, kemoterapi ajanları veya biyolojik immünmodölatörler gibi ilaçlar aracılığıyla bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerdir. Bu kişilerde hem enfeksiyon riski artar hem de aşuya verilen immün yanıt zayıflayabilir; bu nedenle aşılama süreci dikkatle planlanmalıdır. İmmünespresyon düzeyi; immünespresif olarak kullanılan ajanın türüne, doza ve süresine bağılı olarak değişiklik gösterebilir. Genellikle standart aşılama protokollerinden farklı uygulamalara ihtiyaç duyarlar [10].

Cansız aşular, immünespresif bireylerde güvenli kabul edilir ve önerilen takvime göre uygulanabilir. Ancak immün yanıt yetersiz kalabileceği için, bazı durumlarda antikor düzeyleri serolojik olarak izlenmeli ve gerekirse rapel dozlar uygulanmalıdır. Buna karşın, canlı atenüe aşular, genellikle kontrendikedir. Bu tür aşuların uygulanması ancak immün sistemin yeterince toparladığı dönemlerde, dikkatli risk değerlendirmesi sonrası planlanabilir. Eğer immünespresif tedavi önceden planlanabiliyorsa, aşı uygulaması bu tedaviler başlamadan önce yapılmalıdır. Böylece

daha etkili bir immün yanıt sağlanabilir. Aşılama stratejileri, güncel kılavuzlar doğrultusunda, klinik tabloya özel şekilde planlanmalı ve gerekirse serolojik takip ile desteklenmelidir [10, 12].

2.4.1. Kronik İnflamatuvar Hastalıkları Olan ve Biyolojik İlaç Kullanan Erişkinlerde Aşılama

Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda kullanılan biyolojik ilaçlar immünsupresif ilaçlardır. Biyoteknoloji alanındaki ilerlemeler ve immün sistem ilişkili hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasıyla gün geçtikçe yeni biyolojik ilaçlar üretilmektedir. İmmün sistemdeki spesifik molekül ve hücreleri hedef alarak etki ederler. T lenfositleri, B lenfositleri veya sitokinleri hedef alabilirler ve immün sistemdeki etkilerine göre aşya karşı farklı yanıtlar oluşturabilirler. Özellikle B lenfositlere ve antikor üretimine etki eden biyolojik ilaçlar aşya yetersiz yanıt oluşmasına sebep olabilir [9].

Biyolojik ilaçlar, immünsupresif etkileri nedeniyle enfeksiyonların görülme sıklığını ve ağır seyretme riskini artırırlar. Bu enfeksiyonların önemli bir kısmı aşı ile önlenemez hastalıklardır. Özellikle influenza, pnömokok, tetanoz, hepatit A ve hepatit B aşlarının yapılması aşılama hedefleri arasında yer almaktadır [7].

Aşağıda T.C. Sağlık Bakanlığı, Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK) ve Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) güncel bağışıklama rehberlerinden derlenen immünsupresif tedavi alan hastalara aşı önerileri sıralanmıştır:

- **İnfluenza;** İnaktif influenza aşısı her yıl, özellikle sonbahar döneminde tek doz olarak uygulanmalıdır [11, 90].
- **Tetanoz, Difteri, Boğmaca;** Daha önce üç doz tetanoz aşısı olan kişilerde her 10 yılda bir Td (erişkin tip difteri-tetanoz) aşısı yapılmalıdır. Daha önce Tdap

(erişkin tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca) yapılmamış olanlarda bir doz Tdap sonra 10 yılda bir Td uygulanır.

Daha önce tetanoz aşılama geçmişi bilinmeyenlerde Td aşısı üç doz şeklinde uygulanır: 1. ve 2. doz arası en az 4 hafta, 2. ve 3. doz arası en az 6 ay bulunmalıdır. 10 yılda bir uygulanan Td hatırlatma dozlarıyla devam edilir [10, 11].

- **Hepatit B**; risk faktörü olanlara Hepatit B aşısı üç doz olarak 0, 1 ve 6. aylarda yapılır. Son dozdan 8 hafta sonra anti-HBs antikoruna ölçülmelidir. Eğer yeterli seviye anti-HBs antikoruna (≥ 10 mIU/ml) yoksa ek bir pekiştirme dozu verilmelidir. Yine de yeterli antikor cevabı oluşmazsa tekrar aşılanma yapılır. Yeterli antikor cevabı alabilmek için 0, 1, 2 ve 6. ayda olmak üzere 4 dozluk aşılanma veya her biri çift doz olmak üzere 3 veya 4 doz aşılanma uygulanabileceği yönünde uzman görüşleri bulunmaktadır [7, 10].
- **Hepatit A**; risk faktörü olanlara Hepatit A aşısı iki doz olarak 0 ve 6. aylarda yapılır. Eğer yeterli antikor cevabı oluşmazsa tekrar aşılanma yapılır [7, 10].
- **Meningokok**; rutin olarak uygulanmaz. Ancak aspleni, HIV ile enfekte olmak gibi ek risk faktörü olanlara MenACWY aşısı (konjuge meningokok A, C, W, Y serogrup aşısı), sekiz hafta arayla iki doz şeklinde uygulanmalıdır. Ayrıca risk gruplarında bir ay arayla 2 doz MenB-4C veya 0, 1 ve 6. ayda olmak üzere toplam üç doz MenB-FHbp uygulanması önerilir [82].
- **Human papillomavirüs (HPV)**; rutin olarak uygulanmaz. HPV kaynaklı genital siğil ve servikal kanserden korunmak amacıyla 26 yaşına kadar tüm bireylere önerilir [11, 90].
- **Suçiçeği ve herpes zoster aşısı**; Suçiçeği ve canlı zoster aşısı diğer canlı aşılarla olduğu gibi immünespresiflerde kontrendikedir. Ancak yeni geliştirilen rekombinant zoster aşısı 0 ve 2-6. ayda olmak üzere 2 doz olarak yapılabilir. İmmünespresiflerde erken koruyuculuktan fayda görülecekse ikinci doz ilk dozdan 1-2 ay sonra uygulanabilir [8].
- **Pnömonokok**; rutin olarak önerilir.

Biyolojik ilaç kullanan hastalarda canlı aşılar kontrendikedir. Gerekliyse tedavi başlanmadan en az dört hafta önce yapılmış olmalıdır. Tedavi sonrası canlı aşı uygulayabilmek için biyolojik ilacın yarı ömrünün en az beş katı zaman geçmesi gerekir. Bu süre ilaca göre 2 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir. İnaktif aşılardan ise, uygulanması güvenli kabul edilir ancak daha etkin olabilmesi için tedavi başlanmadan en az iki hafta önce yapılması önerilir [7, 9].

2.5. PNÖMOKOK AŞILARI

2.5.1. Pnömonokoklar ve Hastalıkları

Pnömonokokal hastalıklar, pnömonokok olarak bilinen *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin neden olduğu, hem invazif hem de invazif olmayan seyir gösterebilen, hafif hastalıklardan ciddi ve ölümcül olabilen çok çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyonlardır. Pnömonokoklar; pnömoni, menenjit, bakteriyemi, otitis media, sinüzit, septik artrit, osteomyelit ve endokardit gibi çok sayıda sistemi etkileyen hastalıklara yol açabilir. Bu enfeksiyonlar özellikle küçük çocuklar, ileri yaşlı bireyler ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Dünya genelinde pnömonokokal hastalıkların her yıl yaklaşık 1,6 milyon ölüme yol açtığı, bu ölümlerin 600.000 ila 800.000'inin erişkinlerde görüldüğü tahmin edilmektedir. En yüksek insidans, 65 yaş üzeri yetişkinlerde ve 2 yaş altı çocuklarda izlenmektedir [82, 91].

İnvazif pnömonokokal hastalıklar, pnömonokokların normalde steril olan kan, beyin omurilik sıvısı, plevra ya da periton gibi vücut bölgelerinde saptanmasıyla tanımlanır. Bakteriyemik pnömoni, menenjit, endokardit, osteomyelit invazif pnömonokokal hastalıklardandır. Sinüzit ve otitis media gibi mukoza yüzeyine sınırlı enfeksiyonlar ise invazif olmayan pnömonokokal hastalıklar olarak sınıflandırılır ve genellikle daha hafif seyreder [82, 91].

Özellikle toplumdan kazanılmış pnömonilerin en sık etkeni pnömonokoklardır ve hastaneye yatışı gerektiren vakaların %30-50'sinde sorumlu patojendir. Pnömonokokal

menenjit, gelişmekte olan ülkelerde %50'ye yakın ölümle sonuçlanmaktadır. Sepsis gelişen hastalarda uygun tedaviye rağmen ölüm oranı ileri yaş grubunda %30-40'a kadar çıkabilir. Ayrıca hayatta kalan bireylerde kalıcı sekeller, nörolojik defisitler ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmalar gelişebilir [82].

Streptococcus pneumoniae, gram pozitif, katalaz negatif, sporsuz, kapsüllü, 0.5-1.2 µm büyüklüğünde ve diplokok yapıda bir bakteridir [92]. Pnömonokların virülansından büyük ölçüde polisakkarit yapısındaki kapsülü sorumludur. Kapsül yapısındaki farklılıklara göre tanımlanmış 90'dan fazla serotip mevcut olup, bunların yaklaşık 20'si hastalıkların büyük çoğunluğundan sorumludur. Kapsül yapısına karşı gelişen antikolar koruyuculuk sağladığından, pnömokok aşılı da bu kapsül yapılarını hedef alır. Pnömonokal hastalıklar, tüm yaş gruplarında aşı ile önlenabilir hastalıklar arasında önemli bir mortalite nedenidir. Özellikle erişkinlerde, influenza enfeksiyonlarının ardından en sık ölüme yol açan aşıyla önlenabilir hastalık olarak ikinci sırada yer alır. Bu enfeksiyonların oluşturduğu ciddi sağlık yükü göz önüne alındığında, pnömokoklara karşı bağışıklamanın en etkili ve ekonomik koruma yöntemlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Hastalık yapan serotiplerin yaş, coğrafya ve zamana göre değişkenlik göstermesi nedeniyle, aşılama stratejilerinin etkinliği serotip takibi ile izlenmelidir [82, 92].

