



T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
ANABİLİM DALI

**PSÖRİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA  
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ İLE PROLİDAZ ENZİM  
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hacer ALTIN SÜRÜCÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR  
Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI  
Prof. Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA  
2010



T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
ANABİLİM DALI

**PSÖRİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA OKSİDATİF  
STRES İNDEKSİ İLE PROLİDAZ ENZİM  
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hacer ALTIN SÜRÜCÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR  
Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI  
Prof. Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA  
2010

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden her türlü ilgisini, yardımını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan değerli tez hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ve Sayın Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na, içtenlikle teşekkür ediyorum.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemdeki büyük katkılarından dolayı değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na, Sayın Prof. Dr. Zülal ERBAĞCI'ya, Sayın Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ'e, Sayın Prof. Dr. Ahmet METİN'e, Sayın Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a ve Sayın Doç. Dr. Cenk AKÇALI'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimle ilgili verilerin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan biyolog Abdullah TAŞKIN'a, birlikte çalışmaktan, yorulmaktan, söylenmekten keyif aldığım ve tezimin hazırlanması sırasında hep yanımda olan hemşirem Behice ATALA'ya ve yardımları için araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Varlığıyla hayatıma renk katan sevgili eşim Ecz. Mahmut SÜRÜCÜ'ye ve bugünlere gelmemde sonsuz sevgi ve inançları ile yanımda olan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme, babama ve kardeşlerime, bana gösterdikleri destek, şefkat ve sabırdan dolayı teşekkürlerimi bir borç bilirim.

**Dr. Hacer ALTIN SÜRÜCÜ**

**Şanlıurfa,2010**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Psoriasis.....	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2.Tarihçe.....	2
2.1.3.Epidemiyoloji.....	2
2.1.4.Etiyoloji.....	3
2.1.4.1.Genetik Faktörler.....	3
2.1.4.2.Çevresel Faktörler.....	5
2.1.4.2.1.Fiziksel Travma (Koebner Fenomeni).....	5
2.1.4.2.2.Enfeksiyonlar.....	5
2.1.4.2.3.Psikolojik Faktörler.....	6
2.1.4.2.4.Ultraviyole.....	6
2.1.4.2.5.İlaçlar.....	6
2.1.4.2.6.Endokrin faktörler.....	7
2.1.4.2.7.Sigara.....	7
2.1.4.2.8. Alkol.....	7
2.1.5.Patogenez.....	7
2.1.5.1.Psoriasis Etyopatogenezinde Etkili Olan Hücreler.....	9
2.1.6.Histopatoloji.....	12
2.1.7.Klinik.....	13
2.1.7.1.Psoriasisin Klinik Tipleri.....	13
2.1.8.Laboratuvar Bulguları.....	17
2.1.9.Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	17
2.1.10.Tedavi.....	19

2.1.10.1.Topikal Tedavi.....	19
2.1.10.2.Sistemik Tedaviler.....	24
<b>3. PROLİDAZ.....</b>	<b>35</b>
3.1. Prolidazın Tanımı.....	35
3.2. Prolin.....	36
3.3. Prolidazın Yapısı.....	38
3.4. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu.....	39
3.5. Prolidazın İzoenzimleri.....	40
3.6. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri.....	42
3.7. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi.....	42
<b>4. SERBEST RADİKALLER.....</b>	<b>45</b>
4.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	45
4.1.1. Süperoksit Radikalleri ( $O_2^-$ ).....	46
4.1.2. Hidroksil Radikalleri ( $HO^\cdot$ ).....	46
4.1.3. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ).....	48
4.1.4. Hipoklorik Asit ( $HOCl$ ).....	48
4.1.5. Singlet $O_2$ ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ ).....	49
4.2. Reaktif Nitrojen Türleri ( $NO$ , $NO_2$ , $NO^+$ , $NO^-$ ).....	49
4.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	50
4.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	54
4.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri.....	55
4.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	56
4.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	56
4.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri.....	56
4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	58
4.6. Total Oksidatif Stres (TOS).....	65
4.7. Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS veya TAK).....	65
4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	66
<b>5. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>67</b>
5.1. Kullanılan araç ve Gereçler.....	68
5.2.Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi.....	69
5.2.1. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayraçlar.....	69
5.3. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması.....	71

<b>5.4. Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS veya TAK).....</b>	<b>71</b>
<b>5.5. Total Oksidan Seviye (TOS).....</b>	<b>72</b>
<b>5.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....</b>	<b>72</b>
<b>5.7. Yapılan İstatistiksel Analizleri.....</b>	<b>72</b>
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>73</b>
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>79</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>84</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Psöriasisle bağlantılı gen lokusları	<b>4</b>
<b>Tablo 2.</b> Prolidaz I ve II izoenzimlerinin doku dağılımları (%)	<b>41</b>
<b>Tablo 3.</b> Oksijen türevi bileşikler	<b>45</b>
<b>Tablo 4.</b> Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler	<b>52</b>
<b>Tablo 5.</b> PASI Skorlaması	<b>68</b>
<b>Tablo 6.</b> Hasta ve Kontrol gruplarının Demografik ve Karakteristik bilgileri	<b>73</b>
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve Kontrol gruplarında Prolidaz, Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi parametreleri	<b>74</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Prolin ve diğer amino asidin genel yapısal görünümü	<b>36</b>
<b>Şekil-2.</b> Memeli kollajeninde bulunan prolin ve hidroksiprolin izomerleri	<b>37</b>
<b>Şekil 3.</b> Prolinin metabolik yollarla bağlantısı	<b>38</b>
<b>Şekil 4.</b> Prolidaz genini içeren kromozom 19	<b>39</b>
<b>Şekil 5.</b> Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri	<b>43</b>
<b>Şekil 6.</b> Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri	<b>54</b>
<b>Şekil 7.</b> Hasta ve kontrol gruplarının Prolidaz Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	<b>75</b>
<b>Şekil 8.</b> Hasta ve kontrol gruplarının Total Oksidan Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	<b>76</b>
<b>Şekil 9.</b> Hasta ve kontrol gruplarının Total Antioksidan Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	<b>77</b>
<b>Şekil 10.</b> Hasta ve kontrol gruplarının Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	<b>78</b>



## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	<b>Anjiotensin dönüştürücü enzim</b>
<b>Ag</b>	<b>Gümüş</b>
<b>APC</b>	<b>Antijen sunan hücreler</b>
<b>ATP</b>	<b>Adenozin tri fosfat</b>
<b>cAMP</b>	<b>Siklik adenozin monofosfat</b>
<b>Cd</b>	<b>Kadmiyum</b>
<b>cGMP</b>	<b>Siklik guanozin monofosfat</b>
<b>CLA</b>	<b>Kutanöz lenfosit ilişkili antijen</b>
<b>Co</b>	<b>Kobalt</b>
<b>Cu</b>	<b>Bakır</b>
<b>DEAE</b>	<b>Dietil aminetil</b>
<b>DH</b>	<b>Dendritik hücreler</b>
<b>DNA</b>	<b>Deoksi ribonükleik asit</b>
<b>ETS</b>	<b>Elektron transport sistemi</b>
<b>Fe</b>	<b>Demir</b>
<b>Gly-pro</b>	<b>Glisil Prolin</b>
<b>GSH</b>	<b>Glutation</b>
<b>GSH-Px</b>	<b>Glutation peroksidaz</b>
<b>GSH-Rd</b>	<b>Glutation redüktaz</b>
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>Hidrojen peroksid</b>
<b>HCl</b>	<b>Hidroklorik asit</b>
<b>Hg</b>	<b>Civa</b>
<b>HIV</b>	<b>Human immunodeficiency virüs</b>
<b>HLA</b>	<b>İnsan lökosit antijeni</b>
<b>HNO<sub>3</sub></b>	<b>Nitrik asit</b>

<b>HO·</b>	<b>Hidroksil radikali</b>
<b>HOCl</b>	<b>Hipoklorik asit</b>
<b>HPV</b>	<b>Human papilloma virüs</b>
<b>ICAM</b>	<b>İntrasellüler adhezyon molekülü</b>
<b>IDEH</b>	<b>İnflamatuvar dendritik epidermal hücreler</b>
<b>IFN</b>	<b>İnterferon</b>
<b>IL</b>	<b>İnterlökin</b>
<b>IL-2R</b>	<b>İnterlökin 2 reseptörü</b>
<b>kDa</b>	<b>Kilo Dalton</b>
<b>LDL</b>	<b>Düşük dansiteli lipoprotein</b>
<b>LFA</b>	<b>Lenfosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen</b>
<b>LH</b>	<b>Langerhans hücreleri</b>
<b>MHC</b>	<b>Major histokompatibilite kompleksi</b>
<b>Mn</b>	<b>Mangan</b>
<b>MnCl<sub>2</sub></b>	<b>Mangan klorür</b>
<b>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	<b>Dinitrojen trioksit</b>
<b>NAD</b>	<b>Nikotinamid dinükleotid</b>
<b>NADH</b>	<b>Nikotinamid dehidrogenaz</b>
<b>Ni</b>	<b>Nikel</b>
<b>NOS</b>	<b>Nitrik oksit sentetaz</b>
<b>O<sup>2</sup></b>	<b>Dioksijen</b>
<b>O<sup>2·-</sup></b>	<b>Süperoksit radikali</b>
<b>ONOOH</b>	<b>Oksidan peroksinitrit</b>
<b>OSI</b>	<b>Oksidatif stres indeksi</b>
<b>Pb</b>	<b>Kurşun</b>
<b>PLGSH-Px</b>	<b>Fosfolipid hidroperoksid glutation peroksidaz</b>
<b>PML</b>	<b>Polimorfonükleer lökosit</b>
<b>PSORS</b>	<b>Psoriasisise Yatkınlık</b>

<b>PUVA</b>	<b>Psoralen + UVA</b>
<b>RNS</b>	<b>Reaktif nitrojen türevleri</b>
<b>RO·</b>	<b>Alkoksil radikali</b>
<b>ROO·</b>	<b>Peroksil radikali</b>
<b>ROS</b>	<b>Reaktif oksijen türleri</b>
<b>RS·</b>	<b>Tiol radikali</b>
<b>RSO<sub>2</sub>·</b>	<b>Oksi-sülfür radikali</b>
<b>SOD</b>	<b>Süperoksit dismutaz</b>
<b>TAS</b>	<b>Total antioksidan seviye</b>
<b>TCR</b>	<b>T Hücre Reseptörü</b>
<b>Toc-OH</b>	<b>Tokoferol</b>
<b>TOS</b>	<b>Total oksidan seviye</b>
<b>UVB</b>	<b>Ultraviyole B</b>
<b>VCAM</b>	<b>Vasküler hücre adhesyon molekülü</b>
<b>VEGF</b>	<b>Vasküler endotel hücre büyüme faktörü</b>
<b>VLA</b>	<b>Çok geç antijen</b>
<b>XDH</b>	<b>Ksantin dehidrogenaz</b>
<b>XOD</b>	<b>Ksantin oksidaz</b>
<b>Zn</b>	<b>Çinko</b>

## ÖZET

### **Psoriasis Vulgarisli Hastalarda Oksidatif Stres İndeksi ile Prolidaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması**

**Dr. Hacer ALTIN SÜRÜCÜ**

#### **Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Tezi**

Psoriasis sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen kronik ve tekrarlayıcı karakterde bir hastalıktır. Hastalık; dünya popülasyonunun %1-5'inde görülür, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta izlenir. Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte; psoriasisin T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün ve inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Değişik gözlemlerde T hücrelerinin psoriasisdeki patojenik rolleri kanıtlanmıştır.

Biz bu çalışmada, insanların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen psoriasis olgularında kollajen hasarını, bu güçlü proteinin metabolizmasındaki değişiklikler için biyokimyasal göstergelerden biri olan prolidaz enzim aktivitesini tayin ederek ve ayrıca total oksidatif-antioksidatif durumu belirleyerek oksidatif hasarın mevcut olup olmadığını ortaya koymayı, bunların yanısıra mevcut parametreleri birbirleriyle ve sağlıklı bireylerin değerleriyle karşılaştırarak aralarında korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, benzer yaş ortalamasına sahip 40 psoriasis tanısı almış hasta ve 47 sağlıklı birey dahil edildi. Prolidaz enzim aktivitesini fotometrik bir metod olan Modifiye Chinard Yöntemi ile ve oksidatif stres seviyelerinin belirlenmesi için plazmada total oksidan seviye (TOS) ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi için total antioksidan seviye (TAS) parametrelerini tam otomatik kolorimetrik yöntemle sonuç veren REL<sup>®</sup> Assay ticari kitleriyle çalışıldı. TOS/TAS oranı hesaplanarak oksidatif stres indeksi (OSI) bulundu.

Sonuç olarak psoriasisli olan hastalarda kontrol grubu ile mukayese edildiğinde prolidaz enzim aktivitesinde ve TOS seviyesinde artış, TAS seviyesinde ise azalma olduğu saptandı. OSI değerleri hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgular ışığında psoriasisli olan hastaların şiddetli oksidatif hasara maruz kaldığı ve kollajen turnover ve metabolizmasının da hızlanmış olduğu görüldü. Buna göre bu hastalara asıl tedavinin yanısıra destekleyici tedavi olarak antioksidan vitamin veya suplementlerin verilmesinin hastalığın tedavisine katkı sağlayacağını ve prolidaz enzim aktivitesinin tayininin de hastalığın etyopatogenezinde anlamlı olduğunu, ancak sonuçlarımızın daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, prolidaz, total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi

## ABSTRACT

### Investigation of Prolidase Enzyme Activity and Oxidative Stress Index in Patients with Psoriasis Vulgaris

Dr. Hacer ALTIN SÜRÜCÜ

#### Dermatology Expertise Thesis

Psoriasis is a common chronic and recurrent disease which affects the joints together with the skin. The disease occurs in 1-5% of the world's population, equally in males and females. Pathogenesis of psoriasis is not absolutely known, and it is thought to be an autoimmune and inflammatory disease, which is characterized by keratinocyte proliferation through T cells. In various studies the pathogenic roles of T cells have been proven in psoriasis.

In this study, we aimed to find out collagen damage by determining prolidase enzyme activity which is one of the biochemical parameters for the alterations of its metabolism in patients with psoriasis which affects their life quality negatively, and additionally, to detect total oxidative-antioxidative status to see that whether there is an oxidative damage and also to determine correlations, if there is any, between the present parameters in these patients and compare the results with the values of healthy peoples.

Forty psoriasis patients and 47 healthy person with similar age were included to the study. Prolidase enzyme activity with a photometric Chinard method manually and total oxidative status (TOS) and total antioxidative status (TAS) with a full automatic colorimetric method (REL<sup>®</sup> Assay Diagnostics) were studied. Taking the ratio of TOS to TAS oxidative stress index (OSI) were found.

As a result, a significant increase in prolidase enzyme activity and TOS, a decrease in TAS were detected in patients' group compared to the controls. OSI values were significantly high in patients' group compared to the controls.

In the light of these findings, it is possible to conclude that the patients with psoriasis were exposed to serious oxidative damage and the collagen metabolism were increased. According to this conclusion, we thought that giving antioxidant vitamins or supplements as a supportive treatment may contribute to the main treatment and the detection of prolidase enzyme activity may have an important role in the etiopathogenesis of psoriasis. However, we believe that further controlled studies with larger study population are needed to verify this conclusions.

**Key Words:** Psoriasis, prolidase, total oksidative status, total antioksidative status, oksidative stres index

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, sık rastlanan, deri ile birlikte eklemleri de etkileyebilen kronik ve tekrarlayan karakterde inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına karşın psoriasis, günümüzde halen nedeni bilinmeyen hastalıklar arasındaki yerini korumaktadır. Son yıllardaki kabul edilen görüş; psoriasisin dermis ve epidermiste aktive olan lenfositlere ikincil keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğudur. Ancak henüz kesin mekanizma ve keratinositlerle immün hücreler arasındaki aktivasyon ilişkisinin sırası tam olarak bilinmemektedir. T hücrelerinin psoriasis immünoopatogenezinde önemli rol oynadığına dair günden güne artan bulgular mevcuttur.

Deride sürekli reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi olur. Bu üretim aktive nötrofiller ya da enzim aktivitesi sonucu oluşan radikaller gibi endojen kaynaklı ve prooksidatif uyarı olan UV ışınları gibi eksojen kaynaklı olabilir. ROS oluşumu, antioksidan savunma mekanizması, peroksidatif membran hasarı ve inflamatuvar ya da dejeneratif patolojik süreçler arasında yakın bir ilişki olduğu varsayılmaktadır . Prolidaz kollajen yapısındaki prolinin glisin ile yaptığı peptid bağınyı yıkan tek enzim olmasından dolayı prolidaz aktivitesinin kollajen turnover hızı ile direkt olarak ilişkili olmasını bekleriz .

Psoriasis inflamatuvar bir hastalık olduğundan dolayı lökositlerin artışına bağlı reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyonu artmış bulunmuştur. Psoriasisin şiddeti ile ilişkili olarak antioksidan sistemlerde defekt olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Psoriasis etyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik yapılan tüm bu çalışmaların ışığı altında bizde, oksidan sistem ile antioksidan sistem aktivitelerinin psoriasisli ve sağlam kişilerdeki değerlerini ortaya koyarak oksidatif stresin; ve ekstrasellüler matrixin önemli bir elemanı olan kollajen proteininin metabolizmasını yansıtması bakımından pekçok hastalığın etyopatogenezi ve klinik seyri ile değişikliğe uğraması çok muhtemel gözükmekte olan prolidaz aktivitesinin psoriasis hastalığındaki olası rolünü gösterebilmeyi çalışmamızda hedefledik.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Psoriasis**

#### **2.1.1.Tanım**

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedef beyazı skuamlarla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip, genetik ve immünolojik mekanizmaların etiyojide rol oynadığı düşünölen bir deri hastalığıdır (1-4). Skuamların renginden dolayı, halk arasında “Sedef hastalığı” olarak bilinmektedir (2).

#### **2.1.2.Tarihçe**

Hipokrat (M.Ö. 416-377) ilk olarak psoriasisini tanımlamak amaçlı “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Yunancada "psora" terimi, kaşıntılı deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir(3). Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45), “Autspitz fenomeni” olarak bilinen skuamların kazınması sonucu ortaya çıkan kanamayı da tarif ederek günümüz psoriasisini ilk tarifleyen yazar olmuştur(3,5).

Ferdinand von Hebra (1816–1880) 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve “psoriasis” sözcüğünü bir özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur(1,3,6,7)

#### **2.1.3.Epidemiyoloji**

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır(1). Dünya genelinde insidansı, coğrafik ve çevresel farklılıklardan dolayı değişmektedir(8). Psoriasis prevalansı çeşitli ölkelerde ve ırklarda %0.5–4.6 arasında değişmektedir(7). Yapılan çalışmalarda psoriasis görülme sıklığı; Almanya’da %6.5, İrlanda’da %5.5, İskoçya’da %4.8, Norveç’te %4.8, Kanada’da %4.7, Amerika’da %4.6, Malezya’da %4-5.5, Kuveyt’te %3.1, İsveç’te %2.3, Hırvatistan’da %1.55, Hindistan’da %0.5-1.5, Japonya’da %0.29-1.8 oranında saptanmıştır(9,10). Türkiye’de yapılan bir çalışmada

psoriasis prevalansı %1,3 olarak bildirilmiştir(11). En sık beyaz ırkta görülen psoriasis; Asyalılar, Amerikan zencileri ve Kızılderililerinde çok nadir görülmektedir(3,9).

Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (1,3). Hastalık hayatın herhangi bir döneminde başlayabilir(12). Bununla birlikte hayatın iki döneminde artış yaptığı gözlenmiştir. Birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci artışın başlangıcı ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır (13). Çocuklardaki başlangıç yaşı ortalaması 8,1'dir (3). Erken başlangıçlı tip genellikle ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olup, daha şiddetli seyretmekte ve tedavilere daha dirençli olmaktadır(14).

## **2.1.4.Etiyoloji**

### **2.1.4.1.Genetik Faktörler**

Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı %1–2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran %10–20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır (15).

Psoriasisın monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmesi, ikizlerde aile öyküsünün %50 oranında pozitif olması, hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, ailede psoriasis olanlarda başlangıç yaşının daha erken olması, psoriatik hastaların akrabalarında hastalık insidansının 4 kat fazla olması ve yüzün üzerinde ailede 3 jenerasyon boyunca psoriasis bildirilmesi, hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini gösteren bulgulardır(16).

Psoriasisle ilişkisinin istatistiksel olarak kanıtlandığı en az 9 kromozom lokusu gözlemlenmiştir (tablo-1) (17). Psoriasisın önemli genetik belirleyici faktörü, hastalığın kalıtsallığının %35-50'sinden sorumlu olan ve psoriasisle bağlantılı olduğu neredeyse tüm çalışmalarda yinelenen PSORS 1'dir(18,19). Kromozom 6p21.3 üzerindeki lokusta yer alan PSORS 1 çeşitli proteinleri kodlar. Bu proteinlerin keratinosit hiperproliferasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonunu belirledikleri bildirilmiştir (20,21).

Psoriasis ile ilgili diğer gen lokuslarından bazıları RUNX1 transkripsiyon faktörüne bağlanma kaybına neden olan polimorfizmin tanımlandığı 17q kromozomu üzerinde kopya lokus olan PSORS 2 (22), kromozom 1q üzerinde epidermal farklılaşma kompleksinde bulunan PSORS 4 (23) ve 16q kromozomu üzerinde bulunan ve Crohn hastalığı lokusuyla çakışan PSORS 8'dir (24).

**Tablo-1.** Psöriasisle bağlantılı gen lokusları

Gen lokusu	Kromozon
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q24-q35, 19p13
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21,2p
PSORS5	3q21,4q13
PSORS6	19p13.2
PSORS7	1p35-p34
PSORS8	16q12-q13
PSORS9	4q28-q31

Psoriasis ile HLA tipleri arasındaki ilişki de genetik yatkınlığı desteklemektedir. HLA-B13, HLA-B27, HLA-B39, HLA-Bw57, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4 ve HLA-DR7 gibi klas 1 ve klas 2 antijenleri psoriasis patogenezinde pozitif ilişkili bulunmuştur. HLA-Cw6 alleli psoriasis ile en anlamlı birlikteliği göstermiştir(25-27) Erken başlangıçlı psoriasis hastalarının birinci derece akrabalarında yaklaşık %50 oranında psoriasis olduğu ve hastaların %85'inde HLA-Cw6(+) olduğu, geç başlangıçlı hastaların ise sadece %15'inde HLA-Cw6(+) olduğu bulunmuştur(28,29). Aynı zamanda HLA-Cw6 (+) hastalarda kol, bacak ve gövdede daha geniş plaklar, daha şiddetli hastalık, yüksek sıklıkta Köbner fenomeni, daha sık boğaz enfeksiyonundan sonra kötüleşme ve güneşle daha fazla istenen yanıt gözlenmiştir. Tersine HLA-Cw6 (-) hastalarda distrofik tırnak değişiklikleri ve psoriatik artrit daha sık bulunmuştur(30).

Psöriatik artrit HLA-B27 ile eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve B17 ile guttat psoriasis HLA-Cw6 ile püstüler psoriasis HLA-B17 ve B27 ile daha sık birliktelik gösterir (1).

#### **2.1.4.2.Çevresel faktörler:**

Psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra bir takım dış faktörlerin de önemli rol oynadığı bilinmektedir ve bu dış faktörler çevresel faktörler olarak isimlendirilmektedir(1,2,31).

#### **2.1.4.2.1.Fiziksel Travma (Koebner Fenomeni):**

Travma lezyonsuz deride psoriasis tetikleyen iyi bilinen bir faktördür. Mekanik, fiziksel, allerjik veya başka kaynaklı travmanın psoriasis lezyonu oluşumundaki rolü ilk kez Koebner tarafından tanımlanmış ve “Koebner Fenomeni“ olarak isimlendirilmiştir.

Çok değişik tipte hasarlar psoriasisde Koebner cevabına sebep olabilese de en iyi tanımlananlar çizikler, ısırık, yanık, infeksiyon yerleri, güneş yanığı, tatuaj ve aşı yerleridir. Psoriasisde en sık rastlanan Koebner cevabı ise kaşımaya bağlı olanıdır (32).

İzomorfik cevap olarak da bilinen Koebner fenomeni ya hep ya da hiç fenomeni olarak da değerlendirilebilir. Eğer psoriasis tek bir hasar alanında oluşuyorsa bu bütün vücutta travma sonrası oluşabileceğini destekler. Aktif hasta olan veya alevlenme döneminde olan hastalarda hasardan yaklaşık 7–14 gün sonra kendisini belli eder. Hastaların yaklaşık %25’inde gözlenmektedir (8).

Bazı hastalarda ise travma sonrası lezyon tamamen gerileyebilmektedir. Buna ters Koebner fenomeni adı verilir. Koebner ve ters Koebner aynı anda bulunmaz (33).

#### **2.1.4.2.2. Enfeksiyonlar:**

Enfeksiyonlar, psoriasisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir. Bu mikroorganizmalar; bakteriler (Streptokokus pyogenes, Stafilokokus aureus), mantarlar (Malassezia, Candida albicans) ve virüsler (papilloma virüs, retrovirüs, endojen retrovirüsler)’ dir (34).

**1.Bakteriler:** Psoriasisde Beta hemolitik streptokoklar özellikle Cw6\*0602 aleli taşıyanlarda akut psoriasis tetikleyicilerindedir. Psoriatik deriden izole edilen CD4 ve CD8 hücrelerinin streptokokal antijenlere yanıt verebildiği gösterilmiştir. Bakteriye endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofaj, Langerhans hücreleri, keratinosit aktivasyonu ve etkileşimini tutan karmaşık kaskadı tetikler (35,36).

**2. Mantarlar:** Malassezia gövde, sırt ve saçlı deri gibi sebace glandların zengin olduğu alanlarda lokalize olur. Saçlı deri, psoriasisin en sık etkilendiği alanlardan biridir.

Psoriasisli hastaların oral ketokonazol ile tedavisinin saçlı deri lezyonlarında belirgin azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (37,38).

Kandida psoriasis ile ilişkisi olduğu düşünülen başka bir mantardır. Candida albicans ile kutanöz infeksiyonlarda, psoriasisin deri lezyonlarında alevlenme olduğu bildirilmiştir. Kandida ile tetiklendiği düşünülen psoriasisli hastalara sistemik olarak nistatin verilmiş ve %50 hastada belirgin düzelme saptanmıştır (39).

**3.Virüsler:** Human İmmunodeficiency Virüs tip I (HIV-I) psoriasis tetikleyen önemli bir faktör olup ciddi alevlenmelere sebep olabilir. Hastalarda iki klinik patern görülmektedir. Biri lokalize psoriasis, diğeri ise palmoplantar keratoderma ile birlikte psoriaziform dermatittir. HIV (+) psoriasis hastalarında aktivasyon, en azından kısmen regülatuar CD4(+) T hücre azalması ve sonradan CD8(+) T hücre aktivitesinde artış ile ilgilidir (35). HIV ilişkili psoriasis standart tedavilere daha dirençlidir. Antiretroviral tedaviler ile psoriasisin gerilemesi ilgi çekicidir (34).

HPV (Human Papilloma Virüs): Psoriatik deri örneklerinde %89–90 HPV DNA'ları bulunmuştur (32,35).

#### **2.1.4.2.3.Psikolojik Faktörler:**

Akut stres psoriasisin ortaya çıkması veya alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Psoriasis, hastaların yaklaşık %30 ile %40'ında stres ile kötüleşmektedir. Psoriasis ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır (40).