2.5.2. Pnömonokların Bulaş Yolu

S. pneumoniae, insanların üst solunum yollarına özellikle de nazofarenks bölgesine yerleşirler. Nazofarenksinde pnömokok bulunduranlar taşıyıcı olarak adlandırılır. Taşıyıcılık her zaman hastalığa neden olmasa da pnömokal hastalıklar için öncü kabul edilir. Sağlıklı kişilerin %5-90'ı taşıyıcı olarak saptanabilmektedir ve enfeksiyona en sık neden olan pnömokok serotipleri, taşıyıcılarda en sık bulunanlardır. Bulaş, genellikle enfekte bireylerin veya asemptomatik taşıyıcıların solunum sekresyonlarıyla kişiden kişiye doğrudan damlacık yoluyla ya da bu sekresyonlarla kontamine olmuş yüzeylere temas edilmesiyle gerçekleşir [91].

2.5.3. Pnömonokok Aşıları

Pnömonokok aşıları, en sık invazif hastalıklara neden olan pnömonokok serotiplerinin kapsül yapılarından geliştirilmiştir ve bu yapılara koruyucu antikor gelişimi hedeflenmektedir. Günümüzde kullanılan pnömonokok aşıları, pürifiye kapsüler polisakkarit aşısı (PPSV) ve kapsüler polisakkaritlerin taşıyıcı bir proteine kovalent olarak bağlandığı konjuge aşısı (PCV) olmak üzere iki türe ayrılmaktadır [9].

PPSV23, 23 farklı serotipe özgü saflaştırılmış kapsüler polisakkarit antijeni içermektedir. Saf polisakkarit aşılar, B lenfositler üzerinden antikor oluşumunu uyarır ancak T lenfositleri uyarmaz. Bu nedenle antikor sınıf değişimi, afinite olgunlaşması ve T hücresi bağımlı immün bellek oluşturmamaktadır [87].

Konjuge pnömonokok aşıları ise, pnömonokok kapsül polisakkaritlerinin taşıyıcı protein olarak detoksifiye edilmiş difteri toksini formu olan CRM 197'ye kovalent bağlanması ile hazırlanır. Bu teknoloji sayesinde T hücresi bağımlı immün yanıt uyarılarak IgM'den IgG'ye antikor sınıf değişimi, afinite olgunlaşması ve immün bellek oluşmaktadır [87]. PCV13, PCV15 ve PCV20 gibi farklı serotip sayısına sahip formülasyonlar mevcuttur. Tüm serotipler ayrı ayrı CRM197 proteinine konjuge edilmiştir [93]. Ülkemizde 13 serotip (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F) içeren PCV13 uzun süredir kullanılmaktadır [9, 87]. PCV15, PCV13 serotiplerine ek olarak 22F ve 33F serotipleri içerir. PCV20 ise, PCV13'e ek olarak 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ve 33F serotiplerini içerir [87, 93] (**Tablo2.3**).

Konjuge aşılar, sekonder lenfoid organlardaki germinal merkez B hücreleri ile foliküler yardımcı T lenfositlerinin etkileşimini içeren T hücresi bağımlı immün yanıtı indüklediklerinden özellikle çocuklarda ve immünespresif bireylerde polisakkarit aşılarına göre daha güçlü ve kalıcı immün yanıt oluşturlar [94].

Tablo 2. 3: Pnömomokok aşı türleri ve serotipleri [93].

Aşı	Aşı Türü	Serotipler
PPSV23	Saf polisakkarit aşı	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F
PCV13	Konjuge aşı	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F
PCV15	Konjuge aşı	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ve 33F
PCV20	Konjuge aşı	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F ve 33F

2.5.4. Pnömomokok Aşı Endikasyonları ve Uygulama Önerileri

Ülkemizde rutin olarak çocuk çağı ile sağlıklı 65 yaş ve üzeri yetişkinlere pnömomokok aşıları uygulanmaktadır [13]. 2 yaşından küçük çocuklarda PPSV23 zayıf immün yanıt oluşturduğu ve yeterli koruyuculuk sağlayamadığından kullanılmaz, konjuge aşılar kullanılır. Ülkemizde çocukluk dönemi aşı takvimine göre tüm çocuklara 2 ve 4. aylar da bir doz ve 12. ayda rapel doz olmak üzere 3 doz PCV13 aşı yapılmaktadır [13, 82].

Sağlıklı 65 yaş ve üzeri yetişkinlere ulaşılabiliriyorsa tek doz PCV20 yapılması koruyuculuk için yeterlidir. İlk doz PCV13 yapılmışsa, 1 yıl sonra PPSV23 veya ulaşılabiliriyorsa PCV20 yapılmalıdır. İlk doz PPSV23 yapılmışsa, 1 yıl sonra PCV13 veya ulaşılabiliriyorsa PCV20 yapılmalıdır [9].

T.C. Sağlık Bakanlığı, CDC, KLİMİK ve EKMUD pnömokokal hastalık riski artmış çocuk ve yetişkinlerde pnömokok aşılması önermektedir [9, 13, 82, 90]. Pnömokokal hastalık riski artmış ve aşılama önerilen gruplar:

- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik kardiyovasküler hastalık
- Diyabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı
- Bakımevinde kalan kişiler
- Alkolizm
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni (Örneğin; orak hücreli hastalık veya splenektomi)
- Kohlear implantlar
- Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçıkları
- İmmüsupresif hastalıklar
 - Konjenital ya da kazanılmış immün yetmezlikler (B ve T lenfosit eksiklikleri, kompleman eksiklikleri, fagositik fonksiyon bozuklukları)
 - HIV enfeksiyonu
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Nefrotik sendrom
 - Lösemi, Hodgkin hastalığı, multiple miyelom gibi hematolojik hastalıklar
 - Yaygın malignite
 - Uzun süreli immüsupresif tedavi (İmmüsupresif ilaç kullanımı, radyoterapi vb.)
 - Solid organ nakli

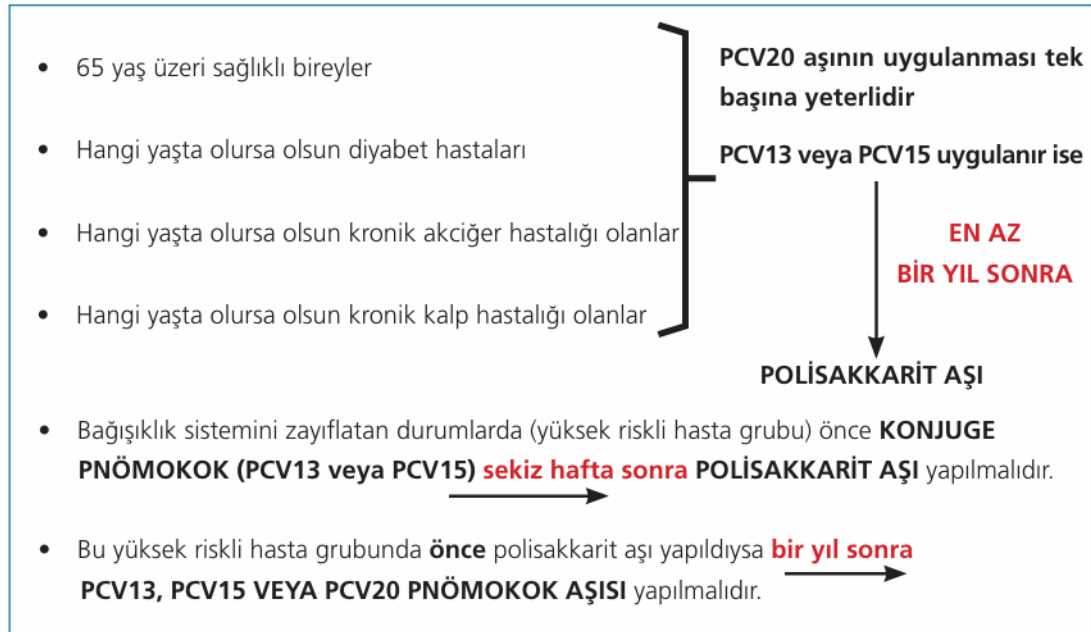
19 yaş ve üzeri pnömokokal hastalık riski artmış ilk kez aşılanacak yetişkinlere ulaşılabiliyorsa tek doz PCV20 yapılarak aşılama tamamlanmış olur. İlk doz PCV13 veya PCV15 yapılmışsa, 1 yıl sonra PPSV23 yapılır. Ama hastanın immüsupresif

durumu, BOS kaçağı veya kohlear implantı varsa 1 yıl beklenmeden en az sekiz hafta sonra PPSV23 aşısı yapılması önerilir [90, 95].

Eğer hasta ilk dozu PCV13 olduysa ve sonrasında PCV20'ye ulaşabiliyorsa en az 1 yıl sonra PCV20 yapılarak aşılama tamamlanmış olur [90, 95].

Hasta bize geldiğinde daha önce PPSV23 aşısı yaptırmışsa, 1 yıl sonra PCV13, PCV15 veya PCV20 olabilir [90, 95].

Hasta 65 yaşından önce hem PCV13 hem de PPSV23 aşısı yaptırmışsa, 65 yaşına kadar aşılama önerilmez. 65 yaş ve üzerinde ise son pnömokok aşı dozundan 5 yıl sonra tek doz PCV20 önerilir. PCV20'ye ulaşamıyorsa son PCV13 dozundan en az 1 yıl, son PPSV23 dozundan en az 5 yıl sonra olacak şekilde tek doz PPSV23 önerilir. Ancak hastanın immünsupresif durumu, BOS kaçağı veya kohlear implantı varsa 65 yaşa ulaşması beklenmeden son pnömokok aşısından en az 5 yıl sonra PCV20 önerilir. PCV20'ye ulaşamıyorsa; son PCV13 dozundan en az 8 hafta, son PPSV23 dozundan en az 5 yıl sonra olacak şekilde tek doz PPSV23 önerilir [95].



Şekil 2. 2: Pnömonokok aşılamasında temel özet program [9].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 28.08.2024 ve Karar No: 15-9) alınmıştır (Ek A).

Tez çalışmamız finansal olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20240902 numaralı proje ile desteklenmiştir (Ek B).

3.1. Çalışma Yeri ve Tipi

Çalışmamız, psöriyazis tanısıyla interlökin 17 inhibitörü kullanan hastalarda 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına karşı gelişen antikor yanıtını değerlendirmek amacıyla, prospektif gözlemsel olarak planlanmıştır. Bu çalışma, Eylül 2024 ile Nisan 2025 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yürütülmüştür.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Eylül 2024 ve Nisan 2025 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran 35 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar, psöriyazis tanısıyla interlökin 17 inhibitörü kullanan ve konjuge pnömokok aşısı önerilen kişilerden seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır;

- 18 yaş ve üzerinde,
- Psöriyazis tanılı,
- İnterlökin 17 inhibitörü (sekukinumab veya iksekizumab) kullanan,
- Pnömokok aşılması planlanan kişiler, çalışmamıza dahil edilmiştir.