#### **2.1.4.2.4.Ultraviyole:**

İklimsel özelliklerle psoriasis arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Ultraviyole radyasyon orta ve ciddi psoriasisde kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Gözlemler hastalığın yaz aylarında gerileyip kış aylarında şiddetlendiği yönündedir(41,42). Ekvatorda bulunan ülkelerde psoriasisin daha az belirgin olması doğal ultraviyolenin psoriasis üzerindeki şaşırtıcı olmayan pozitif etkisini göstermektedir. Ancak hastaların az bir kısmında şiddetli güneş ışığı tetikleyici etki gösterebilir. Bu hastalarda yaz aylarında lezyonlarda alevlenmeler görülebilir (43).

#### **2.1.4.2.5.İlaçlar:**

Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerjik blokörler ve bazı ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri psoriasisin alevlenmesine en sık sebep olan ilaçlardır(44). Daha nadir olarak klonidin, potasyum iyodür, olanzapin, amiodaron, digoksin, doksisisiklin, gemfibrozil, simetidin, imiquimod,  $\alpha$ - ve  $\beta$ - interferon, penisilin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlarda psoriasisin tetiklenmesine sebep olabilir (34). Kortikosteroidlerin aniden kesilmesiyle bazı hastalarda püstüler psoriasisin geliştiği veya plak psoriasisin alevlendiği gözlenmiştir (45).

#### **2.1.4.2.6.Endokrin faktörler:**

Generalize püstüler psoriasis gelişiminde hipokalseminin tetikleyici bir faktör olduğu vurgulanmaktadır. Hamilelerde hastalık seyri değişebilmektedir. Hamile psoriasislilerin yaklaşık %50'sinde psoriasisin düzeldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte gebelikte püstüler psoriasis gelişebilir ve bu durum bazen hipokalsemi ile ilişkili olabilir (40).

#### **2.1.4.2.7.Sigara:**

Sigara içmenin psoriasisin ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde etkili olduğuna dair birçok çalışma vardır. En belirgin ilişki palmoplantar püstülozide kurulmuştur. Bu kadar yakın ilişkide olmamasına karşın kontrollere göre psoriatikler iki kat daha fazla sigara içer.(46)

Günde yirmiden fazla sigara içmenin hastalığa yakalanma riskini en az 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (47,48). Sigara içmenin psoriasisin klinik ciddiyetini de arttırdığı tespit edilmiştir (47).

#### **2.1.4.2.8. Alkol:**

Alkol ile psoriasisin çıkışı veya alevlenmesi arasındaki ilişki net değildir. Psoriatiklerin yüksek insidanda karaciğer biyopsisi anormallikleri göstermesi alkol kullanımına dikkat çekmiştir. Alkolik sirozlularda psoriasis sık iken, diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir (46). Alkolün psoriasis üzerine direkt negatif etkisi olmadığı, ancak tedaviye uyumu azaltarak olumsuz bir etki oluşturduğuna inanılmaktadır (3).

#### **2.1.5.Patogenez**

Psoriasisin patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte temel fizyopatolojik olay; epidermal hücre proliferasyonunun artışı ve inflamasyon tablosudur. Normal deride epidermal yenilenme süresi 28 gün iken, psoriasisde yaklaşık sekiz kat kısalmış 3- 4 güne inmiştir. Psoriyatik deride hücre siklusunda G1 fazı oldukça kısalmakta ve normal deride istirahat halindeki G0 ve G2 fazlarındaki hücreler de mitoz olayına katılmaktadırlar. Tüm bunların sonucunda epidermal proliferasyon artmaktadır (1,40). Bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamaların oluşumu şeklinde göstermektedir. Psoriasisde gözlenen eritem papiller dermisdeki vazodilatasyona bağlanmaktadır.

Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) oranındaki anormallik epidermal döngünün artmasına ve farklılaşmanın azalmasına sebep olmaktadır. Normal deride cAMP hücre çoğalmasını inhibe ederken, cGMP hücre çoğalmasını arttırmaktadır. Psoriyatik epidermisde ise cAMP' nin azaldığı, cGMP' nin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca psoriyatik deride adenozin trifosfatı cAMP' ye dönüştüren adenilat siklaz enzim aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır (1).

Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, 1970'li yıllara kadar patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteyken, birçok çalışma sonucunda elde edilen veriler, psoriasisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

T lenfositlerin psoriasis patogenezindeki önemini gösteren en önemli kanıtlar. siklosporinin T hücre aktivitesini inhibe ederek etki etmesi, psoralen + UVA (PUVA) tedavisinin, etkilenmiş alanlarda T lenfositler ve Langerhans hücrelerini azaltması, kemik iliği transplantasyonun, psoriasis transferine ya da düzelmesine yol açabilmesi, T hücre immünotoksini olan Denileukin diftotox'un kullanımıyla psoriyatik plakların silinmesi (49), diğer hastalıkların tedavisi sırasında verilen proinflamatuvar interferonun psoriasisde alevlenmeye yol açması, T hücre kaynaklı sitokinleri (başta TNF- $\alpha$ ) hedefleyen ajanların terapötik etkinliklerinin olmasıdır (50).

Psoriasisde T hücre aktivasyonunun tetiklenmesinin hangi yolla gerçekleştiği belirsizliğini korumakla beraber, T hücrelerinin matür antijen sunan hücreler (APC) ile birleşmesi ve aktivasyonu ile T hücre reseptörü (TCR) ve diğer hücrelerden salınan birçok aksesuar sinyallerin stimülasyonunun sonucunda psoriyatik sürecin başladığı düşünülmektedir. T hücre aktivasyonunu tetikleyen başlangıç etkileşimi APC yüzeyindeki MHC I ve MHC II antijenik peptidlerin tanınması ve antijeni içerisine almasıdır. APC, antijenle karşılaştıktan

sonra aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girer. APC'nin olgunlaşma süreci, naif (CD45RA+) T hücrelerinin uyarılması için gerekli hücre yüzey moleküllerinin APC yüzeyinde oluşmasıdır. Karşıt reseptörler olarak isimlendirilen bu APC hücre yüzey molekülleri; CD80, CD86, CD40, lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-3 (LFA-3) ve intrasellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir (51). Aktive APC'ler daha sonra lenfatikler aracılığıyla lenf nodlarına giderek aktive hale gelmemiş CD4 veya CD8 T hücrelerini karşılayıp aktive ederler. Aktifleşmiş T hücreleri proliferer olur ve T hücrenin proliferasyonu ve hayatta kalmasından sorumlu olan CD2, CD 28, interlökin-2 (IL) ve interlökin-2 reseptör (IL-2R) ekspresyonuna neden olur (52).

Aktive T hücreleri, IL-12 ve IFN- $\gamma$  sitokinleri etkisinde farklılaşır; CD4 T hücreleri T helper 1 (Th 1) ve CD8 de T sitotoksik 1 (Tc 1) fenotipine dönüşür. Aktive T hücreleri, T hücrelerinin endotelyuma bağlanmasına izin veren bir adhezyon molekülü olan "kutanöz lenfosit ilişkili antijen" (CLA) diye anılan bir yeni yüzey proteini meydana getirirler. CLA, dermisteki endotel hücre yüzeyinde bulunan adhezyon moleküllerine (E-selektin ve P-selektin) bağlanmayı sağlar (53). Bu bağlanma bir taraftan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ve çok geç antijen (VLA)-4 eksprese etmelerine, diğer taraftan da endotel hücrelerini uyararak ICAM ve VCAM eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır (52)

Post-kapiller venüllerden deriye göç ettikten sonra, Th 1 (CD4+) lenfositleri, dermis içerisindeki dendritik hücrelerle ve Tc1 (CD8+) lenfositleri de epidermis içerisindeki Langerhans hücreleriyle karşılaşır ve sonrasında TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  gibi sitokinler açığa çıkarır. Diğer sitokinler (IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ ) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF- $\alpha$  üretimini daha fazla artırır. T hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  salınımı keratinositlerin, epidermis içerisine nötrofil toplanması için ana kemotaktik sinyal olan, IL-8 üretimini tetikler (52). TNF- $\alpha$  aynı zamanda keratinositlerden "vasküler endotel hücre büyüme faktörü" (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (30). Sonuç olarak keratinositlerde artmış çoğalma gözlenir ve psoriatik lezyonlarda inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin salınımı ile seyreden bir döngü ortaya çıkar. Gerçekleşen bu olayların sonucunda keratinositlerin artmış çoğalması, epidermal retelerin uzaması, granüler tabaka kaybı ve endotelial hiperplazi gözlenir (51,54).



### 2.1.5.1.Psoriasis Etyopatogenezinde Etkili Olan Hücreler:

**a.Keratinositler:** Normal deride proliferen olan keratinositlerin proliferen olmayan keratinositlere oranı yaklaşık %60 iken psoriasisde bu oran %100'e kadar yükselmektedir (55). T hücre subgruplarından salgılanan büyüme faktörlerine karşı keratinosit hiperreaktivitesinin oluştuğu düşünölmektedir (56). TNF- $\alpha$ 'nın keratinositlerdeki tip 1 vazoaktif intestinal peptid reseptör mRNA'sını artırdığı bulunmuştur. Vazoaktif intestinal peptid keratinosit proliferasyonunu geliştirir ve IL-6, IL-8 ve RANTES (regulated upon expression, normal to T cell expressed and secreted) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini stimüle eder (57). Bu sitokinler direkt olarak keratinosit proliferasyonunu stimüle edebilirler. TNF- $\alpha$  ayrıca hücreleri apoptosisten koruyan bir serin proteinaz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü tip 2'yi artırarak Psöriatik deri keratinositlerini, normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza karşı dirençli kılar (58). Apoptosisin bu veya farklı mekanizmalarla önlenmesi keratinositlerin ömrünün uzamasına ve sonuçta epidermis kalınlaşmasına yol açar.

Epidermal proliferasyon ve kutanöz enflamasyonun lezyonlu deriyle sınırlı kalmadığını, tutulum göstermeyen deri alanlarında da oluştuğu yapılan çalışmalarda kanıtlamıştır (59). Uyarılmış keratinositler IL-1- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ 'nın sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve lenfositlerin dokuya göçüne yol açarak inflamatuvar olayları başlatabilir (60).

**b.Granülositler:** Histolojik olarak perivasküler nötrofil birikiminin olduğu erken dönem çalışmalarda Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonra bu nötrofil birikiminin mikroskobik olarak tespit edilen Munro olarak adlandırılan mikroabselele neden olduğu gösterilmiştir. Nötrofiller genelde psöriatik lezyonların üst epidermis kısmında görülürler ve gelişmekte olan lezyonlarda ortaya çıkarlar. Nötrofiller insan lökosit elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunabilir (61).

**c. Dendritik Hücreler:** Dendritik hücreler (DH) immün aktivasyon sürecini başlatma yeteneğine sahip çok özel hücrelerdir. DH'ler psöriatik lezyonlarda sayıca artmıştır ve yaklaşık T hücrelerine yakın miktarda hücre grubu oluşturmaktadırlar (62). DH'ler profesyonel APC (Antijen Sunan Hücre)'ler olup dokuda antijeni alıp lenf nodlarına drene olurlar ve T hücrelerini aktive ederek spesifik T hücre yanıtının oluşmasını sağlarlar. Psöriatik lezyonlardaki T hücreleri dendritik hücreler ile sürekli iletişim halindedirler. Psöriatik lezyonlarda olgunlaşmış durumda, çok sayıda dendritik hücre alt birimi tanımlanmıştır(63).

**Langerhans Hücreleri (LH):** Langerhans hücreleri olgunlaşmamış dendritik hücreler olarak da bilinir. Bu hücreler lezyon oluşumu boyunca olgunlaşarak epidermisi terk ederler. İlginç olarak, psoriatik olmayan epidermiste inflamatuvar sitokinlere cevap olarak Langerhans hücrelerinin göçü belirgin olarak bozulmuştur (63).

**Dermal Dendritik Hücreler:** Myeloid immatür dendritik hücrelere benzeyen başka bir tip olgunlaşmamış dendritik hücreler olarak bilinir. DH'ler psoriasisli deride özellikle dermal komponentte artmış olup, çoğu matür ve aktive fenotipte CD 80-83-86 ekspresyonu gösterir (63). Dermal DH'ler psoriasisde tutulmamış deride de aktivedir

**İnflamatuvar Dendritik Epidermal Hücreler (IDEH):** Monosit kaynaklı olgunlaşmamış dendritik hücreler olduğu düşünülür. Aktif psoriasis lezyonlarının epidermis bölümünde anlamlı olarak sayıca arttıkları görülür (63).

**Plazmasitoid Dendritik Hücreler:** Bu hücreler antijenleri T hücrelerine sunan yetersiz hücrelerdir. Aktivasyon ile yüksek seviyelerde interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) üreten plazmasitoid DH'lerin, psoriatik lezyonların başlatılması aşamasında önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. Normal deride bulunmazlar, hem tutulmuş hem de tutulmamış psoriatik deride anlamlı olarak artarlar ve sadece tutulmuş deride aktive olurlar (63).

**d. Mast Hücreleri ve Makrofajlar:** Bu hücreler başlangıç ve gelişmekte olan psoriasis lezyonlarında önemlidir. Yapılan çalışmalar makrofajların en azından TNF- $\alpha$  üretimi yoluyla psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (63).