Psöriyazis hastaları ile karşılaştırma yapmak üzere; 65 yaş ve üzerinde, bağışıklık sistemini baskılayan hastalığı olmayan, bağışıklık sistemini baskılayıcı

tedavi kullanmayan, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı yapılması planlanan 11 yetişkin, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda, 65 yaş ve üzeri kişilere pnömokok aşıları genişletilmiş bağışıklama programı kapsamında rutin olarak yapılmaktadır [14, 96]. Bu nedenle kontrol grubuna 65 yaş ve üzeri yetişkinler seçilmiştir. Bu yaklaşım, çalışmanın hem uygulanabilirliğini artırmış hem de aşı uygulamasının etik temellere dayandırılmasını sağlamıştır.

Çalışmamızın dışlama kriterleri şunlardır;

- 18 yaş altında,
- Fonksiyonel veya anatomik asplenisi bulunan,
- HIV pozitifliği bulunan,
- Son 5 yıl içinde pnömokok aşısı yaptıran,
- Son 6 ay içinde intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi alan kişiler, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma kriterlerine uyan kişilere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden bilgilendirilmiş gönüllü olur (onam) formu yazılı olarak alınmıştır. Çalışmamıza toplam 46 kişi dahil edilmiştir.

3.3. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmaya katılanların yaşı, cinsiyeti, kullandığı IL17 inhibitörü, IL 17 inhibitörü kullanımına başladığı tarih, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik viral hepatit B ve hipotiroidi gibi eşlik eden hastalıkları kayıt edildi.

3.4. Aşılama

Katılımcılara Eylül 2024 ve Nisan 2025 tarihleri arasında, PCV13 (Prevenar 13, Pfizer) aşısı uygulandı. PCV13; her biri ayrı ayrı CRM197 proteini ile konjuge

edilmiş olan pnömokok serotiplerinden 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F'yi içerir. Aşı tek doz olarak 0,5 ml intramusküler yolla deltoid kasa uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, ayda bir kez 300 mg subkutan sekukinumab veya ayda bir kez 80 mg iksekizumab tedavisi almakta olan bireylerden oluşmaktadır. Hastalara pnömokok aşısı, IL-17 inhibitörü uygulamaları arasındaki iki doz ortasında, yani bir önceki dozdan en az 10 gün sonra ve bir sonraki dozdan en az 10 gün önce olacak şekilde uygulanmıştır.

3.5. Serum Örneklerinin Toplanması

Aşılama öncesi ve aşılamadan 4-6 hafta sonra çalışmaya katılan bireylerin antekubital brakial veninden vacutainer kullanılarak biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda elde edilen serum örnekleri ikişer ependorf tüpüne aktarıldı ve çalışma gününde kullanılmak üzere -80°C 'de saklandı.

3.6. Serumda Anti-pnömokok Antikor Düzeylerinin Ölçümü

Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serum örneklerinin erimesi sağlandı. Örneklerde, anti-pnömokok antikor düzeyleri kullanım gününe kadar 2°C - 8°C ' de saklanmış olan Human Pneumococcal Capsular Polysaccharide Type 13 Antibody IgG (CPS13-IgG) ELISA Kiti (MyBioSource) ile kit prosedürü kullanılarak kitin kullanıcı talimatlarına uygun şekilde ELISA yöntemiyle plak okuyucusunda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) ölçüldü.

ELISA test protokolü:

Tüm reaktifler ve numuneler, deney prosedürüne başlamadan önce oda sıcaklığına (18°C - 25°C) doğal yollarla, yaklaşık 30 dakika süreyle getirildi. Pozitif

kontrol, negatif kontrol ve örnek kuyucukları oluşturuldu. Kullanıcı talimatlarına uygun şekilde her bir pozitif kontrol kuyucuğuna 50 µl pozitif kontrol solüsyonu, her bir negatif kontrol kuyucuğuna 50 µl negatif kontrol solüsyonu, örnek kuyucuklarına ise 50 µl test numunesi eklendi. Her bir pozitif kontrol, negatif kontrol ve örnek kuyucuğuna 100 µl HRP-konjugat reaktifi eklendi. Plaka yapışkan film ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından plaka 4 kez yıkandı. Her bir kuyucuğa sırasıyla 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi. Hafifçe karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma Solüsyonu eklendi. Kuyucuklardaki renk mavi renkten sarıya dönüştü. Eğer renk yeşil tonlarında kalırsa veya renk değişimi homojen değilse, plaka hafifçe vurularak karışımın eşit dağılması sağlandı. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde, tercihen 5 dakika içinde, ELISA okuyucu kullanılarak 450 nm dalga boyunda Optik Dansite (OD) ölçümü yapıldı.

3.7. Anti-pnömonokok Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kitin kullanıcı talimatlarında yer alan sonuç değerlendirme bölümüne göre; pozitif kontrol kuyucuklarının ortalama OD değeri genellikle ≥ 1.0 ; negatif kontrol kuyucuklarının ortalama OD değeri ise genellikle ≤ 0.15 olarak belirlenmiştir. Pozitif ve negatif kontrol kuyucuklarına ait gerçek OD değerleri, deney koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Laboratuvar ortamında yapılan bu testlerde, cut-off (eşik) değeri negatif kontrol kuyucuklarının ortalama OD değeri + 0.15 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da numune sonuçları negatif kontrol ortalamasına 0.15 eklenerek belirlenen cut-off değeri ile karşılaştırılarak pozitif ya da negatif olarak sınıflandırılmıştır. Tüm örnekler aynı gün, aynı laboratuvar koşullarında ve aynı ELISA plakası üzerinde çalışılmıştır. Bu nedenle, elde edilen OD değerleri arasında yarı-niteliksel düzeyde karşılaştırma yapılabilmiş, daha yüksek OD değerleri bağışıklık yanıtının göreceli olarak daha kuvvetli olduğunu düşündürmüştür. Çalışmada aşı sonrası oluşan bağışıklık yanıtı, serum anti-pnömonokok IgG düzeylerine göre değerlendirildi. Antikor düzeylerinin pozitif (koruyucu) kabul edildiği cut-off değeri referans alınarak, katılımcılar iki gruba ayrıldı: cut-off değerinin altında

kalanlar “antikor negatif” (yetersiz yanıt), üstünde kalanlar ise “antikor pozitif” (yeterli yanıt) olarak sınıflandırıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkı Pearson Ki-kare testi ile, kategorik değişkenlerin önce-sonra durumları arasındaki farklar ise McNemar testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi Pearson korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin zamana bağlı değişimini incelemek amacıyla eşleştirilmiş örneklem t-testi (paired samples t-test), sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ortalama farkları incelemek için ise bağımsız örneklem t-testi (independent samples t-test) kullanılmıştır. Aşı yanıtındaki yetersizliği etkileyen risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla ikili lojistik regresyon analizi, anti-pnömonokok antikor artış oranına etki eden faktörleri incelemek amacıyla ise çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel testler IBM SPSS Statistics 25.0 programında, $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi ve %95 güven aralığında analiz edilerek raporlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza psöriyazis grubunda 35, kontrol grubunda 11 olmak üzere toplam 46 birey dahil edilmiştir.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Psöriyazis grubunun %51,4'ü kadın (n=18), %48,6'sı erkek (n=17) iken; kontrol grubunun %27,3'ü kadın (n=3), %72,7'si erkektir (n=8). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,161). Hastaların demografik özellikleri **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

Yaş ortalamaları incelendiğinde, psöriyazis grubunun yaş ortalaması $47,26 \pm 10,04$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $73,55 \pm 7,97$ yıl olarak bulunmuştur. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p<0,001).

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında; psöriyazis grubunda en sık hipertansiyon (%17,1), diyabet (%11,4) ve hipotiroidi (%11,4) görülmüştür. Kontrol grubunda ise en sık hipertansiyon (%27,3) ve hipotiroidi (%9,1) görülmüştür. Eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (HT p=0,460; DM p=0,241; KOAH p=0,571; KAH p=0,071; hipotiroidi p=0,828; kronik hepatit B p=0,418) (**Tablo 4.1**).

Psöriyazis grubunda kullanılan IL-17 inhibitörleri değerlendirildiğinde, 35 hastanın %60'ının sekukinumab (n=21), %40'ının ise iksekizumab (n=14) tedavisi aldığı belirlenmiştir. Bu bireylerin IL-17 inhibitörü tedavi süreleri incelendiğinde, ortalama $23,20 \pm 11,11$ ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4. 1: Hastaların demografik özellikleri.

	Psöriyazis grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=11)	p değeri
Cinsiyet n (%)			
Kadın	18 (51,4)	3 (27,3)	0,161
Erkek	17 (48,6)	8 (72,7)	
Yaş [Ortalama±SS, Ortanca (min-max)]	47,26 ±10,04 47 (22-64)	73,55 ±7,97 70 (67-90)	<0,001
Eşlik eden hastalıklar n (%)	11 (31,4)	4 (36,4)	0,761
HT	6 (17,1)	3 (27,3)	0,460
DM	4 (11,4)	0 (0)	0,241
KOAH	1 (2,9)	0 (0)	0,571
KAH	0 (0)	1 (9,1)	0,071
Hipotiroidi	4 (11,4)	1 (9,1)	0,828
Kronik Hepatit B	2 (5,7)	0 (0)	0,418
IL-17 inhibitörü n (%)	35 (100)	-	
Sekukinumab	21 (60)	-	
İksekizumab	14 (40)	-	
IL-17 inhibitörü tedavi süresi (ay) Ortalama±SS	23,20 ± 11,11	-	

4.2. Aşı Öncesi ve Sonrası Anti-pnömonokok Antikor Düzeylerinin OD450 Değerlerine Göre Karşılaştırılması

Psöriyazis grubunda aşılama öncesi ölçülen ortalama OD450 değeri $0,153 \pm 0,061$ iken, aşılama sonrası bu değer $0,228 \pm 0,104$ 'e yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubunda ise aşı öncesi ortalama değer $0,120 \pm 0,056$, aşı sonrası ise $0,169 \pm 0,064$ olarak ölçülmüştür. Bu gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p=0,066$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2: Aşı öncesi ve sonrası anti-pnömonokok antikor düzeylerinin OD450 değerlerine göre karşılaştırılması.

	Aşı öncesi	Aşı sonrası	<i>p</i> değeri
Psöriyazis grubu (Ortalama \pm SS)	$0,153 \pm 0,061$	$0,228 \pm 0,104$	0,001
Kontrol grubu (Ortalama \pm SS)	$0,120 \pm 0,056$	$0,169 \pm 0,064$	0,066

4.3. Aşı Öncesi ve Sonrası Anti-pnömonokok Antikor Pozitifliğinin Cut-off Değerine Göre Karşılaştırılması

ELISA kitinin üretici protokolüne göre, antikor pozitifliği için cut-off değeri $0,1948$ OD (450 nm) olarak belirlenmiştir. Bu eşik değer, negatif kontrol örneklerinin ortalama OD değerine $0,15$ birim eklenerek hesaplanmıştır. Psöriyazis grubunda cut-off değerine göre aşı öncesi antikor pozitifliği %28,6 ($n=10$) iken, aşı sonrasında bu oran %60'a ($n=21$) yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$). Kontrol grubunda ise aşı öncesi antikor pozitifliği %9,1 ($n=1$), aşı sonrası

ise %36,4 (n=4) olarak saptanmıştır; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,250) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4. 3: Aşı öncesi ve sonrası anti-pnömonokok antikor pozitiflik oranlarının cut-off değerine göre karşılaştırılması.

	Aşı öncesi antikor pozitifliği	Aşı sonrası antikor pozitifliği	<i>p</i> değeri
Psöriyazis grubu n, (%)	10 (28,6)	21 (60)	0,027
Kontrol grubu n, (%)	1 (9,1)	4 (36,4)	0,250

4.4. Psöriyazis ile Kontrol Grubu Arasında Aşı Sonrası Antikor Düzeylerindeki Artış Oranlarının Karşılaştırılması

Aşı öncesi ve sonrası OD450 değerleri arasındaki bağıl artış oranı psöriyazis grubunda %78,8, kontrol grubunda ise %66,9 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,766). Artış oranı, her birey için aşı sonrası OD450 değeri ile aşı öncesi OD450 değeri arasındaki farkın, aşı öncesi değere bölünmesiyle ve yüzde olarak ifade edilerek hesaplanmıştır (**Tablo 4.4**).

Tablo 4. 4: Psöriyazis ile kontrol grubu arasında aşı sonrası antikor düzeylerindeki artış oranlarının karşılaştırılması.

	Psöriyazis grubu	Kontrol grubu	<i>p</i> değeri
Aşı öncesi ve sonrası OD450 değerleri arasındaki artış oranı (%)	78,8	66,9	0,766

4.5. Yaş ve IL-17 İnhibitörü Tedavi Süresi ile Anti-pnömonokok Antikor Düzey Değişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Psöriyazis grubunda yaş ile anti-pnömonokok antikor düzeylerindeki değişim miktarı arasında negatif yönde, ancak çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,03$; $p = 0,873$). IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile antikor değişim miktarı arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r = 0,15$; $p = 0,393$) (**Tablo 4.5**).

Tablo 4. 5: Yaş ve IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile anti-pnömonokok antikor düzey değişimi arasındaki ilişki.

	r	p değeri
Yaş	-0,03	0,873
IL-17 İnhibitörü Tedavi Süresi	0,15	0,393

4.6. Psöriyazis Grubunda Pnömonokok Aşı Sonrası Antikor Pozitiflik Oranını Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi

Psöriyazis grubundaki olgularda pnömonokok aşısı sonrası antikor yanıtı cut-off değerine göre değerlendirildiğinde, 14 hastada antikor negatif, 21 hastada ise antikor pozitif düzeyde saptandı. Cinsiyet değişkeni incelendiğinde, antikor negatif grupta kadın oranı %57,1 iken, pozitif grupta bu oran %47,6 idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR: 1,467; %95 GA: 0,376–5,723; $p=0,581$). Yaş ortalaması antikor negatif grupta $47,57 \pm 8,57$ yıl, pozitif grupta ise $47,05 \pm 11,11$ yıl olarak belirlendi. Yaşın antikor yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmedi (OR: 0,995; %95 GA: 0,929–1,065; $p=0,878$). Eşlik eden hastalık varlığı antikor negatif grupta %42,9, pozitif grupta ise %23,8 oranında idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR: 2,4; %95 GA: 0,558–10,324; $p=0,24$). IL-17 inhibitörü kullanan

hastaların dağılımı değerlendirildiğinde, antikor negatif grupta sekukinumab kullanan 12 (%85,7), iksekizumab kullanan 2 (%14,3) hasta vardı. Buna karşılık antikor pozitif grupta sekukinumab kullanan 9 (%42,9), iksekizumab kullanan 12 (%57,1) hasta mevcuttu. İlaç türü ile antikor yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (OR: 8; %95 GA: 1,42–45,059; p=0,018). IL-17 inhibitörü tedavi süresi antikor negatif grupta $19,57 \pm 8,09$ ay, pozitif grupta ise $25,62 \pm 12,33$ ay idi. Tedavi süresi ile antikor yanıtı arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (OR: 1,057; %95 GA: 0,985–1,134; p=0,121) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4. 6: Psöriyazis grubunda pnömokok aşı sonrası antikor pozitiflik durumunu etkileyen faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi.

	Antikor negatif (Cut-off altı) (n=14)	Antikor pozitif (Cut-off üstü) (n=21)	BETA (SS)	OR (95% GA)	p değeri
Cinsiyet n (%)					
Kadın	8 (57,1)	10 (47,6)			
Erkek	6 (42,9)	11(52,4)	0,383 (0,695)	1,467 (0,376-5,723)	0,581
Yaş (yıl) Ortalama±SS	47,57 ± 8,57	47,05 ± 11,11	-0,05 (0,035)	0,995 (0,929-1,065)	0,878
Eşlik eden hastalıklar n (%)	6 (42,9)	5 (23,8)	0,875 (0,744)	2,4 (0,558-10,324)	0,24
IL-17 inhibitörü n (%)					
Sekukinumab	12 (85,7)	9 (42,9)			
İksekizumab	2 (14,3)	12 (57,1)	2,079 (0,882)	8 (1,42-45,059)	0,018
IL-17 inhibitörü tedavi süresi (ay) Ortalama±SS	19,57 ± 8,09	25,62 ± 12,33	0,055 (0,036)	1,057 (0,985-1,134)	0,121

OR: Odds Oranı

GA: Güven Aralığı

4.7. Cut-off Değerine Göre Antikor Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Cut-off değerine göre, psöriyazis grubunda antikor yanıtını etkileyebilecek olası faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre; cinsiyet değişkeni antikor yanıtı üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir (OR: 1,058; %95 GA: 0,177–6,302; p=0,951). Yaş ile yanıt durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (OR: 1,023; %95 GA: 0,927–1,130; p=0,648) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4. 7: Cut-off değerine göre pnömokok aşısı sonrası antikor yanıt durumunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişken	BETA (SS)	OR (95% GA)	p değeri
Cinsiyet			0,951
Kadın	0,056 (0,911)	1,058 (0,177-6,302)	
Erkek	-	-	
Yaş (yıl)	0,023 (0,05)	1,023 (0,927-1,13)	0,648
Eşlik eden hastalıklar	1,4 (1,091)	4,054 (0,477-34,429)	0,2
IL-17 inhibitörü türü n (%)			0,084
Sekukinumab	-1,816 (1,05)	0,163 (0,021-1,273)	
İksekizumab	-	-	
IL-17 inhibitörü tedavi süresi (ay)	0,034 (0,048)	1,035 (0,942-1,137)	0,479

Eşlik eden hastalık varlığı, antikor yanıtının olmamasıyla 4 kat artmış risk ilişkisi göstermiş olsa da bu sonuç istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (OR: 4,054; %95 GA: 0,477–34,429; p=0,200). IL-17 inhibitörü türü açısından, iksekizumab kullanımının, sekukinumaba göre daha düşük yanıtızsızlık oranı ile ilişkili olduğu gözlemlendi (OR: 0,163; %95 GA: 0,021–1,273); bu sonuç istatistiksel anlamlılık sınırında yer aldı (p=0,084). IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile antikor yanıtı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (OR: 1,035; %95 GA: 0,942–1,137; p=0,479) (**Tablo 4.7**)

4.8. Aşı Sonrası Anti-pnömonokok Antikor Artış Oranını Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

Çalışmamızda, anti-pnömonokok antikor artış oranını etkileyebilecek faktörleri değerlendirmek amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre, cinsiyetin anti-pnömonokok antikor artış oranı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu saptandı. Kadınların antikor artış oranı, erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (BETA: 1,031; %95 GA: 0,179–1,884; p=0,019) (**Tablo 4.8**).

İksekizumab kullanımının sekukinumaba göre antikor yanıtında artış eğilimi gösterdiği, ancak bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi (BETA: 0,788; %95 GA: -0,164 – 1,74; p=0,101).

Yaş, eşlik eden hastalık varlığı ve IL-17 inhibitörü tedavi süresi anti-pnömonokok antikor artış oranı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (p > 0,05). Yaşın BETA katsayısı 0,009 (p=0,696), eşlik eden hastalıkların BETA katsayısı -0,342 (p=0,487), IL-17 inhibitörü tedavi süresinin BETA katsayısı ise 0,006 (p=0,758) olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 8: Anti-pnömonokok antikor artış oranını etkileyen faktörlerin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi.