**e. T hücreleri:** Psoriasis hastalarının lezyonsuz bölgelerinden alınan deri greftlerinin, şiddetli kombine immün yetmezlikli model farelerine yerleştirildiği deneyler, T hücrelerinin, psoriasisdeki rolünü göstermiştir (64). Psoriasis lezyonlarındaki esas aktive hücreler tip I helper T hücreler (TH1) (CD4+) ve tip I sitotoksik T hücreler (Tc1) (CD8+)’ dir. Yapılan çalışmalarda CD4+ ve CD8+ lenfositlerin IL2R ve HLA-DR molekülleri gibi persistan aktivasyon markerları eksprese ettikleri gösterilmiştir. Bu hücrelerin IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinleri üretebilme yetenekleri vardır ve efektör hücrelerdir. Ancak; IL-23 tarafından stimüle edilip, IL-17 üretimi ile karakterize olan CD4+ T hücrelerinin yeni tanımlanmış bir alt birimi olan Th 17'nin, psoriasisdeki ve diğer otoinflamatuvar olaylardaki kronik inflamasyon oluşumunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (65). Psoriasis lezyonundaki epidermal T hücreleri başlıca CD8 (+) T hücreleridir. Dermal T hücreleri ise CD4 (+) ve CD8 (+) hücrelerden oluşur. Dermal T hücrelerinin çoğunluğunu periferik kandaki gibi CD4 (+) hücreler oluşturmaktadır. En son bulgular Th 17 hücrelerinin TGF- $\beta$ 1

ve IL-6 bağımlı şekilde aktifleşmemiş T hücre prekürsörlerinden geliştiğini ortaya koymuştur (63). Etanercept gibi immünmodülatör ilaçların Th 17 üzerinde erken inhibisyon yapmaları hastalığın rezolüsyonuna yol açmaktadır (66,67).

**Düzenleyici T Hücreleri:** En iyi tanımlanmış düzenleyici T hücreleri hücre yüzeyinde IL-2 için reseptör olan CD4+CD25+ alt birimidir. Psoriatik lezyonlarda, düzenleyici T hücrelerinin sayılarının arttığı ancak yardımcı T hücrelerini yeterli olarak baskılayamadıkları ve kontrolsüz T hücre aktivasyonunda önemli rollerinin olabileceği düşünülmektedir (63).

**Natürel killer (NK) T hücreleri:** CD 1d molekülüyle sunulan glikolipid antijenin tanınması ile aktive olan NK T hücreler CD3 (+) T hücreleridir. NK T hücreleri en önemli IFN- $\gamma$  üreticileri olup doğal immünite ile kazanılmış immünite arasında köprü görevi görür. Bu hücreler psoriatik plaklarda, lezyon dışı ve normal insan derisine oranla daha fazla sayıda bulunur (68,69).

### 2.1.6.Histopatoloji

Psoriasisde gözlenen tipik histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlenir. Plak tip psoriasis histopatolojisi lezyonun dönemine ve tipine göre değişiklikler gösterir. Görülen en erken değişiklik ilk 24 saat içinde dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstravazasyonudur. Bunları takiben, epidermisin alt hücre katmanlarında fokal spongiöz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Nötrofiller epidermiste bir araya gelerek Kogoj'un spongiiform mikropüstülleri şeklinde gözlenir. Psoriasisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir (1,3 ).

İleri evre lezyonlarda ise, belirgin epidermal hiperplazi ile birlikte epidermal rete köprülerinde düzenli uzama, rete köprülerinin uçlarında genişleme, alt bölümlerinde kalınlaşma ve yer yer komşu retelerde birleşme görülür. Papillomatöz nedeni ile suprapapiller epidermiste incelmeye belirgindir. İnterkorneal nötrofil koleksiyonları (Munro mikroabseleri) sık, spinal tabakadaki benzer koleksiyonlar (Kogoj' un spongiiform püstülleri) daha seyrek görülür. Belirgin hiperkeratoz, yer yer ortokeratoz ve horizontal olarak yaygın fakat vertikal olarak aralıklı parakeratoz alanları vardır. Parakeratoz alanlarında hipogranüloz belirgindir (3,70,71).

Eruptif guttat psoriasis özellikle sadece birkaç günlük olduğunda kronik plak psoriasisden şu farklar ile ayrılır: Epidermal hiperplazi daha az belirgindir ve rete çıkıntıları

normalden genellikle daha uzundur. Dermal papilla tepelerinin üstünde spongiozis görülebilir. Granüler tabakanın fokal kaybı vardır. Papillanın uçlarından serum epidermise geçer ve nötrofiller birikir. Bu hücreler bazal membrandan geçerek bazen suprapapiller bölgelerde birikerek subkorneal püstüller yapar. Suprapapiller bölgenin üst kısımlarında damar dışına çıkmış eritrositler bulunabilir. Püstüler ve guttat psoriasisde inflamatuvar bulgular daha belirgindir (3).

Mukozal lezyonlarda daha az epidermal hiperplazi ve skuam görülür ancak spongioz daha baskındır. Saçlı deri lezyonlarında ise yoğun epidermal hiperplaziye bağlı belirgin plak formasyonu görülür (71).

### **2.1.7.Klinik**

Psoriasis lezyonlarının dört belirgin özelliği vardır;

- 1– Lezyonlar keskin sınırlı kabarık ve simetriktir.
- 2– Yüzeyinde sedefi skuamalar vardır.
- 3–Skuamın altında deri parlak homojen eriteme görünümündedir.
- 4– Skuam kaldırıldığında altında travmatize dilate kapiller görülür (Auspitz işareti).

Lezyonlar iğne ucu büyüklüğünde papüllerden geniş vücut yüzeylerini kaplayan plaklara değişen boyutlardadır. Psoriasis simetrik olma eğilimindedir (2,3,72).

#### **2.1.7.1.Psoriasisin Klinik Tipleri**

##### **a.Psoriasis Vulgaris (Kronik plak tip psoriasis)**

Psoriasisin en sık görülen formu olup; hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Ekstremitte ekstensörlerine özellikle de diz ve dirseklere, skalpe, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olabilen, genital tutulumun görülebildiği, eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefibeyaz veya gümüş rengi skuamalarla kaplı plaklarla karakterizedir (3). Nokta büyüklüğündeki lezyonlar (1-2 mm) “psoriasis punktata”; damla seklinde olanlar (3-10 mm) “psoriasis guttata”; madeni para büyüklüğünde olanlar (1-3 cm) “psoriasis numularis”, el ayası büyüklüğünde olanlar (3-10 cm) “plak psoriasis”; el ayasından daha büyük olanlar “placard psoriasis” adını alırlar (2).

Ayrı ayrı duran küçük lezyonlar birleşerek harita benzeri bir görünüm oluşturursa “psoriasis geographica” , lateral ilerleyen ve komşu plaklarla birleşen lezyonlar sirsine

görünüm alırsa “psoriasis gyrata”, lezyonun ortası iyileşir ve halka benzeri bir görünüm oluşturursa “annular psoriasis” adını alır (3).

Rupoid psoriasis; deniz salyangozu benzeri koni şeklinde lezyonlar için, elefantın psoriasis; boyunda, sırtta ve ekstremitelerde lokalize, çok dirençli, kalın, geniş skuamli lezyonlar için, ostraseöz psoriasis ise istiridye kabuğu benzeri, konkav yüzeyle halka şeklinde lezyonlar için kullanılan terimlerdir (70).

#### **b.Eruptif (Guttat) Psoriasis**

Özellikle çocuklarda sık görülen bir psoriasis tipidir. Tipik olarak bu form gövdenin üst kısmında ve proksimal ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çapında küçük lezyonlar seklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Streptokokal boğaz enfeksiyonu guttat psoriasisın başlamasından veya alevlenmesinden sorumludur (63).

#### **c.Invers Psoriasis**

Psoriasis inversa’da psoriasis lezyonları, axilla, genitokrural bölge, boyun gibi fleksural alanlarda görülür. Lezyonlar parlak, keskin sınırlı eritemli plak şeklinde kendini gösterir. Skuam genellikle minimal veya yoktur (63).

#### **d.Eritrodermik Psoriasis**

Psoriasisın hemen hemen tüm vücut yüzeyinin tutulduğu yaygın bir formudur. Kronik plak tip psoriasis göre eritem daha belirgindir, kalın yapışık, beyaz skuam yerine yüzeysel skuamlar mevcuttur. Eritrodermi ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasis üzerinde, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak da gelişebilir. Lenf nodlarında büyüme, ateş ve halsizlik olabilir. Vazodilatasyon nedeniyle hipotermi, sıvı-elektrolit kaybı ve deskuamasyon nedeniyle protein kaybı, koruyucu deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla sepsis, kardiyak yetmezlik, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Generalize püstüler psoriasis eritrodermiye dönebilir ve bu formda ateş, halsizlik, sık tekrarlar ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur (63).

#### **e. Püstüler Psoriasis**

**Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch):** Eritemli zeminde nonfoliküler püstüller, yüksek ateş ve periyodik ataklarla seyreden psoriasisın kendine özgü akut bir varyantıdır. Eritemli zeminde minik püstüller şeklinde başlayan lezyonlar birleşerek püstül gölcüklerini oluşturur. Püstüller tüm gövdeye, el ve ayaklara, hatta tırnaklara kadar yayılmıştır. Püstüllerin etrafındaki eritem yayılabilir ve eritrodermiyle sonuçlanabilir (63).

Psoriasisın bu formunda lezyonların ortaya çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositöz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür (73).

**Annüler Püstüler Psoriasis:** Püstüler psoriasisın nadir varyantı olup; püstüler psoriasis başlangıcındaki lezyonların, dağılma ve halka oluşturmak üzere genişlemesi sonucu ya da generalize püstüler psoriasis sürecinde lezyonlar görülebilir (63).

**Lokalize Püstüler Psoriasis:** Barber'in püstüllü psoriasisı ve akrodermatitis continua olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Barber'in lokalize püstüler psoriasisı özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli ve steril püstüller ile seyreden kronik inatçı bir tablodur. Genellikle palmoplantar lezyonların dışında klasik bir psoriasis vulgaris lezyonu bulunur. Akrodermatitis continua, genellikle el ve ayak parmaklarının distal falanklarından başlayan steril püstüllü bir tablodur. Başlangıç genellikle bir travmanın ardından parmak ucundan tek taraflı olup çok yavaş bir yayılma görülebilir. Seyrek olarak dirseğe kadar yayılabilir (74).

#### **f. Psoriatik Artrit**

Artropati, psoriasisın tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriasisli hastaların %5-30'unda gözlenir (75).Yüzde 10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Psoriatik artrit önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişikliklerin bulunmasıdır. Ortak klinik özellikleri dolayısıyla psoriatik artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıklarının seyriinde görülen artrit HLA-B27 ile ilişkili spondiloartropatiler grubunda sınıflanır. Moll ve Wright (76) tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür

**1-Asimetrik oligoartrit:** En sık görülen bu klinik tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu ayak bas parmağında veya diğer parmaklardan birinde daktilit bulunur.

**2-Simetrik poliartrit:** Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit şeklindeki tablodur.

**3-Distal interfalangial (DİF) eklem tutulumu:** Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tipte birlikte görülür.

**4-Spinal tutulum:** Psoriasisli olguların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise, klinik olarak ankilozan spondilitden ayırt edilemeyen spondilit de eşlik edebilmektedir.

**5-Arthritis mutilans:** Klinik olarak, eroziv artrit, deformite, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falanksların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir (76).

#### **g. Seboreik Psoriasis**

Lezyonlar özellikle saçlı deri, nazolabial kıvrım, kaşlar, alın, intertriginöz alanlar ve gövde ön yüze lokalize yağlı skuamli eriteme plaklarla kendini gösterir. Pitrosporomun etiyolojik rolü ispatlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar faydalı olabilir. Eğer başka lezyon yoksa seboreik dermatitten ayrımı zor olabilir (63).

#### **h. Lineer ve Zonal Psoriasis**

Nadir bir formdur. Ekstremitelerde psoriasis lezyonları lineer yerleşim gösterebilir veya gövdede dermatoma sınırlı lezyon bulunabilir. Altta yatan bir nevusun psoriasisye yatkın kişilerde psoriatik süreci tetiklediği düşünülmektedir (72).

#### **i. Napkin Psoriasis**

Bez bölgesinde üç altı aylar arasındaki bebeklerde eritemli bir alan olarak başlar, birkaç gün sonra gövdede, bacakları da içerebilen, kırmızı küçük papüllerle kendini gösterir. Tedaviye iyi cevap verir ve bir yaşından sonra kaybolur (63).

#### **j.Psoriasisde Mukozal Lezyonlar**

Psoriasisde mukozal tutulum çok nadirdir. Eritrodermik formda dudaklarda skuam görülebilir. Generalize püstüler psoriasisde hastaların az bir kısmında oral tutulum olabilir(72).

#### **k. Psoriasisde Oküler Lezyonlar**

Psoriasis lezyonları göz ve göz çevresinde yerleştiği zaman blefarit, konjunktivit, keratit ve deri lezyonlarıyla paralel olarak kserosis ve simblefaron görülebilir (2).

#### **l. Psoriasisde Tırnak Değişiklikleri**

Psoriasisde tırnak değişiklikleri sıktır ve %40 oranında hastalarda görülebilir. Tırnak plağındaki minör defektlerden ciddi tırnak distrofilerine ve tırnak kaybına kadar pek çok değişik şekilde lezyonlar görülebilir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir.

Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur. Proksimal tırnak kıvrımının dorsal yüzündeki defektif keratinizasyona bağlıdır. Tırnak matriksindeki diğer değişiklikler sonucunda lökonoşi, tırnak parçalanması, lunulada kırmızı noktaları da içeren tırnak tabakasının deformitesi görülebilir. Yağ lekesi olarak adlandırılan sarımsı maküler psoriasis için hemen hemen spesifiktir. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onkolizis (tırnak tabakasının tırnak yatağından ayrılması) beyazımsı opak alanlar şeklinde görülür. Subungual hiperkeratoz; tırnak yatağındaki psoriasisde sekonder aşırı keratin üretimi sonucu oluşur (63).