Değişken	BETA	t	95% GA	p değeri
Cinsiyet				0,019
Kadın	1,031	2,47	(0,179 , 1,884)	
Erkek	-	-	-	
Yaş (yıl)	0,009	0,39	(-0,037 , 0,055)	0,696
Eşlik eden hastalık varlığı	-0,342	-0,7	(-1,333 , 0,65)	0,487
IL-17 inhibitörü n (%)				0,101
Sekukinumab	-	-	-	
İksekizumab	0,788	1,69	(-0,164 , 1,74)	
IL-17 inhibitörü tedavi süresi (ay)	0,006	0,31	(-0,036 , 0,049)	0,758

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IL-17 inhibitörü kullanan psöriyazis hastalarında pnömokok aşısına verilen antikor yanıtı, immünespresif durumu olmayan bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Psöriyazis ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, yaş ortalamaları incelendiğinde, psöriyazis grubunun yaş ortalaması $47,26 \pm 10,04$ yıl, kontrol grubunun ise $73,55 \pm 7,97$ yıl olarak bulunmuştur. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p < 0,001$). Bu durumu literatürle karşılaştırmak amacıyla incelenen Furer ve arkadaşlarının (2020) sekukinumab tedavisi alan psöriyatik artritli bireylerde inaktif üç valanlı influenza aşısı yanıtını değerlendiren çalışmasında, 32 hasta ve 17 sağlıklı bireyden oluşan bir örneklem kullanılmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından Furer'in hasta grubunda erkek oranı %43, kadın oranı %57 iken; kontrol grubunda erkek oranı %64, kadın oranı %36 olarak bildirilmiştir [97]. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında örneklem boyutu ve cinsiyet dağılımı benzer görülmektedir. Ancak yaş açısından değerlendirildiğinde, Furer'in hasta ve kontrol grupları birbirine yakın yaş ortalamalarına (sırasıyla medyan 52 ve 48 yıl) sahipken, bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun arasında belirgin bir yaş farkı (sırasıyla medyan 47 ve 70 yıl) mevcuttur. Yaşlanmanın aşısı antikor yanıtını azaltacağı göz önüne alındığında, sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gerekmektedir [98]. Brezilya'da yapılan bir çalışmada, 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPV23) sonrası IgG yanıtı yaş gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Ortalama yaşı 71 olan yaşlı grupta IgG düzeylerinde 2,46 kat artış gözlenirken, ortalama yaşı 27 olan genç erişkinlerde bu artış 2,84 kat olarak saptanmıştır [99]. Bu sonuçlar, yaşın pnömokok aşısı yanıtını sınırlı düzeyde etkileyebildiğini göstermektedir.

IL-17 inhibitörlerinin aşısı yanıtı üzerindeki etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Richi ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan çalışmada, psöriyatik artrit veya ankilozan spondilit tanılı, sekukinumab tedavisi altındaki hastalarda inaktif influenza aşısına verilen immün yanıt değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 17 hasta ve 13 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve her iki gruba üç valanlı influenza aşısı uygulanmıştır. Aşılama öncesi ve dört hafta sonrası serum antikor düzeyleri ölçülmüş, ≥ 4 kat artış serokonversiyon olarak kabul edilmiştir. Bulgulara göre, sekukinumab kullanan hastalarda H1N1 ve influenza B suşlarına karşı yanıt sağlıklı kontrollerle benzer düzeyde bulunmuş, H3N2 suşuna karşı ise her iki grupta da zayıf bir yanıt elde edilmiştir. Serokonversiyon oranları ve antikor titre artışları açısından sekukinumab tedavisinin influenza aşısına immün yanıtı olumsuz etkilemediği sonucuna varılmıştır [100]. Benzer şekilde Chioato ve arkadaşlarının (2012) sağlıklı gönüllülerde yürüttüğü klinik çalışmada, sekukinumab tedavisinin canlı olmayan aşılarla karşı immün yanıt üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Katılımcıların yarısına (n=25) hiçbir tedavi uygulanmadan, diğer yarısına (n=25) ise 150 mg sekukinumab enjeksiyonu uygulandıktan bir hafta sonra; konjuge meningokok serogrup C ve inaktif üç valanlı influenza aşıları uygulanmış, aşılamadan dört hafta sonra antikor yanıtları ölçülmüştür. İnfluenza aşısı sonrası her iki grupta da 20/25 (%80) oranında ve meningokok aşısı sonrası sekukinumab grubunda 19/25 (%76), kontrol grubunda 18/25 (%72) oranında 4 kat artan antikor yanıtı gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bulgular, sekukinumab tedavisinin meningokok ve influenza aşılarına karşı immün yanıtı baskılamadığını ve aşılanmanın etkinliğini olumsuz etkilemediğini göstermektedir [18]. Bizim çalışmamızda ise, IL-17 inhibitörü kullanan psöriyazis hastalarında 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına karşı gelişen antikor yanıtı değerlendirildi. Hem psöriyazis hem kontrol grubunda aşı sonrası antikor düzey artışı saptandı. Psöriyazis grubunda aşı öncesi ortalama OD450 değeri $0,153 \pm 0,061$ iken aşı sonrası bu değer $0,228 \pm 0,104$ 'e yükseldi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Antikor yanıtı sadece ortalama OD450 değerleriyle değil, cut-off değeri temel alınarak da değerlendirildi. Buna göre, psöriyazis grubunda aşı öncesi antikor pozitiflik oranı %28,6'dan aşı sonrası %60'a yükselmiştir ($p=0,027$). Çalışmamızda elde edilen antikor artışı ve pozitiflik oranı, IL-17 inhibitörlerinin aşıya karşı immün yanıtı baskılamadığını desteklemektedir. Bu yönüyle çalışmamızın sonuçları, sekukinumab tedavisinin aşı yanıtı üzerindeki etkisini inceleyen önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Gomez ve arkadaşları (2017) tarafından sağlıklı bireylerde yürütülen randomize, kontrollü bir çalışmada; katılımcıların 41'ine iksekizumab uygulandıktan iki hafta sonra tetanoz toksoidi ve 23-valan polisakkarit pnömokok aşılı yapılmış, 42 kişilik kontrol grubuna ise aşılardan herhangi bir biyolojik ilaç verilmeden uygulanmıştır. Aşılamadan dört hafta sonra antikor düzeyleri değerlendirilmiş, her iki grubun da aşılara karşı yeterli immün yanıt geliştirdiği ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, iksekizumabın canlı olmayan, T hücrelerine bağımlı veya bağımsız aşılara karşı humoral immün yanıtı baskılamadığını göstermektedir [19]. Mevcut çalışmamızda ise IL-17 inhibitörü kullanan bireyler sağlıklı değil, psöriyazis tanılı hastalardan oluşmaktadır ve bu bireyler daha uzun süre (ortalama $23,20 \pm 11,11$ ay) biyolojik ilaç tedavisi almıştır. Ayrıca çalışmamızda Gomez ve arkadaşlarının aksine T hücrelerine bağımlı olan konjuge pnömokok aşısı kullanılmıştır. Tüm bu farklılıklara rağmen, çalışmamızda da iksekizumabın aşı etkinliğini olumsuz etkilemediği gözlenmiş ve bu durum önceki bulguları desteklemiştir.

Furer ve arkadaşlarının (2020), sekukinumab tedavisi alan psöriyatik artritli bireylerde inaktif üç valanlı influenza aşısı yanıtını değerlendiren çalışmasında aşı immünojenitesini değerlendirmek için hemagglütinasyon inhibisyon testi kullanılmıştır. Hem hastalarda hem de kontrol grubunda aşı sonrası antikor titrelerinin geometrik ortalamalarında anlamlı artış saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında seroproteksiyon yüksek ve benzerdir [97]. Bizim çalışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu arasında benzer antikor artış oranları saptanmıştır.

Çalışmamızda, aşı sonrası bağıl antikor artış oranı psöriyazis grubunda %78,8, kontrol grubunda ise %66,9 olarak bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,766$). Chioato ve arkadaşlarının (2012) yürüttüğü çalışmada ise, inaktif influenza aşısı sonrası sekukinumab grubu ve kontrol grubunda %80 oranında, meningokok aşısı sonrası ise sekukinumab grubunda %76, kontrol grubunda %72 oranında ≥ 4 kat artan antikor yanıtı gözlenmiştir [18]. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi, gruplar arasındaki

antikor artış oranları benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile antikor düzey değişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Korelasyon analizine göre yaş ile antikor düzey değişimi arasında çok zayıf bir negatif ilişki ($r = -0,03$; $p = 0,873$) bulunmuştur. Yaşla immün yanıt arasında genellikle negatif bir ilişki bulunurken, çalışmamızdaki sonuçlar bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Bu durum, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, psöriyazis grubunda pnömokok aşısı sonrası antikor pozitifliğini etkileyebilecek faktörler tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, eşlik eden hastalık ve IL-17 inhibitörü tedavi süresi ile antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın, iksekizumab kullanan bireylerde antikor pozitiflik oranı sekukinumab kullananlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (OR: 8; $p=0,018$). Her iki ajan da IL-17A'yı hedef alan monoklonal antikorlar olup aynı biyolojik ilaç sınıfında yer almaktadır ve aşı yanıtı üzerine farklı bir etki göstermeleri beklenmemektedir. Ama bu fark, sekukinumab ve iksekizumabın farklı moleküler yapıları nedeniyle gelişmiş olabilir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, cinsiyet ($p=0,951$), yaş ($p=0,648$), eşlik eden hastalıklar ($p=0,200$) ve IL-17 inhibitörü tedavi süresi ($p=0,479$) gibi faktörlerin antikor pozitifliği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Ancak ilaç türü açısından, iksekizumab kullanımının sekukinumaba göre daha düşük yanıtızlık oranı ile ilişkili olduğu gözlemlendi; bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (OR: 0,163; %95 GA: 0,021–1,273; $p=0,084$). Bu bulgu, tek değişkenli analizle uyumlu olmakla birlikte, örneklem hacminin genişletilmesiyle daha net bir sonuca ulaşılabilir.

Aynı biyolojik hedefi paylaşan iki IL-17 inhibitörünün (iksekizumab ve sekukinumab) immün yanıt üzerinde farklı etkiler gösterebileceğine işaret eden bu gözlem dikkat çekicidir. Literatürde sekukinumab ve iksekizumab'ın ayrı ayrı aşı yanıtı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmasına rağmen, bu iki ajanı

doğrudan karşılaştıran ve aşılama sonrası immün yanıt farklılıklarını ele alan yeterli veri mevcut değildir [16, 18, 19, 97, 100]. Bu nedenle, elde edilen bulguların daha geniş hasta serilerinde ve kontrollü çalışmalarda doğrulanması gereklidir.

Çalışmamızda antikor artış oranını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde, kadın cinsiyetin antikor artış oranı üzerinde anlamlı düzeyde pozitif etkisi olduğu bulunmuştur (BETA: 1,031; p=0,019). Bu sonuç, kadınların aşılarla daha güçlü bir humoral yanıt oluşturduğunu bildiren literatürle uyumludur [101, 102]. Östrojenin B hücre fonksiyonlarını artırması ve erkeklerde testosteronun immünsupresif etkileri olduğu bilinmektedir [102]. Ayrıca 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPV23) ile yapılan bir çalışmada, kadınların erkeklere kıyasla aşı sonrası anlamlı olarak daha yüksek IgG artışı gösterdiği bildirilmiştir [103]. IL-17 inhibitörü türü açısından iksekizumab lehine bir eğilim gözlenmiş olsa da (BETA: 0,788; p=0,101), bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yaş, eşlik eden hastalık ve tedavi süresi gibi diğer faktörler ise anlamlı ilişki göstermemiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Ülkemizdeki bağışıklama programı dolayısıyla kontrol grubu 65 yaş ve üzeri bireylerden oluşmuştur. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılık açısından gücü düşürmüştür. Ayrıca immün yanıt yalnızca ELISA ile ölçülen total antikor düzeyleri üzerinden değerlendirilmiş olup, fonksiyonel antikor aktivitesi veya hücresel immün yanıt ölçülmemiştir. Semi-kantitatif bir yöntem kullanılmış olması nedeniyle antikor titresi belirlenememiş ve serotip spesifik antikor yanıtları değerlendirilememiştir. Aşılama sonrası yalnızca birinci aydaki antikor yanıtının değerlendirilmesi nedeniyle, aşının uzun dönem korucuyuluğu hakkında yorum yapılamamıştır. Tüm bu sınırlılıklara rağmen elde ettiğimiz bulgular, IL-17 inhibitörü kullanımının pnömokok aşısına antikor yanıtını olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak, daha geniş örneklemler, çok merkezli ve farklı immünolojik parametrelerle yapılacak araştırmalar, bu sonuçların genellenebilirliğini artıracaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, IL-17 inhibitörü tedavisi altında olan psöriyazis hastalarında 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına karşı gelişen antikor yanıtı değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, IL-17 inhibitörü kullanan bireylerde aşılama sonrası antikor düzeyleri anlamlı şekilde artmış ve %60 oranında serolojik pozitiflik saptanmıştır. Bağlı antikor artış oranı ise %78,8 olarak belirlenmiş ve kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Özellikle iksekizumab kullanan hastalarda antikor yanıtının sekukinumaba göre daha yüksek olduğu gözlenmiş, ayrıca kadın cinsiyetin immün yanıt üzerinde pozitif etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Klinik uygulamada, biyolojik tedavilere başlanmadan önce aşılama yapılması önerilmekle birlikte, çalışmamızda IL-17 inhibitörü tedavisi (sekukinumab veya iksekizumab) altında olan hastalarda da pnömokok aşılama sonrasında anlamlı düzeyde antikor yanıtı geliştiği gözlemlenmiştir.

Bu sonuçların desteklenmesi için, daha geniş örneklem gruplarını içeren, serotip spesifik yanıtları ve hücrel immün yanıtları kapsayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Griffiths, C.E.M., et al., *Psoriasis*. Lancet, 2021. **397**(10281): p. 1301-1315.
2. Boehncke, W.H. and M.P. Schön, *Psoriasis*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 983-94.
3. Liang, Y., et al., *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*. Curr Opin Immunol, 2017. **49**: p. 1-8.
4. Kim, J. and J.G. Krueger, *The immunopathogenesis of psoriasis*. Dermatol Clin, 2015. **33**(1): p. 13-23.
5. Lowes, M.A., M. Suárez-Fariñas, and J.G. Krueger, *Immunology of psoriasis*. Annu Rev Immunol, 2014. **32**: p. 227-55.
6. Schadler, E.D., B. Ortel, and S.L. Mehlis, *Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis*. Dis Mon, 2019. **65**(3): p. 51-90.
7. EKMUD, *Biyolojik Ajan Kullanan Romatolojik Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi*. 2021, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
8. CDC. *Vaccine Considerations for Adults with Immunocompromising Conditions*. 2024 [cited 2025 24 May]; Available from: <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/vaccine-considerations/immunocompromised-adults.html>.
9. EKMUD, *ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ 2024*. 2024, Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara.
10. KLİMİK, *ÖZEL KONAĞA AŞILAMA*, ed. E. Şenol, et al. 2021, Konya: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği Yayınları.
11. KLİMİK. *İmmün Yetmezlik Durumlarında (HIV dışında) Önerilen Aşılar*. 2025 [cited 2025 24 May]; Available from: <https://asi.klimik.org.tr/risk-gruplari/immun-yetmezligi>.

12. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(3): p. 309-18.
13. T.C.Sağlık Bakanlığı. *Pnömonokokal Hastalık*. 2025 [cited 2025 25 May]; Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-ile-oenlenebilir-hastaliklar/pnoemokokal-hastalik.html>.
14. T.C.Sağlık Bakanlığı, *Aşı ile Önlenebilir İnvaziv Bakteriyel Hastalıkların Sürveyansı Rehberi*. 2016, T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Ankara.
15. Bingham, C.O., 3rd, et al., *Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(1): p. 64-74.
16. Mohammed, A., R. Singh, and S.R. Feldman, *Secukinumab treatment and vaccination efficacy*. Clin Exp Dermatol, 2022. **47**(4): p. 750-751.
17. Chat, V.S., et al., *Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation*. J Am Acad Dermatol, 2024. **90**(6): p. 1170-1181.
18. Chioato, A., et al., *Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study*. Clinical and Vaccine Immunology, 2012. **19**(10): p. 1597-1602.
19. Gomez, E.V., et al., *Response to tetanus and pneumococcal vaccination following administration of ixekizumab in healthy participants*. BioDrugs, 2017. **31**: p. 545-554.
20. Korman, N.J., *Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?* Br J Dermatol, 2020. **182**(4): p. 840-848.
21. Griffiths, C.E. and J.N. Barker, *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*. Lancet, 2007. **370**(9583): p. 263-271.
22. Kimmell, G.W. and M. Lebwohl, *Psoriasis: Overview and Diagnosis*, in *Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment*, T. Bhutani, Liao, W., Nakamura, M., Editor. 2018, Springer International Publishing: Cham. p. 1-16.

23. Gürer, M.A. and E. Adışen, *Psoriasis, Introduction, General Information, Epidemiology*. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol, 2008. **42**(6): p. 15-17.
24. ŞENDUR, N., *Hastalığın Tarihsel Süreci ve Tanımlanması* in *Tüm Yönleriyle PSORİASİS, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No: 7* E. ALPSOY, T. ERGUN, and N. ŞENDUR, Editors. 2020, Galenos Yayınevi: İstanbul. p. 3-6.
25. Michalek, I.M., B. Loring, and S.M. John, *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(2): p. 205-212.
26. Parisi, R., et al., *Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence*. J Invest Dermatol, 2013. **133**(2): p. 377-85.
27. Gelfand, J.M., et al., *The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(1): p. 23-6.
28. Kundakci, N., et al., *The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients*. Int J Dermatol, 2002. **41**(4): p. 220-4.
29. Queiro, R., et al., *Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(7): p. 1178-85.
30. Zeng, J., et al., *Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis*. J Dermatol, 2017. **44**(8): p. 863-872.
31. ERGUN, T., *Psoriasis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler* in *Tüm Yönleriyle PSORİASİS, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No: 7* E. ALPSOY, T. ERGUN, and N. ŞENDUR, Editors. 2020, Galenos Yayınevi: İstanbul. p. 19-29.
32. Chandra, A., et al., *Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis*. Mol Immunol, 2015. **64**(2): p. 313-23.
33. Burden, A.D. and B. Kirby, *Psoriasis and Related Disorders*, in *Rook's Textbook of Dermatology*, C.E. Griffiths, et al., Editors. 2016, Wiley. p. 35.1-35.48.
34. Basavaraj, K.H., et al., *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis*. Int J Dermatol, 2010. **49**(12): p. 1351-61.

35. Zhou, S. and Z. Yao, *Roles of Infection in Psoriasis*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(13).
36. Leung, D.Y., et al., *Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis*. J Clin Invest, 1995. **96**(5): p. 2106-12.
37. Yen, Y.-F., et al., *HIV Infection Increases the Risk of Incident Psoriasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2017. **75**(5): p. 493-499.
38. Tokuyama, M. and T. Mabuchi, *New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(20).
39. Chiang, C.C., et al., *Neutrophils in Psoriasis*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2376.
40. Guo, J., et al., *Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis*. Signal Transduct Target Ther, 2023. **8**(1): p. 437.
41. Oppmann, B., et al., *Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12*. Immunity, 2000. **13**(5): p. 715-25.
42. Hawkes, J.E., et al., *Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis*. J Immunol, 2018. **201**(6): p. 1605-1613.
43. Schinocca, C., et al., *Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 637829.
44. McGeachy, M.J., D.J. Cua, and S.L. Gaffen, *The IL-17 family of cytokines in health and disease*. Immunity, 2019. **50**(4): p. 892-906.
45. Huangfu, L., et al., *The IL-17 family in diseases: from bench to bedside*. Signal Transduct Target Ther, 2023. **8**(1): p. 402.
46. Amatya, N., A.V. Garg, and S.L. Gaffen, *IL-17 Signaling: The Yin and the Yang*. Trends Immunol, 2017. **38**(5): p. 310-322.
47. Harper, E.G., et al., *Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis*. Journal of Investigative Dermatology, 2009. **129**(9): p. 2175-2183.

48. Nograles, K.E., et al., *Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways*. Br J Dermatol, 2008. **159**(5): p. 1092-102.
49. Schottelius, A.J., et al., *Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis*. Exp Dermatol, 2004. **13**(4): p. 193-222.
50. Chiricozzi, A., et al., *Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(3): p. 677-87.
51. Raychaudhuri, S.K., E. Maverakis, and S.P. Raychaudhuri, *Diagnosis and classification of psoriasis*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 490-5.
52. Nestle, F.O., D.H. Kaplan, and J. Barker, *Psoriasis*. N Engl J Med, 2009. **361**(5): p. 496-509.
53. ALPSOY, E., *Kronik Plak Psoriasis in Tüm Yönleriyle PSORİASİS, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No: 7*, E. ALPSOY, T. ERGUN, and N. ŞENDUR, Editors. 2020, Galenos Yayınevi: İstanbul. p. 39-46.
54. Leung, A.K., et al., *Childhood guttate psoriasis: an updated review*. Drugs Context, 2023. **12**.
55. JAMES, W.D., T.G. BERGER, and D.M. ELSTON, *Psoriasis*, in *Andrews' Diseases of The Skin Clinical Dermatology*, W.D. JAMES, T.G. BERGER, and D.M. ELSTON, Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 187-195.
56. Garritsen, F.M., D.E. Kraag, and M. de Graaf, *Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection*. Clin Exp Dermatol, 2017. **42**(5): p. 536-538.
57. Omland, S.H. and R. Gniadecki, *Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris?* Clin Dermatol, 2015. **33**(4): p. 456-61.
58. ÇETİNARSLAN, T. and A. TÜREL ERMERTCAN, *Tırnak Psoriasis*, in *Tüm Yönleriyle PSORİASİS, Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No: 7*, E. ALPSOY, T. ERGUN, and N. ŞENDUR, Editors. 2020, Galenos Yayınevi: İstanbul. p. 78-88.
59. Coates, L.C. and P.S. Helliwell, *Psoriatic arthritis: state of the art review*. Clin Med (Lond), 2017. **17**(1): p. 65-70.