Püstüller psoriasisde tırnak değişiklikleri tırnak yatağında ve matriksindeki subungual püstüller şeklindedir. Eğer tırnağın büyük bir kısmı bu durumdan etkilenirse tırnağın kaybına ve matriksde hasar sonucu anonişiye sebep olabilir. Tırnak değişiklikleri artritli hastalarda daha sıklıkla görülür (3).

#### **2.1.8.Laboratuvar Bulguları**

Psoriasisde laboratuvar anomalileri genellikle spesifik değildir. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermi haricinde genellikle normaldir. Psoriasisli hastaların %50'sinin üzerinde serum ürik asit düzeyleri yükselir ve hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir. Artmış serum ürik asit düzeyi tedavi sonrasında genellikle düzelir (2).

Ciddi psoriasis vulgarisde, generalize püstüler psoriasisde ve eritrodermide negatif nitrojen dengesi oluşabilir, serum albümin seviyesinde düşüklük saptanabilir. C-reaktif protein,  $\alpha$ 2 makroglobülin, sedimentasyon hızı hastalık aktivitesine ve vücut tutulum yüzeyine bağlı olarak artabilir (3).

#### **2.1.9.Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Psoriasis tanısında, detaylı sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme yararlanılacak yöntemlerdir.

**Mum Lekesi Fenomeni;**Psoriasisde özgü bir fenomendir. Psoriatik lezyon bir bistüri ile kazanacak olursa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazanması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek mum lekesi fenomeni adını alır. Parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur.

**Son Zar Fenomeni;** Psoriasis plağında skuamların kaldırılmasından sonra kazıma işlemine devam edilecek olursa lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu



epiderminin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur.

**Auspitz Fenomeni;** Psoriasisdeki skuamli plaklar kazınmaya devam edilirse skuamların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar daha sonra küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür. Bu kanama odakları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır. Psoriasis için spesifik bir özelliktir ve diagnostik değere sahiptir.

**Woronoff Halkası;** İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde milimetreler ile ölçülebilen eritemsiz hipopigmente bir zon belirir ve Woronoff halkası olarak bilinmektedir (1,3,40,70,82).

Psoriasisde eruptif, püstüler veya eritematöz fazlara değişim gibi hastalık aktivitesinin değişmesi ve diğer hastalıklar ile birlikte bulunması durumlarında tanıda zorluklar ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır.

Kronik plak tip psoriasisin ayırıcı tanısında; Liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, hipertrofik liken planus, numuler ekzema, plak evre mikozis fungoides, tinea korporis, eruptif, guttat, punktat psoriasisin ayırıcı tanısında; pitriazis rozea, guttat parapsoriasis, numuler dermatit, seboreik dermatit, pitriazis likenoides kronika, sifiliz II. devir papülleri, dissemine DLE, pemfigus foliaceus, subakut kutanöz lupus eritematozus, eritrodermik psoriasisin ayırıcı tanısında; ilaca bağlı eritrodermiler, pitriazis rozea, mikozis fungoides/Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris, norveç uyuzu, invers psoriasisin ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, Darier hastalığı; kandidiazis, bakteriyel intertrigo palmoplantar psoriasisin ayırıcı tanısında; mikozis fungoides, sifiliz II. devir papülleri, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, kümülâtif irritasyon dermatiti, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus saçlı deri psoriasisin ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, tinea kapitis süperfisiyalis, pitriazis rubra pilaris, pemfigus foliaceus, yüze lokalize psoriasis ayırıcı tanısında seboreik dermatit, DLE, pemfigus foliaceus, pemfigus eritematozus, genital bölgeye lokalize psoriasisin ayırıcı tanısında; Reiter hastalığı, liken planus, seboreik dermatit, intertrigo, tinea inguinalis, Bowen hastalığı, lokalize palmoplantar püstüler psoriasisin ayırıcı tanısında püstüler bakterid, id reaksiyonu, dizhidrotik egzama, tinea pedis, kontakt dermatit, el-ayak-ağız hastalığı, akrodermatitis kontinua'nın ayırıcı tanısında; bakteriyel, viral, kandidal, sifilitik paronişi, Reiter hastalığı, generalize püstüler psoriasisin ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erupsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, akut generalize ekzentamatöz püstülozis, pemfigus foliaceus, tırnak psoriasisin ayırıcı tanısında; tinea unguium, hasara

ikincil gelişen diskeratoz (travma, dermatit vb.),psoriatik artropatinin ayırıcı tanısında ise; romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut akla gelmelidir (4,77).

### **2.1.10.Tedavi**

Psoriasisde tam iyileşmenin olmaması ve nüks etmesi, tetikleyici faktörlerin önlenmesini gerekli kılmakta ve koruyucu önlemlerin önemini arttırmaktadır. Bu nedenle hastaların travma, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.

Psoriasis tedavi edilirken hastanın yaşı, cinsiyeti; hastalığın klinik formu, yaygınlığı, şiddeti; daha önce kullanılan tedavi yöntemleri; tedavinin hasta tarafından ulaşılabilir olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Psoriasis tedavisinin amaçları, hastalığı başlangıçta hızlı bir şekilde kontrol altına almak, hastalık tarafından tutulan vücut yüzey alanını azaltmak, plak lezyonları azaltmak, uzun süreli remisyon elde etmek ve bu remisyonu sürdürmek, yan etkileri en aza indirmek ve hastanın yaşam kalitesini artırmak olmalıdır (78).

#### **2.1.10.1.Topikal Tedavi:**

Genel olarak topikal tedaviler hafif veya orta şiddetli lokalize psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir. Şiddetli psoriasis ve özel psoriasis tipleri sistemik tedavi gerektirir. Şiddetli olmayan plak psoriasis olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriasis tedavisinde önemlidir (79).

Topikal tedaviler arasında kortikosteroidler, antralin, vitamin D analogları, tazaroten, salisilik asit ve diğer keratolitikler, nemlendiriciler, topikal antimetabolitler, topikal makrolid immüsupresörler ve topikal antimikrobiyaller yer alır (80).

#### **a. Topikal Kortikosteroidler:**

Etkili, güvenli, kullanımı kolay, diğer birçok tedaviye göre daha ucuz olduklarından en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. İnflamatuvar, proliferatif ve immünolojik cevapları baskılayan gen transkripsiyonu üzerindeki etkileri nedeniyle psoriasisde kullanılmaktadırlar. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında kasıntı ön plandaysa özellikle tercih edilmelidirler (81,82). Vazokonstrüksiyon geliştirme güçlerine göre zayıf, orta, güçlü ve çok güçlü olarak 4 gruba ayrılırlar. Psoriasisde genellikle güçlü ve çok güçlü olanlar tercih edilir. Optimal iyileşme genellikle 2 hafta sonra gerçekleşir. Krem, losyon, solüsyon,

nemlendirici krem, sprey, jel, merhem ve köpük değişik güçte formülasyonları klinisyene pek çok kullanım seçeneği sağlamaktadır. Merhem formu etkinliği en yüksek olan şeklidir. Plastik veya hidrokolloid altında oklüzyon şeklinde uygulanırsa etkinliği daha da belirginleşir. Günde bir kez veya günde iki kez kullanım şekillerinin etkinlikleri benzer bulunmuştur (83).

Kullanım sıklığı, süresi, yeri, oklüzyon şeklinde uygulanması, ilacın gücü ve miktarına bağlı olarak lokal ve sistemik yan etkiler görülebilir. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiteradrenal aksda baskılanma, iyatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Çok güçlü kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının generalize püstüler psoriasis indükleyebildiği bildirilmiştir (84,85). Lokal yan etkiler; epidermal atrofi, dermal atrofi (özellikle fleksural alanlarda strialar), telenjektaziler, akneiform erüpsiyonlar, perioral dermatittir.

Topikal antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyonları oldukça etkili olmuş ve kullanılan kortikosteroid miktarının ve buna bağlı yan etkilerin azalmasını sağlamıştır (83). Kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme süresini kısalttığı gibi remisyon süresini de kısalttığı tespit edilmiştir. UVB ile kombinasyonlarında etkinlikte değişiklik olmamış, ancak remisyon süresini kısaltmıştır. Asitretin ile kombinasyonda ise başarılı sonuçlar bildirilmiştir.(86).

Kontrendikasyonları; bakteriyel, viral veya mikotik infeksiyonlar, deride atrofi varlığı, kortikosteroidlerin sebep olduğu alerjik kontakt dermatit varlığı, gebelik veya laktasyondur.

#### **b. Antralin (1.8-dihydroxyanthrone; cignolin, dithranol):**

Okside olarak serbest radikal bileşiklerinin oluşmasına sebep olur. Antipsoriatik antimitotik etkisinin bu radikallerin deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe etmesi ile oluştuğu düşünülmekle beraber kesin olarak etki mekanizması bilinmemektedir (81). Son yıllarda inflamatuvar infiltrat hücreleri üzerinden de güçlü antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Nötrofil ve monosit inhibisyonu yapmaktadır. Interlökin-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır (3,83).

Sıklıkla kronik plak tip psoriasisde kullanılmaktadır. Guttat psoriasis tedavisinde de etkili bulunmuştur. Otooksidasyonu engellemek için preparata %1-2 salisilik asit eklenmelidir (81). İrritasyon yan etkisi sebebiyle yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır; yine stabil olmayan, eritrodermik ve püstüler psoriasisde de kullanılmamalıdır (81,83).

İngram metodunda UVB, katran ve antralin birlikte kullanılır. UVB ve katran banyosu ile %0,1'den başlayan düşük konsantrasyonlu antralinin 24 saat uygulamasının kombine edildiği İngram metodu çok başarılı bir rejim olmasına rağmen kullanımının zorluğu sebebi ile günümüzde tercih edilmemektedir. Benzer sebeplerden dolayı PUVA ile kombinasyonu da tercih edilmemektedir (86).

Yan etkiler; uygulandığı alanda lokal iritan reaksiyonuna ve kahverengi renk değişikliğine sebep olabilir. Oksidasyon ürünleri sonucu oluşan renk değişikliği stratum korneumun üst kısmında lokalize olduğundan antralin uygulanmasının kesilmesinden kısa bir süre sonra renk normale döner (3).

### **c. Vitamin D Analogları:**

Vitamin D reseptörü aracılığı ile epidermal keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşması ile plak lezyonlardaki Th1 sitokin profilini Th2 sitokin profiline çevirmesi etki mekanizmasını oluşturur. Buna ek olarak immün modülatör etkileri de vardır ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp monosit fonksiyonlarını azalttığı tespit edilmiştir.

Kalsipotriol ve diğer vitamin D3 analoglarının topikal formülasyonu plak tip psoriasisde oldukça yaygın bir şekilde reçete edilmektedir. Son zamanlarda en çok kullanılan ajan olan topikal kalsipotriol merhem, %0,1'lik betametazon valerat merhem ile aynı, kısa süreli antralin tedavisinden ise daha etkili bulunmuştur. Kalsipotriol merhem çocuklarda da efektif ve güvenli bir tedavi biçimidir (70).

Kalsipotriol merhemini sabah, halobetazol merhem gibi potent bir kortikosteroidin akşam kullanımı ile oluşturulan tedavi kombinasyonu iki haftalık sürede bu iki ilacın ayrı ayrı günde iki kez kullanımından daha etkili bulunmuştur. Bu fikirden yola çıkarak oluşturulan kalsipotriol, betametazon dipropionat kombinasyonlu preparatlar bugün psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (70).

Kalsipotriol kolay inaktive olabilen bir ajandır. Salisilik asitli keratolitikler ile aynı anda kombine edilmemelidir. Kalsipotriol merhem, PUVA ve UVB tedavileri ile kombine olarak kullanılabilir. Ancak UVA kalsipotriolün inaktive olmasına sebep olduğu ve kalsipotriol UVB' nin absorpsiyonunu azalttığı için fototerapi seansları süresince kullanımları önerilmemektedir. UV tedavisi sonrasında veya tedaviden en az 2 saat önce uygulanmalıdır (81).

Hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır. En önemli yan etkisi %20 oranında ortaya çıkan iritan kontakt dermatittir (81,83,87).

#### **d. Katran:**

Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. Antimitotik etkisi olduğu da düşünülmektedir ancak ispatlanmamıştır (2,70). Eskiden sık kullanılmaktayken, hoş olmayan kokusu ve leke yapma özelliklerinden dolayı günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır En sık olarak kullanılan maden kömürü katranı ile ardıç ağacı katranıdır.(2,3). Çok iritan bir madde değildir ve yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir, ancak yine de püstüler ve stabil olmayan psoriasisde kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkisi follikülitir.

Plak ve guttat psoriasisde UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu rejimle başarı oranları %80'lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir. Şampuanların içinde %5–20'lik konsantrasyonlarda saçlı deri psoriasisinde kullanılmaktadır. Katran UVA ile fotosensitizasyona sebep olduğu için kombine edilmez. Antralin ile kombinasyonun etkinliği tek başına antraline üstün bulunmamıştır (82,86,87).

#### **e. Tazaroten:**

Ülkemizde bulunmayan tazaroten sentetik retinoittir. Transglutaminaz ve keratin 16 ekspresyonunu azaltarak epidermal proliferasyonu azaltır (40). Kronik plak tip psoriasisde %0,05 ve %1'lik krem ve jel formu etkili bulunmuştur (70).

Özellikle plak kalınlığını ve deskuamasyonu azaltırken, eritem üzerine etkisi daha azdır. Tazarotenle tedavi edilebilecek maksimum vücut yüzey alanı %10-20'dir ve bir yıla kadar kullanımları güvenli kabul edilmektedir (70). Esas dezavantajı uygulandığı alanda oluşturduğu lokal irritasyondur. Kortikosteroid kombinasyonları, etkinliği artırmanın yanında tazarotenin irritasyon yan etkisini, tazaroten de kortikosteroidin atrofi yan etkisini azaltır (81).

Fototerapi ile kombine edilerek kullanılabilir. Yüz, kıvrım yerleri ve stabil olmayan psoriasisde ek olarak hamilelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (87).