60. Ritchlin, C.T., R.A. Colbert, and D.D. Gladman, *Psoriatic Arthritis*. N Engl J Med, 2017. **376**(10): p. 957-970.
61. Rendon, A. and K. Schäkel, *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(6).
62. Schmitt, J. and G. Wozel, *The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis*. Dermatology, 2005. **210**(3): p. 194-199.
63. BAHADIR, S., *Dermatolojide Tanı Koydurucu Spesifik Klinik Bulgular*. Turkiye Klinikleri J Med Sci., 2003. **23**: p. 81-88.
64. Mrowietz, U., et al., *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Arch Dermatol Res, 2011. **303**(1): p. 1-10.
65. Patel, P.K., C.R. King, and S.R. Feldman, *Biologics and biosimilars*. J Dermatolog Treat, 2015. **26**(4): p. 299-302.
66. Rønholt, K. and L. Iversen, *Old and New Biological Therapies for Psoriasis*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(11).
67. World Health Organization International Nonproprietary Name (INN) Programme. *INN Bio Review 2022 (International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances)*. 2022. [cited 2025 17 April]; Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/inn-bio-review-2022.pdf?sfvrsn=f8db166f_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/inn-bio-review-2022.pdf?sfvrsn=f8db166f_5&download=true).
68. Koç, E., *Use of Biological Agents in Psoriasis*. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol, 2016. **50**(0): p. 29-32.
69. Jiang, Y., et al., *Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities*. BioDrugs, 2023. **37**(1): p. 35-55.
70. Burek-Michalska, A., et al., *Biologic therapies for psoriasis and eyes*. Clin Dermatol, 2023. **41**(4): p. 523-527.
71. Zhang, Z., et al., *Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ Open, 2017. **7**(3): p. e012567.

72. Fowler, E., et al., *Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(7): p. 1449-1456.
73. Elewski, B.E., et al., *Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis*. JAMA Dermatol, 2021. **157**(1): p. 43-51.
74. Goffe, B. and J.C. Cather, *Etanercept: An overview*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(2 Suppl): p. S105-11.
75. Lee, A. and L.J. Scott, *Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. BioDrugs, 2020. **34**(2): p. 235-244.
76. Ormerod, A.D., *Brodalumab established as an effective interleukin-17 receptor antagonist in psoriasis*. Br J Dermatol, 2016. **175**(2): p. 243-4.
77. Pollard, A.J. and E.M. Bijker, *A guide to vaccinology: from basic principles to new developments*. Nat Rev Immunol, 2021. **21**(2): p. 83-100.
78. Lange, C., et al., *100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(1): p. e2-e12.
79. Baxter, D., *Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing*. Occup Med (Lond), 2007. **57**(8): p. 552-6.
80. Pichichero, M.E., *Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials*. Hum Vaccin Immunother, 2013. **9**(12): p. 2505-23.
81. Clem, A.S., *Fundamentals of Vaccine Immunology*. Journal of Global Infectious Diseases, 2011. **3**(1): p. 73-78.
82. KLİMİK, *ERİŞKİN AŞILAMASINDA PRATİK BİLGİLER*, ed. E. Şenol, et al. 2021, Konya: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği Yayınları.
83. Rock, K.L., E. Reits, and J. Neefjes, *Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules*. Trends Immunol, 2016. **37**(11): p. 724-737.
84. Murphy, K. and C. Weaver, *Janeway's Immunobiology*. 9 ed. 2016, New York: Garland Science.

85. Vetter, V., et al., *Understanding modern-day vaccines: what you need to know*. *Ann Med*, 2018. **50**(2): p. 110-120.
86. Kroger, A.T., et al., *Immunization*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2020, Elsevier: Philadelphia. p. 3771–3812.
87. Duke, J.A. and F.Y. Avci, *Emerging vaccine strategies against the incessant pneumococcal disease*. *NPJ Vaccines*, 2023. **8**(1): p. 122.
88. Klugman, K.P., R. Malley, and C.G. Whitney, *Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumococcal Common Protein Vaccines*, in *Plotkin's Vaccines*, W.A. Orenstein, et al., Editors. 2023, Elsevier: Philadelphia. p. 826-868.
89. Doherty, M., et al., *Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable*. *Vaccine*, 2016. **34**(52): p. 6681-6690.
90. CDC. *Adult Immunization Schedule by Medical Conditions and Other Indications*. 2025 [cited 2025 24 May]; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-medical-condition.html#table-conditions>.
91. CDC. *Pneumococcal Disease: Clinical Overview*. 2024 [cited 2025 25 May]; Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/clinical-overview/index.html>.
92. Janoff, E.N. and D.M. Musher, *Streptococcus pneumoniae*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2020, Elsevier: Philadelphia. p. 2473-2491.
93. Tereziu, S. and D.A. Minter, *Pneumococcal Vaccine*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL).
94. Akkoyunlu, M., *State of pneumococcal vaccine immunity*. *Hum Vaccin Immunother*, 2024. **20**(1): p. 2336358.
95. KLİMİK. *Pnömonokok Aşısı*. 2025 [cited 2025 25 May]; Available from: <https://asi.klimik.org.tr/asi/pnomokok>.
96. T.C.Sağlık Bakanlığı, *Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi*. 2009, T.C. Sağlık Bakanlığı: Ankara.

97. Furer, V., et al., *Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab*. *Vaccine*, 2020. **38**(4): p. 847-851.
98. Poland, G.A., et al., *A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response*. *Curr Opin Immunol*, 2014. **29**: p. 62-8.
99. Simonsen, V., et al., *Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly*. *Braz J Med Biol Res*, 2005. **38**(2): p. 251-60.
100. Richi, P., et al., *Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients*. *RMD Open*, 2019. **5**(2): p. e001018.
101. St Clair, L.A., et al., *Sex-Differential and Non-specific Effects of Vaccines Over the Life Course*. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2023. **441**: p. 225-251.
102. Klein, S.L. and K.L. Flanagan, *Sex differences in immune responses*. *Nat Rev Immunol*, 2016. **16**(10): p. 626-38.
103. Chiarella, S.E., et al., *Sex differences in antibody responses to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021. **127**(4): p. 509-510.

EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi



EK A: Etik Kurul Onayı

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 03.10.2024-E.167496

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	İnterlökin 17 İnhibitörleri Kullanan Psöriyazis Hastalarında 13-valanlı konjuge pnömokok Aşısına antikor yanıtının değerlendirilmesi
ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU (VARSA)	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA AİT BİLGİLER

Etik Kurulun Adı:
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

TİTCK Tarafından Verilen Etik Kurul Kodu ¹
2024-KAEK-03

Açık Adresi
Topkapı Mahallesi Adnan Menderes
Bulvarı (Vatan Caddesi) 34093
Fatih/İstanbul

Telefon
(0212) 523 22 88 - 3238

E-Posta
etikkurul@bezmi alem.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA YAPILAN BAŐVURUYA AİT BİLGİLER

Etik Kurula Başvuru Tarihi	21.08.2024
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı ²	Doç. Dr. Gülay OKAY
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez	Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Destekleyici	
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi	
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	
Başvuru Sahibi	Bir öge seçin. Lütfen başvuru sahibini belirtiniz (Ad soyad/Sponsor (Firma) adı)
Araştırmanın Fazı	Bir öge seçin.
Araştırmanın Türü (Tıbbi Cihaz Araştırma/Çalışmaları İçin)	Bir öge seçin.
Destekleyicinin Statüsü	Bir öge seçin.

¹ Klinik araştırmalar etik kurullarına TİTCK tarafından verilen tanımlayıcı kod (Örn: 2024-KAEK-01).

² Tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı, çok merkezli araştırmalarda koordinatör bilgileri verilmelidir.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-FR-42	04/04/2024	-	-	1/16

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSABB7MJCC&eS=167496> adresinden yapılabilir.

KARAR BİLGİLERİ

Karar No:

15-19

Tarih:

28.08.2024

İlk Uygunluk Başvurusu:

Uygun

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Uygun bulunan araştırmanın 27 Mayıs 2023 tarih ve 32203 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alması nedeni ile araştırmanın başlatılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 'ndan izin alınması gerekmektedir.

Uygun bulunan araştırmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşımayan tıbbi cihaz ile yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması olması nedeniyle araştırmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 'ndan izin alınması.

Uygun bulunan araştırmanın/çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşıyan ve teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan tıbbi cihazla yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ve Tıbbi Cihazlar ile Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışma olması nedeni ile araştırmanın/çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 'na bildirim yapılması gerekmektedir.

Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar İle Yürütülen;

- Amacı yalnızca performans değerlendirmek olan ve cerrahi prosedürler yoluyla numune alınması yapıldığı Performans Değerlendirme Çalışması,
 - Yürütülmesinde ilave girişimsel prosedürler veya gönüllüler için başka riskler bulunan Performans Değerlendirme Çalışması,
 - Test sonuçlarının hasta yönetimi kararlarını etkileyebildiği veya tedaviye yön vermek üzere kullanılabildiği Performans Değerlendirme Çalışması,
- olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 'ndan izin alınması gerekmektedir.

Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki;

- Destek tanı cihazına ilişkin sadece artık numune kullanılarak yapılan Performans Değerlendirme Çalışması,
 - Teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan ve gönüllülerin ilave olarak girişimsel veya külfetli prosedürlere tabi tutulduğu İn-Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar İle Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışması,
- olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 'na bildirim yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-FR-42	04/04/2024	-	-	9/16

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSABB7MJCC&eS=167496> adresinden yapılabilir.

EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SINAI MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTO-SZŞ-003	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi:
			Sayfa 1 / 4	

MADDE 1- TARAFLAR

Bu sözleşmenin tarafları;

- 1.1. Kayabaşı mah. Park Maverá 2 sitesi A1 blok daire 2 Başakşehir / İstanbul adresinde mukim Gülay Okay'dır.
- 1.2. Kartaltepe mah. Avcı sokak Lalé apartmanı Bakırköy / İstanbul adresinde mukim Turan Aslan'dır.
- 1.3. Göktürk Merkez mah. Çamlık cad. Ravza sitesi Turkuaz sokak No:13/1 Eyüpsultan / İstanbul adresinde mukim Mehmet Emin Özmen'dir.
- 1.4. Osmaniye mah. Sığırtmaç sk. No: 21B/12 Bakırköy / İstanbul adresinde mukim Özlem Su Küçük'dür.
- 1.5. Bahçelievler mah. Papatyalı sokak. Akasya apt. blok no:6 iç kapı no:18 Bahçelievler / İSTANBUL / İstanbul adresinde mukim Didem Dizman'dır.
- 1.6. Merkezefendi mah. Şehit Sadullah Balkan sokak Birlikparkada sitesi Bayrampaşa / İstanbul adresinde mukim Vildan Betül Yenigün'dür.
- 1.7. 15 temmuz mah. Prof.Dr.Aziz Sancar cad. Toki evleri b1-1 blok, No:15 Eserler / İstanbul adresinde mukim Ezgi Balkan'dır.

Gülay Okay , Turan Aslan , Mehmet Emin Özmen , Özlem Su Küçük , Didem Dizman , Vildan Betül Yenigün ve Ezgi Balkan bundan böyle bir arada "**TARAFLAR**" olarak anılacaktır.

MADDE 2 - TANIMLAR

Bu Sözleşme'de geçen;

- a) **BVÜ:** Bezmialem Vakıf Üniversitesini,
- b) **Ar-Ge:** Araştırma ve geliştirme ile ilgili faaliyetlerini,
- c) **Proje:** Konusu, amacı, kapsamı, süresi, özel şartları, bütçesi belirlenmiş; yeni bilgiler üretilmesi ve bilimsel yorumlarının yapılması veya teknolojik/sosyal problemlerin çözümlenmesi için bilimsel esaslara uygun olarak gerçekleştirilen çalışmaları,
- d) **Fikri Ürün:** İşbu sözleşmede bahsedilen fikri ürün ile kastedilen patent, faydalı model, tasarım, entegre devre topografyası, Bilgisayar programları, yapma bilgisi (know-how) ve teknik bilgi gibi özel bir mevzuatla ve/veya genel hükümlerle korunan her türlü zihinsel ürünleri,
- e) **Fikir ve Sanat Eserleri:** Sahibinin hususiyetini taşıyan ve ilim ve edebiyat, musiki, güzel sanatlar (*yağlı ve suluboya tablolar, heykeller, mimarlık eserler ve FSEK md.4'te sayılan sair eserler*) veya sinema eserleri olarak sayılan her nevi fikir ve sanat mahsullerini,
- f) **FSMH:** Fikri ve Sınai Mülkiyet Hakları olarak patent, faydalı model, tasarımı
- g) **BVÜ Kaynakları:** Doğrudan veya dolaylı bir yolla BVÜ tarafından sağlanan fiziki mekan, donanım, yazılım, laboratuvar, işlik ve insan kaynakları dâhil olmak üzere her türlü fon, tesis ve sair kaynakları,

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SİNİ MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTO-SZŞ-003	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi: ...

ifade eder.

MADDE 3- KONU

İşbu sözleşme, **TARAFLAR** arasında yürütülen aşağıda bilgileri bulunan **Ar-Ge / Proje** kapsamında ortaya çıkabilecek **Fikri Ürün**'ün ticarileşmesi sonucunda elde edilecek gelirin ve giderlerin paylaşılması ve tarafların sözleşme konusu fikri ürünün geliştirilmesindeki katkı payları ile **Fikir ve Sanat Eserleri** üzerindeki hakları ilgili yasal düzenlemeler anlamında hükümleri içerir.

Ar-Ge / Proje Bilgileri

Proje No: 20240902

Projenin Adı: İnterlökin 17 inhibitörleri kullanan psöriyazis hastalarında 13-valanlı konjuge pnömokok aşısına antikor yanıtının değerlendirilmesi

Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Gülay Okay

Proje Bütçesi: ₺39.564,00

MADDE 4 – TARAFLARIN KATKI VE HAK PAYLARI

4.1. **TARAFLAR**, **BVÜ** bünyesinde edinilen deneyim ve çalışmalarla veya **BVÜ Kaynakları** kullanılarak gerçekleştirilen **Ar-Ge** ve **Proje** kapsamında ortaya çıkabilecek **Fikri Ürün** ve **Fikir ve Sanat Eserleri**'nin hak sahibinin **BVÜ** olduğunu kabul eder.

4.2. **Fikri Ürün**'e ait **FSMH**'nin ticarileşmesi ile elde edilecek gelirlerin **TARAFLAR** arasındaki paylaşımı aşağıda verilen tabloda belirtilen oranlar dâhilinde yapılacaktır.

Gülay Okay gelir payı oranı	Gülay Okay katkı payı oranı	Gülay Okay hak payı oranı
% 35	% 25	% 35
Turan Aslan gelir payı oranı	Turan Aslan katkı payı oranı	Turan Aslan hak payı oranı
% 10	% 10	% 10
Mehmet Emin Özmen gelir payı oranı	Mehmet Emin Özmen katkı payı oranı	Mehmet Emin Özmen hak payı oranı
% 35	% 25	% 35
Özlem Su Küçük gelir payı oranı	Özlem Su Küçük katkı payı oranı	Özlem Su Küçük hak payı oranı
% 5	% 10	% 5
Didem Dizman gelir payı oranı	Didem Dizman katkı payı oranı	Didem Dizman hak payı oranı
% 5	% 10	% 5

 BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SINAİ MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTO-SZŞ-003	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi: ...

Vildan Betül Yenigün gelir payı oranı	Vildan Betül Yenigün katkı payı oranı	Vildan Betül Yenigün hak payı oranı
% 5	% 10	% 5
Ezgi Balkan gelir payı oranı	Ezgi Balkan katkı payı oranı	Ezgi Balkan hak payı oranı
% 5	% 10	% 5

MADDE 5 - SÖZLEŞMENİN SÜRESİ

Bu sözleşmenin geçerliliği **TARAFLAR** arasında yeni bir Mutabakat Sözleşmesi imzalanana kadar devam eder.

TARAFLAR'dan en az birinin değişiklik/fesih istemesi durumunda, istek gerekçesi ile birlikte diğer **TARAFLAR**'a yazılı olarak bildirilecek ve **TARAFLAR** tarafından mutabakat sağlanması durumunda değişiklik/fesih gerçekleşecektir.

MADDE 6 - TEBLİGAT ADRESLERİ

TARAFLAR işbu sözleşmede yazılı adreslerinin kanuni ikametgâh sayılacağını, adres değişikliklerinin derhal yazılı olarak noter vasıtası ile diğer tarafa bildirileceğini, böyle bir bildirim olmadığı takdirde, bildirilmiş olan son adresine yapılacak tebligatın, bizzat kendisine yapılmış tebligat gibi geçerli ve yeterli olacağını kabul etmişlerdir.

MADDE 7 - DEVİR VE TEMLİK ETMEME

İşbu sözleşme burada sözü edilen **TARAFLAR**'a mahsus olup, herhangi bir tarafça, önceden ilgili diğer tarafın yazılı izni alınmaksızın kısmen ya da tamamen devredilmeyecek ve başka herhangi bir suretle devir veya temlik edilmeyecektir.

MADDE 8 - YETKİLİ MAHKEMELER

İşbu sözleşmeden doğan anlaşmazlıklarda İstanbul Mahkemeleri ve İcra Daireleri yetkilidir.

MADDE 9 - SÖZLEŞMENİN BÜTÜNLÜĞÜ

İşbu sözleşme, **TARAFLAR** arasında Gizli Bilgiler ile ilgili olarak yapılmış bulunan sözleşme ve anlaşmaların bütününe teşkil etmekte olup, **TARAFLAR** arasında bu hususta daha önceden yapılmış bulunan diğer her türlü sözleşme, anlaşma ve taahhütlerin yerini almaktadır. İşbu sözleşme, taraflar arasında yazılı olarak mutabakata varılmadığı sürece kesinlikle değiştirilemez.

MADDE 10 - DELİL SÖZLEŞMESİ

Taraflar, işbu sözleşme ve sözleşmenin ayrılmaz parçası olan eklerinde doğabilecek her türlü uyuşmazlıklarda **TARAFLAR**'a ait defter ve kayıtların, bilgisayar kayıtlarının ve çıktılarının, dokümanların, belgelerin, düzenlenen tutanakların geçerli, bağlayıcı ve kesin delil olacağını ve bu maddenin Hukuk Muhakemeleri Kanunu m.193 uyarınca kesin delil sözleşmesi niteliğinde olduğunu kabul ve beyan eder.

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SİNİ MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTO-SZŞ-003	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi:

MADDE 11 - SON HÜKÜMLER

11.1. İşbu sözleşmedeki hiçbir hüküm, taraflardan birinin diğerinin hukuki temsilcisi veya müşterek iş ortağı durumuna getirdiği veya taraflardan birinin zımnı olarak diğer tarafı temsil etme, diğer tarafın nam veya hesabına ya da diğer tarafı bağlayacak nitelikte taahhütler üstlenme veya borç altına girme yetkisi verdiği şeklinde yorumlanamaz.

11.2. TARAFLAR, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ve bağlantılı mevzuata uygun olarak, birbirlerinden edindikleri kişisel verileri, mevzuata uygun bir şekilde koruyacaklarını taahhüt ederler. **TARAFLAR'**dan birinin mevzuata aykırı eylemi sebebiyle ortaya çıkacak zararların, diğer tarafça ödenmesi durumunda, sorumlu olan taraf, ödenen ceza veya tazminat bedelinin tamamını diğer tarafa derhal ödeyeceğini kabul ve taahhüt eder.

İşbu imza tarihi ile yürürlüğe girecek sözleşme 4 (dört) sayfa ve 11 (on bir) maddeden ibaret olup 1 (bir) suret olarak düzenlenmiş ve imzalanmıştır.