#### **f. Topikal Makrolid İmmüsupresörler:**

Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sonrasındaki sitokin yapımlarını bloke ederler. Buna karşın kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar. Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus gibi sistemik kullanımda psoriasisde etkili olan örnekleri son yıllarda topikal olarak tedavide denenmektedirler. Siklosporinin topikal

formu moleküler yapısı penetrasyona izin vermediği için başarısız olmuştur (81). Yüzde 0.1'lik takrolimus ile kıvrım yerleri ve yüz için etkili ve topikal kortikosteroidlere göre daha güvenli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Takrolimus ile salisilik asit kombinasyonunun takrolimusun penetrasyonunu artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (88,89). Pimekrolimus ise intertriginoz bölge ve yüz lezyonları gibi ince, skuamları olmayan lezyonlarda etkili bulunmuştur (90).

#### **g.Topikal Antimetabolitler:**

En sık kullanılan topikal antimetabolit ajan 5-florourasildir. Sınırlı lezyonları olan vakalar 5-florourasil ile tedavi edilebilir ancak lezyon yerinde irritasyon oluşturabilir, bunun yanında en büyük problem absorbe edilmesidir, bu yüzden geniş alanlara sürülmemelidir. Tırnak psoriasisinde kullanılabilir. (80).

#### **h.Salisilik asit ve diğer keratolitikler:**

Genel prensip olarak kalın skuamları olan psoriasis plaklarına önce keratolitik tedavi vermek gerekir yoksa diğer topikal ajanlar penetre olamazlar. Bu amaçla en sık kullanılan, en etkin ve basit keratolitik ajan salisilik asittir. Salisilik asit skuamların yoğunluğuna göre %3–6 oranlarında yağlı bir baz içerisinde kullanılmaktadır. Salisilik asit korneositler arası bağlantıları bozar, korneosit deskuamasyonu, stratum korneum hidrasyonu, korneositlerde şişme sonucunda stratum korneumda yumuşamaya neden olur. Salisilik asitin kortikosteroidler ile kombinasyon şeklinde kullanılması kortikosteroidlerin penetrasyonunu, buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini artırır (81,83). Yüksek konsantrasyonda irritandır. Geniş alanlara uygulanırsa salisilat toksisitesine sebep olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle çocuklarda, geniş alanlara uygulanması durumunda intoksikasyon açısından dikkatli olunmalıdır (80). Ayrıca salisilik asitin başta kalsipotriol olmak üzere bazı topikal antipsoriatik ajanların etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır. Psoriasisde keratolitik olarak kullanılabilen diğer ajanlar üre,  $\alpha$ -hidroksi asit ve eikosapentaenoik asitlerdir (87,91).

#### **i.Nemlendiriciler:**

Psoriasisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Nemlendiriciler, stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır. Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir. Yüzde 10'luk üre erken lezyonların skuamlarını kaldırmada ve hidrasyonda faydalıdır (80). Yapılan bir çalışmada betametazon dipropionat krem tedavisine, yağ içine su nemlendirici eklendiğinde

kuruluk, deskuamasyon ve infiltrasyon azalmıştır. Bu etki araşidonik asit oksidasyonunun engellenerek inflamatuvar sitokin yapımının azalmasına bağlanmıştır (92,93).

#### **j. Topikal antimikrobiyaller:**

Klorheksidin ve povidon iyod ile jakuzi tarzı banyoların psoriasisde faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Bunlara ek olarak ketakonazol topikal olarak özellikle sebpsoriasisde etkili bulunmuştur (80).

#### **2.1.10.2.Sistemik Tedaviler:**

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriasisde; topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmeler olduğunda; akut, generalize püstüler psoriasisde ve eritrodermik psoriasisde kullanılmaktadır. Ancak hafif şiddetli psoriasisde eğer hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmişse, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa fototerapi veya sistemik tedaviler kullanılabilir (94).

Psoriasis tedavisinde kullanılacak ideal terapötik ajan etkili, güvenli ve kolay uygulanabilir olmalıdır (95,96).

**I-Etkinlik:** Tedavi edici olmalıdır. Psoriasis patogenezi hedeflemelidir. Hızlı klinik cevap sağlamalıdır. Hastalığı kontrol için uzun süre kullanılabilir olmalıdır. Monoterapi olarak etkili olmalıdır.

**II-Güvenirlilik:** Kronik tedavide güvenli olmalıdır. Minimal monitarizasyon gerektirmelidir. Farklı yaşam dönemlerinde (ör; infantil, çocukluk, yaşlılık) kullanılabilir. İlaç-ilaç etkileşimi minimal olmalıdır. Kontrendikasyonları minimal olmalıdır.

**III-Kolay uygulanabilirlik:** Hasta için rahat ve kullanılabilir olmalıdır. Alımı kolay olmalıdır. Kullanım yaşam kalitesini bozmamalıdır.

#### **a. Fototerapi:**

Fototerapi, ultraviyole radyasyonunun (UVR) deri hastalıkları için kullanılmasıdır. UVR deriye ulaştığında bir bölümü yansırken bir bölümü emilir. Deride, elektromanyetik dalgayı emerek ilk fotobiyolojik olayları başlatan moleküllere kromofor adı verilir. Derideki kromoforlar; keratin, ürokanik asit, kollajen, hemoglobin, porfirinler, karoten, melanin, lipoproteinler, peptit bağları, tripsin, triptofan ve histidindir. UVR' nun derideki kromoforlar

tarafından absorbe edilmesiyle, derinin yapısını, fonksiyonunu ve immün sistemi değiştiren bir takım fotokimyasal olaylar tetiklenir (3).

Psoriasis tedavisinde doğal güneş ışığının yararları uzun yıllardır bilinmemektedir. Geçmişte ultraviyole etkinliğini artırmak için kullanılan kombinasyonlardan; UVB'nin topikal kömür katranı ile kombinasyonu "Goeckerman rejimi", antralin ile kombinasyonu ise "Ingram yöntemi" adıyla bilinmektedir (97).

Psoriasisde fototerapi seğenekleri şunlardır.

1-Dar-band UVB(311-313 nm),

2-Geniş-band UVB(290-320 nm)

3-Psoralenli UVA(PUVA)

Günümüzde PUVA ve dar-band UVB daha etkin ve sağladıkları remisyon süreleri daha uzun olduğundan geniş-band UVB eskiye nazaran daha az kullanılmaktadır.

#### **UVB ve darband UVB:**

**Goeckerman yöntemi:** UVB'nin katranlarla birlikte kullanımı olup, en uygun ve en güçlü fotoduyarlanma yapanı taş kömürü katranıdır. Vazelin içerisinde %2-5 oranlarında hazırlanarak, günde 3 kez uygulanır. İlk uygulamadan 24 saat sonra vücuttaki katran, pamuk yağı veya bir madeni yağ gibi yumuşatıcı bir madde ile temizlenir ve UVB uygulaması yapılır. Doz artımlarıyla tedavi sürdürülür (2).

**Ingram yöntemi:** Antralin, UVB ve katran banyolarının birlikte kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Klasik uygulamada %0.2-0.8 oranında antralin, çinko oksit patı içerisinde hazırlanır. Hasta önce katran banyosu içerisine alınır, ardından UVB uygulaması yapılır. Bunun ardından da hazırlanan pat lezyonlar üzerine sürülüp, talk ile üzerleri pudralanır ve kapanır. Uygulama 24 saatte bir tekrarlanır. Hızlı sonuç alınması ve sistemik etkisi olmaması olumlu yanlarıdır (2).

Dalgaboyu 290–320 nm arasındaki UV ışınları geniş band UVB olarak sınıflandırılır. Dalgaboyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalgaboyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. Dar-band UVB tedavisi, 311–313 nm dalga boylarındaki UVB'nin antipsoriatik etkinliğinin en fazla olduğunun saptanmasıyla ilk olarak 1984 yılında Van Weelden ve arkadaşları tarafından  $311\pm 2$  nm dalga boyunda ışık yayan Philips TL-01 floresan lambalar geliştirilmiş ve psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra dar band UVB'nin daha az yanma riski ve UV'ye bağlı karsinogenez riskinin az olması ve daha uzun remisyon süresi yönleriyle geniş-band



UVB'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir. Kronik plak psoriasisinde haftada 3 kez kullanılan dar-band UVB fototerapi haftada 2 kez kullanılan 8-MOP PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur. Ancak dar-band UVB tedavisi sonrası sağlanan remisyon süresinin PUVA tedavisine göre daha kısa olduğu bildirilmektedir (98-100).

Darband UVB, topikal tedavi ajanları (kortikosteroid, vitamin D3 analogları, tazaroten, antralin, katran) ile kombine kullanılabilir (101). Darband UVB ile sistemik tedavi kombinasyonlarında retinoidler tercih edilmektedir. Metotreksat ve siklosporin ise UV ilişkili karsinojeniteyi arttırabileceğinden önerilmemektedir (102).

Darband UVB guttat ve plak tip psoriasisde oldukça etkilidir ancak eritrodermik ve püstüler psoriasis alevlendirebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır. Kalın plaklar, avuç içi, ayak tabanı yerleşimli lezyonlarda daha az etkilidir (102).

UVB'nin kısa vadeli yan etkileri, eritem, kasıntı, kserosis, seyrek olarak bül oluşumu ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonlarında artıştır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise, özellikle yüz derisinde fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir. Karsinojenik risk, UVB'nin total kümülâtif dozuna bağlıdır. Terapötik dozlarda UVB'nin karsinojenik riski, PUVA'ya göre daha azdır (101).

Çocuk ve gebelerde güvenle kullanılması, organ toksisitesi olmaması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonrasında göz korunması gerektirmemesi ve düşük maliyetli olması UVB tedavisinin avantajlarıdır (101).

#### **PUVA:**

Dalga boyu spektrumu 320-400 nm arasındaki UV ışınları UVA olarak sınıflandırılır, 340-400 nm arasındakiler UVA-1, 320-340 nm arasındakiler UVA-2 olarak adlandırılır. PUVA, 8-metoksipsoralen (8-MOP) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alınımından yaklaşık 2 saat sonra ultraviyole A (UVA) veren kabinlerde ışığa maruz kalınmasıyla yapılır. Tedavi haftada 2 veya 3 seans şeklinde uygulanmaktadır (101).

Psoralenler, UVA etkisi ile DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engeller, nükleik asitlerle çapraz kovalent bağlar oluşturarak DNA'ya eklenirler. Dolayısıyla DNA sentezine ve hücre proliferasyonuna engel olmaktadır. PUVA'nın etkilerine lenfositler keratinositlerden daha duyarlıdır ve epidermiste CD3 lenfositlerin azalması klinik cevapla paralellik gösterir (101).

PUVA tedavisinin en sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. Diğer yan etkiler eritem, kaşıntı ve fototoksisitedir. PUVA'nın en önemli uzun dönem yan etkisi ise melanom

dışı deri kanseri riskinde gözlenen artıştır (103). Özellikle erkek genital bölgesinde skuamöz hücreli deri kanser riski artmış olduğundan bu bölgenin tedavi öncesi kapatılarak korunması önerilmektedir (104). Bu nedenle immünsüpresif ajanlarla kombinasyon deri kanseri açısından risk teşkil ettiğinden önerilmemektedir.(109).

Psoralenin %95'i 8 saat içinde renal yoldan atılır. Psoralen alındıktan sonra 8-12 saat süresince güneşten korunmalıdır. Gözleri korumak için UVA-bloke eden gözlükler 24 saat süreyle kullanılmalıdır. Parlak floresan ışıkta da aynı tip koruyucu gözlüklerin kullanılması önerilir. Psoralen lenste birikebileceğinden yıllık oftalmolojik kontroller yapılmalıdır.(3).

PUVA banyo tedavisinde psoralen topikal olarak uygulanır. Kullanılan psoralen konsantrasyonu 0,5–1 mg/l'dir. Hasta belirli konsantrasyonda psoralen içeren 37 C, 150 litre banyo suyu içinde 20 dakika bekler ve ardından UVA tedavisi uygulanır. Fotoduyarlandırıcı etkisi yaklaşık 20 dakika içinde kaybolur. El ve ayak tabanı gibi lokalize alanlarda uygulanımı kolay bir yöntemdir. Toksik reaksiyon çok nadir olarak görülür (1). Yapılan çalışmalarda sistemik tedavi kadar etkili bulunmuştur. Bununla birlikte yan etkileri sistemik tedaviye göre daha azdır. Ayrıca çocuklarda da güvenle kullanılabilir (106).

PUVA tedavisi özellikle eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis , palmoplantar psoriasis ve tırnak psoriasisde etkili olmaktadır (4).

Fotosensitivitenin arttığı genetik defektlerde veya deri kanser riskinin arttığı kseroderma pigmentosum, Bloom sendromu ve Cockayne sendromlarında, sistemik lupus eritematozusda, gebelerde, emziren annelerde, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda, fotosensitif dermatitte kullanımı kontrendikedir (107).

#### **b.Klimatoterapi:**

Tuzlu su banyosu ve güneş ışığı maruziyetinin psoriasis tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Konsantre tuzlu su banyosunun olası mekanizması, inflame derideki biyolojik olarak aktif peptid enzimlerinin (lökosit elastaz gibi) uzaklaştırılmasıdır (3).

#### **c. Excimer Lazer:**

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 308 nm ışık yayan excimer lazerin lokalize plak tip psoriasisde, standart fototerapilerle karşılaştırıldığında daha az tedavi süresi ve daha düşük kümülâtif doz ile hem etkili hem de güvenli olduğu gösterilmiştir (108,109). Spot büyüklük 2 cm<sup>2</sup>'den az olduğundan, geniş alanların bu tedavi seçeneği ile tedavi edilememesi dezavantajıdır (101).

#### **d. Fotodinamik tedavi:**

Aktinik keratoz ve melanom dışı deri kanserlerinde kullanılan fotodinamik tedavi son zamanlarda psoriasis tedavisinde de kullanılmaya başlanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır (110). Hematoporfirin deriveleri gibi belirli dalga boyunda ışına hassas ve bazı dokulara afinitesi olan maddelerin intravenöz yolla verilmesini takiben ışınlama ile selektif doku tahribatı esasına dayanır. Fotoduyarlandırıcılardan en çok kullanılan delta aminolevülinik asit olup, görünür ışık ya da yeşil ışık ile aktive edilir (111).

#### **e. Metotreksat:**

Bir folat antagonisti olup dihidrofolat sentetaz için yarışarak DNA sentezini inhibe eden metotreksat 45 yılı aşkın süredir psoriasisin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması kesin olarak saptanamamasına karşın esas olarak immunosupresif etkinliği ile psoriasis tedavisinde faydalı olduğu düşünülmektedir (112). Metotreksat psoriasisin kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır. Ayrıca psoriatik artritte de oldukça etkili olduğundan hastalığın artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (113).

Metotreksat oral, subkutan, intramusküler ve intravenöz kullanılabilir. Metotreksat başlangıçta 5–15 mg/hafta dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her 2 haftada bir 2.5 mg artırılarak maksimum 30 mg/hafta'ya kadar çıkılabilir. Genel olarak remisyon için gerekli haftalık doz 15–20 mg/haftadır. Haftalık tek doz şeklinde veya 12 saat ara ile üçe bölünerek verilebilir. Klinik cevap 7–14 günde ortaya çıkmaya başlar, maksimum cevap ise 4–8 hafta arasında alınır. Yanıtın yeterli olmadığı durumlarda parenteral formu kullanılmalıdır (114). Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, Hepatit B ve C belirteçleri, üre, kreatinin, akciğer grafisi, PPD hastalardan istenilmelidir. Anemi, trombositopeni ve lökopeni varlığında kullanımı kontrendikedir. Enfeksiyon varlığında, peptik ülser, ülseratif kolit, alkolizm, immün yetersizlik, gebelik, laktasyon dönemlerinde kullanılmamalıdır (70).

Erkeklerde oligospremiye sebep olarak fertilitiyi etkileyebilir. İlaç kullanılırken ve kullanımının kesilmesinden sonra 3 ay kontrasepsiyon önerilmektedir (115).

Metotreksat ciddi toksisiteleri olabilen bir ajandır. En önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Bunun dışında kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ancak dermatolojik dozlarda bunlar arasından gastrointestinal yan etkiler dışındakilere rastlama olasılığı çok düşüktür. Tedaviye folik asit eklenmesinin gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir

(116). Bunun için optimal doz bilinmemekle birlikte haftada 1–3 kez 1 mg dozda verilmesi yeterlidir. Burada dikkat edilmesi gereken konu metotreksat ve folik asitin aynı günde verilmemesidir. . Pulmoner hastalık, letarji, bitkinlik, renal yetersizlik gibi yan etkilere de sebep olabilir ve ilacın kesilmesi gerekebilir. Kişide karaciğer hastalığı açısından risk varsa (alkolizm, diyabet, obezite gibi) tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4 ay içinde ve tüm hastalarda ilk 1.5 gr birikimsel dozun ardından ve sonrasında 3 gr, 4 gr total doza ulaşıldığında biyopsi tekrarlanır (117). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve %2 morbiditesi olan bir işlemdir. Bu yüzden biyopsi gereksinimini ortadan kaldıracak invaziv olmayan tetkik arayışları sürmektedir. Bu anlamda son yıllarda en çok araştırılan yöntem prokollagen III propeptittir. Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda prokollagen III propeptit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler mevcuttur. Bu tetkik psoriatik artritli olan hastalarda, duyarlı olmadığı için kullanılamaz (118).

#### **f. Siklosporin:**

Siklosporin ilk olarak transplant hastalarında graft reddini önlemek için kullanılmaya başlanmışken psoriasisdeki etkinliğinin saptanmasıyla ilaç psoriasis tedavisinde de yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Siklosporin, immünsüpresif bir ilaç olup, T hücre aktivasyonunu, IL-2'yi ve psoriasisde önemli sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (119). Siklosporin, siklofiline bağlanır ve siklosporin-siklofilin kompleksi oluşur. Daha sonra bu kompleks kalsinörin enzimine bağlanarak enzimi inhibe eder. Transkripsiyon faktörü olan NF-AT (nuclear factor of activated T cells) bağımlı sinyal döngüsünü bloke eder ve sonuçta IL-2 ve INF-  $\gamma$  gibi sitokin yapımını engeller (49). Psoriasisin tüm klinik tiplerinde ve tırnak değişikliklerinde etkilidir. Günümüzde siklosporin çoğunlukla kısa dönem aralıklı tedavilerde kullanılmaktadır. Böylece kümülâtif doz-kaynaklı organ toksisitesi sınırlandırılmaktadır. Siklosporin tedavisinde önerilen uygulama 2,5-3 mg/kg/gün dozda başlanarak klinik yanıtı göre 5 mg/kg/gün'e kadar dozun yükseltilmesidir. Klinik cevap alındıktan sonra uygun doza kadar düşülebilir (3).Tedavi sırasında kan basıncı ve serum kreatinin düzeyi izlenmelidir. Serum kreatininini normalin %30'undan fazla artarsa siklosporin dozu azaltılmalıdır. Kalıcı yüksek kreatinin değeri olan hastalarda ilaç kesilmelidir (120).

Yan etkileri doza ve kullanım süresine bağımlıdır. İlacı kestikten sonra genellikle düzelen böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir. Ayrıca hipertansiyon, serum kolesterol ve trigliseridlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluk oluşabilir

(121). Özellikle fototerapi hikâyesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir (120).

Böbrek yetmezliğinde, kontrol edilemeyen hipertansiyonda, malignensi varlığı veya hikâyesinde, beraberinde immünsüpresif tedavi kullanılıyorsa, aktif enfeksiyon varlığında, gebelik ve laktasyon dönemlerinde, immün yetersizliklerde, alkol kullanımı varsa ve malabsorbsiyon varsa kullanımı kontrendikedir (40).

#### **g. Retinoidler:**

Sistemik retinoidler birkaç dermatolojik durumun tedavisinde kullanılmaktadır. İzotretinoin (13-cis-retinoik asit) kistik akne de oldukça etkilidir. Bexaroten kutanöz Thücre lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır (122). Günümüzde, etretinat derivesi olan asitretin ciddi psoriasis hastalarında kullanılır. Sentetik, retinol reseptör selektif inhibitörü olan tazarotenin topikal formülü psoriasis tedavisinde kullanılır (123). Retinoidler derideki spesifik reseptörlere etkiyerek keratinosit diferansiyasyonuna ve inflamasyona etkir. Retinoik asit, keratinositler tarafından üretilen vasküloendotelial büyüme faktörlerini (VEGF) bloke edebilir, anjiogenezis ve inflamasyonu engelleyebilir (124).

Retinoidler püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis monoterapisinde oldukça etkilidir. Plak ve guttat psoriasis de yavaş etkilidir. Kronik plak tip psoriasisli hastalarda başlangıç dozu 0,5 mg/kg/gün' dür. Yan etkilere ve tedaviye yanıtı göre doz arttırılabilir. Eritrodermik psoriasis de başlangıç dozu 0,25 mg/kg/gün, püstüler psoriasis de ise 1 mg/kg/gündür. Kronik plak tip psoriasis te etkinliği yaklaşık %70'dir Klinik cevap genellikle iki hafta içinde oluşur, dozu 10–25 mg/gün'e azaltmak idame tedavisi için yeterlidir. Fotokemoterapi ve/veya vitamin D3 analogları ile kombine tedavilerde etkinliği artar (81). Maksimum tedavi etkinliği 2–3 ay içersinde görülür. Asitretin monoterapisi özellikle eritrodermik ve püstüler psoriasis de etkilidir (40).

Keilit, gözlerde, nazal ve oral mukozada kuruluk, epistaksis, kserosis, kırılğan tırnaklar, saç kaybı, deride yanma ve hassasiyet, pseudotümör serebri yan etkilerini oluşturur. Serum trigliserid seviyelerini arttırabilir, karaciğer fonksiyon testlerinde anormalliklere sebep olabilir. Siroza kadar ilerleyen hepatotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. Sistemik retinoid kullanımı ile birlikte fetal anomaliler görülebilir. Diffüz idiopatik hiperostosis (DISH) sistemik retinoidlerin bir başka yan etkisidir. Degeneratif spondilozis, vertebral eklemlerde

artirit ve sindesmozis gibi bulguları vardır. DISH oluşumu ile tedavi süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (40).

Ciddi karaciğer ve böbrek disfonksiyonunda, gebelik (Asitretin, FDA'nın gebelikte X kategorisinde olup, tedavi sonrasında ilaç kesildikten 2 yıl sonraya kadar da gebe kalınmamalıdır) ve laktasyon dönemlerinde, hiperlipidemide (özellikle hipertrigliseridemi), kontrol edilemeyen diabetes mellitus hastalarında, alkol alışkanlığı olan kişilerde, hasta ile iletişim eksikliği varsa ve metotreksat gibi hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (125).

#### **h. Mikofenolat Mofetil:**

Mikofenolat mofetil, uzun yıllardan beri organ transplant reddinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Oral olarak alındıktan sonra hidrolize olur ve aktif metaboliti olan mikofenolik asite döner. Mikofenolik asit lenfositlerde inosin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, purin sentezini engeller. Sonuçta lenfositlerde DNA ve RNA sentezi yapılamaz. Psoriasisteki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte T ve B lenfositlerini selektif olarak inhibe ettiği, sitokin üretimini inhibe ederek antiproliferatif etki gösterdiği ve keratinositler üzerine direkt antiproliferatif etkisinin olduğu düşünülmektedir (126,127).

Şiddetli psoriasis olgularında diğer tedavi seçeneklerine alternatif olarak kullanılabilir. Doz 1–2 mg/gün ile başlanır, maksimum 4 mg/gün' e kadar çıkılabilir. Bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Bu yan etkileri azaltmak için doz 2 veya 4'e bölünür (95).

Nefrotoksik ve hepatotoksik olmadığından özellikle siklosporinle kombine edildiğinde ve uzun süreli idame tedavisinde oldukça faydalıdır. Psoriasisli hastaların yaklaşık 1/3'ünde başarılı sonuç vermektedir (128).

Uzun süreli kullanımda kemik iliği inhibisyonu, zona, herpes simpleks gibi viral infeksiyonlar, nörolojik (halsizlik, baş ağrısı, tinnitus gibi) ve genitoüriner sistem bulguları (steril piyüri, dizüri), karsinojenik etki görülebilmektedir (127,129).

#### **ı. 6- Thioguanin:**

Thioguanin, lösemi tedavisinde kullanılan, ciddi psoriasisde yaklaşık 20 yıldır kullanılan purin analogudur. Psoriasisde derideki T hücre sayısını azaltarak etki gösterir. Tedavi genellikle 15 ay sürer ve haftada iki kez 20–120 mg arasında dozlarda kullanılır (40)

Thioguaninin en önemli yan etkisi kemik iliğinin baskılanması ve gastrointestinal sistem toksisitesidir (95).

#### **j. Hidroksiüre:**

Hidroksiüre ribonükleotid dihidrofolat redüktazı inhibe ederek mitozun S fazında DNA sentezini inhibe eder. Bu enzim normalde DNA sentezinde ribonükleotidleri deoksiribonükleotid trifosfata çevirir. Sonuçta bu enzimin inhibisyonuyla apoptozis meydana gelir (49). Hidroksiüre 1-1,5 g/gün bölünmüş dozlarda verilir. Teratojenik ve mutajeniktir. Myelosupresyon ve karaciğer toksisitesi majör yan etkileridir. Kutanöz vaskülite sebep olduğu bildirilmiştir (40). Dermatolojik yan etkiler ise tırnak, deri ve mukozada pigmentasyon ya da dermatomyozit benzeri döküntülerdir (49). Siklosporin, metotreksat ve asitretin ile kombine edilebilir (40).

#### **k. Fumarik asit esterleri:**

Fumarik asit sitrik asit siklusunun doğal metabolitidir. Asit formunun antipsoriatik etkinliği yoktur, etkinlik kazanabilmesi için esterleşmesi gerekir. Esas görevi T hücre aktivitesinin inhibisyonudur. Almanya'da ciddi psoriasis vakalarında kullanılmaktadır (1). Tedavi genellikle 30 mg/gün başlanır, haftalar içinde maksimum doz günde üç kez 240 mg' a kadar çıkılabilir. Eğer tedavi tolere edilebilirse yaklaşık %70 hastada 8-12 haftada yanıt alınır. Hastaların 2/3' ünde dispepsi ve diare gibi gastrointestinal yan etkiler, 1/3 hastada ise flushing oluşumuna sebep olmaktadır. Uzun süreli kullanımda kümülatif toksisite veya neoplazi gelişimi bildirilmemiştir (49).

#### **l. Sülfasalazin:**

Sülfasalazin antiinflamatuvar etkili sıklıkla inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan bir ajandır. Aynı zamanda psoriatik ve romatoid artritte de kullanılır. Hastaların yaklaşık %25' inde baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülebilir. Oligospermi, pruritus ve hemolitik anemi oluşabilir (70).

#### **m. Biyolojik Tedaviler:**

Psoriasis patofizyolojisinde immünolojik mekanizmaların giderek daha iyi anlaşılması, psoriasis oluşumundaki moleküler mekanizmaları etkileyen yeni kuşak biyolojik tedavilerin gelişmesini sağlamıştır. Biyolojik ajanlar geleneksel tedavilerin aksine çok daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ilaçlardır. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır, bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteleri yok veya çok azdır (64). Bu ilaçlar genetik mühendisliği yöntemleri ile üretilen ve hücrelerin yapı taşlarından oluşan proteinlerdir. Biyolojikler protein yapısında oldukları

için mide asitinden etkilenirler ve bu nedenle de yalnızca parenteral olarak uygulanırlar (130-132). Yetişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedavilere yanıt alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu ya da bu tedavileri tolere edemeyen hastalardaki orta ve şiddetli plak tip psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Biyolojik tedavi yapılacak hastalara tüberküloz açısından akciğer grafisi ve PPD yapılmalıdır. Ülkemizde erişkin nüfusun %30-50'sinde latent tüberküloz vardır. Biyolojik ajanların kullanımına bağlı tüberkülozun önlenmesi amacıyla, romatoloji ve göğüs hastalıkları uzmanları toplanmış ve bir kılavuz hazırlamışlardır (133). Bu kılavuza uyulması ile biyolojilere bağlı tüberküloz olguları çok belirgin biçimde azalmıştır. Bu kılavuza göre tüberküloz öyküsü yoksa akciğer grafisi normal ve PPD<5mm ise biyolojik başlanabilir. Aktif tüberküloz yok, akciğer grafisi normal ve PPD>5mm ise izoniazid başlanmalı ve dört hafta sonra biyolojik ajan verilmelidir. Aktif tüberküloz saptanırsa tüberküloz tedavi edilmeli ve çok önemli bir zorunluluk yoksa biyolojik ajan verilmemelidir (133).

Biyolojik tedavi stratejileri şunlardır (49):

- 1- Patolojik T hücre sayısını azaltmak (*Alefacept*)
- 2- T hücre aktivasyon ve migrasyonunu önlemek (*Efalizumab*)
- 3- TNF-  $\alpha$ 'yı inhibe etmek (*Etanercept, infliximab, Adalimumab*)

#### **1.T hücre üzerinden etkiyen ajanlar:**

**Alefacept** : Alefacept, T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan füzyon proteindir. T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke eder. Böylelikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibe olur. Ayrıca NK hücreler ve makrofajlardaki Fc $\gamma$ RIII IgG reseptörleriyle etkileşime girerek T hücre apoptozisine neden olur ve inflamatuvar olayı modifiye eder (134). İntramusküler enjeksiyon şeklinde 12 hafta boyunca 15 mg/ hafta şeklinde uygulanır izleyen en az 12 hafta boyunca dinlenme periyodudur. Klinik iyileşme 8–10. haftalarda görülür. Diğer biyolojik tedavilere göre daha yavaş cevap verir. Bununla birlikte en uzun remisyon (yaklaşık 7 ay) sağlayan ajandır (135).

Baş ağrısı, enjeksiyon yerinde reaksiyon ve hafif enfeksiyon gibi yan etkileri vardır. T lenfosit sayısında belirgin azalmaya sebep olabilir. Tedavi süresi boyunca CD4+ T lenfosit takibi yapılmalıdır (136) . Organlara yönelik toksik etkileri bulunmamaktadır (137).

**Efalizumab:** T hücre yüzeyindeki adezyon molekülü LFA-1'in bir alt zinciri olan CD11a'ya karşı insan monoklonal IgG1 antikorudur. T hücrelerinin aktivasyonunu ve deriye göçünü önler. İnsan monoklonal antikorudur. Subkutanöz olarak uygulanır. Subkutan olarak



0,7 mg/kg tek doz uygulamadan sonra 1 mg/kg haftalık dozlarla tedaviye devam edilir. Tedaviye cevap genellikle ilk 3 ay içerisinde görülür. Ancak tedavi kesildikten sonra psoriasisın alevlenmesine neden olabilir. Psoriasisın tersine psoriatik artiritte etkili değildir (136).

Geçici grip benzeri semptomlar en sık görülen yan etkisi olmakla birlikte trombositopeni, psoriatik artiritte alevlenme, deri lezyonlarında kötüleşme ve geçici papüller erüpsiyon gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Geçici papüller erüpsiyon topikal steroidlere cevap verir (138).

## **2.TNF- $\alpha$ inhibitörleri:**

**Etanercept:** Etanercept, insan IgG1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- $\alpha$  reseptöründen oluşmaktadır. TNF- $\alpha$ 'ya kompetitif olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Böylelikle hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisini önlemiş olur (139). Orta- şiddetli psoriasis ve psoriatik artiritte subkutan ilk 12 hafta 25mg haftada iki kez devam eden tedavide ise haftada bir kez 25 mg şeklinde önerilmektedir (136). Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon sıklıkla elde edilemez. Bu nedenle yanıt elde edildikten sonra doz aralıkları açılarak tedavi sürdürülebilir. Etanercept ile deri lezyonlarının iyileşmesine ek olarak yorgunluk ve depresyonda da düzelme saptanmıştır (140).

Psoriasisli hastalarda iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde hassasiyet, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri semptomlar gibi yan etkilere sebep olabilir. Az sayıda olguda tüberküloz, demyelinizan hastalık, pansitopeni, konjestif kalp yetersizliği oluşumu bildirilmiştir. Lenfoma oluşum riskini arttırabilir (136).

**İnfliximab:** İnfliximab, spesifik olarak TNF- $\alpha$ 'yı bağlayan ve TNF- $\alpha$ 'nın etkisini nötralize eden, mürin değişken bölgeler ve insan IgG1 sabit bölgeye sahip monoklonal, kimerik antikordur (141) İnfliximab hem deri lezyonlarında, hem de psoriatik artiritte etkili bulunmuştur (130,142) Psoriasisın sistemik tedavisinde en etkili ve en hızla etki gösteren ajandır. 5 mg/kg dozda yavaş infüzyon tarzında kullanılır (143). İnfüzyon 0, 2, 6. haftalarda ardından düzenli 8 haftalık intervaller şeklinde önerilmektedir (136). Yanıtın ortaya çıkışı çok süratlidir ve 2. haftada olguların 1/3'ünde en az %50 iyileşme olmaktadır. Altı aylık izlemde iyileşenlerin %55'inde iyiliğin korunduğu görülmüştür. Ancak tedavi bırakılınca oluşan nökslerde tedaviye tekrar başlandığında başarı azalmaktadır. Bu nedenle remisyon sonrasında

3 mg/kg'lık dozlarla idame daha akılcı bir yöntemdir (139). Zaman içinde etkinlikte oluşan azalma infliksimaba karşı oluşan antikörlara bağlanmıştır (136,138).

İnfüzyon reaksiyonu, bulantı, artralji ve halsizlik hissi yan etkilerini oluşturur. Tedavi boyunca antinökleer antikör pozitifleşebilir ve sistemik lupus eritematozus benzeri semptomlar ortaya çıkabilir ancak bu bulgular tedavinin kesilmesi ile geriler (143-145).Klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyon ve malignite riskini arttırdığı bildirilmiştir (136).

**Adalimumab:** TNF- $\alpha$ 'yı hedef alan, ilk tam insan monoklonal IgG1 antikörüdür (141). Psoriasisde; 2 haftada bir 40 mg 3-5 dakikada subkutan enjeksiyon şeklinde kullanımı önerilmektedir (146).

En sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı, sinüs konjesyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu pozitif antinökleer antikör (ANA) ve artraljidir. Parestezi, düşük ayak ve optik nöriti içeren demiyelinizan olaylar görülebilir (147). Tamamen insan monoklonal antikörü olduğundan ilaca karşı antikör oluşumu infliksimab ile karşılaştırıldığında daha azdır. Lenfoma oluşma riskini normal popülasyona göre artırır (136)

### **3.PROLİDAZ**

#### **3.1.Prolidazın Tanımı**

Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait bir enzimdir (148,149). Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağını da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler.

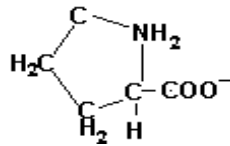
Prolidaz, domuz intestinal mukoza artıklarında aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerinin araştırılması sırasında keşfedilmiştir. Prolidaz, bir alt grup olarak saflaştırılmış, domuz böbreği ve domuz, sığır ince bağırsağından elde edilmiştir . 1937 yılında Bergmann ve Fruton glisil-prolin'in önceden bilinen peptidazlardan farklı, intestinal mukozal bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır. O tarihten itibaren prolidaz adı verilen bu enzimin pek çok memeli dokusunda varlığı gösterilmiştir (150,151). Enzim yaklaşık 70 yıl

önce bulunmasına rağmen önemi 35 yıl önce eksikliği çalışmaları yapıldığında anlaşılmıştır (152).

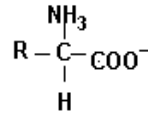
### 3.2. Prolin

Prolin esansiyel olmayan bir imino asittir. Glutamatın halka yapısındaki bir türevidir. Prolin sentezinde glutamatın  $\gamma$ -karboksi grubunun ATP ile tepkimeye katılması sonucu  $\gamma$ -glutamilfosfat oluşmaktadır. Bunun NADPH ile indirgenmesi sonucu oluşan glutamat  $\gamma$ -semialdehit sonra kendiliğinden  $\Delta$ -prolin-5-karboksilat oluşturmak üzere halkalaşmakta ve bu yapı indirgenerek prolini oluşturmaktadır. Prolin katabolizmasında prolin oksidaz ile prolinde oluşan  $\Delta$ -prolin 5-karboksilat, glutamat  $\gamma$ -semialdehit ile ornitine transamine olabilmekte veya glutamata oksitlenmektedir.

Prolinin diğer amino asitlerden farkı R grubunun hem amino grubu hemde  $\alpha$  karbon grubuna bağlı olarak siklik bir yapıya yol açmasıdır (Şekil-1).



prolin



amino asit

Şekil-1. Prolin ve diğer amino asidin genel yapısal görünümü

Benzersiz yapısal özellikten dolayı prolin bir peptit sekansına girdiği zaman önemli konformasyonel özellikler gösterir. Bu aminoasidin siklik yapısı polipeptit omurganın yapısal yönlerine temel sınırlamalar getirmektedir. Prolin siklik yapısının sonucu olarak hiçbir fonksiyonel grup içermez ki bu durum da hidrojen bağına veya peptit bir bağına rezonans stabilizasyonuna katılmayı engeller bu nedenle prolin,  $\alpha$  helix veya  $\beta$  tabakalı sekonder yapılarına uyumlu olmayan tek amino asittir. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollajen, prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde bağlıdır .

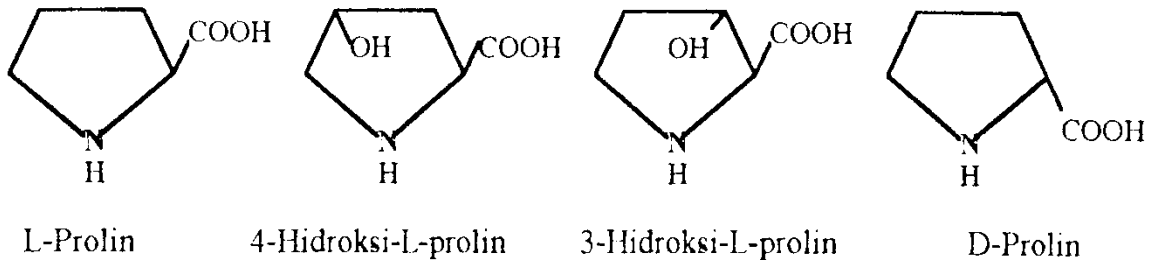
Prolinin siklik yapısı  $\alpha$  karbon ve nitrojenin bir peptit bağındaki rotasyon açısını sınırlamaktadır ki normal olarak bitişik amino asitlerin reel grupları arasındaki siterik engelleme veya elektrostatik repulsiyona bağlıdır. Prolin potansiyel bir yapı kırıcı olan ve peptit zincirlerinin yönünü değiştirme eğilimine sahip, peptit zincir içine sabit bir eğim

takdim eder. Proteinlerin yüzeyindeki ters bir dönüş veya saç tokası eğimi şeklinde önemli yapısal olayın proteinler içindeki en önemli sonucu prolin tarafından oluşturulmasıdır.

Prolin ve hidroksiprolin, kollajen yapısında yer alan en önemli amino asitlerdir. Prolin türevleri olan 3-hidroksiprolin ve 4-hidroksiprolin karışık fonksiyonlu oksijenazlar kullanılarak polipeptit zincirinde bulunan prolin kalıntılarından elde edilmektedir. Hidroksiprolinin hidroksiprolin oksidaz ile parçalanması sonucunda glioksalat ve pirüvat oluşmaktadır.

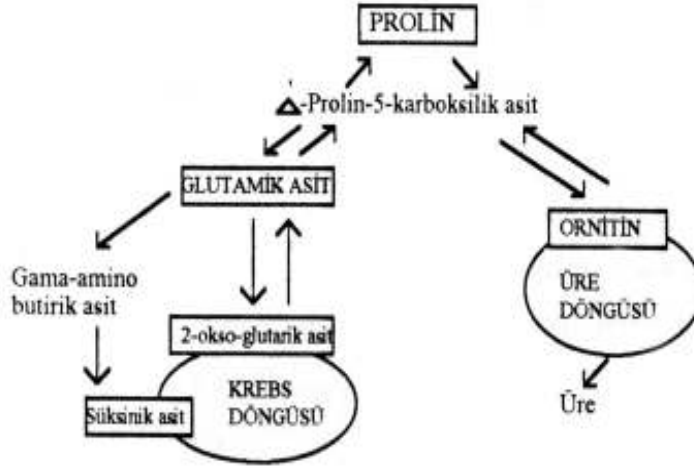
Prolin, biyolojik olarak aktif peptitlerin enzimatik degradasyonuna karşı korunmasını sağlamaktadır. Bu durum peptit veya protein prekürsörlerinin post transyasyonel modifikasyonlarının regülasyonunda açıkça bellidir. Polipeptit zincirinin içinde yerleşik olan prolin amino asitleri, zincirlerin enzimatik süreci öncesinde modifikasyon bölümünde bulunur ve polipeptit zincirinin hassasiyetini proteolizle sınırlayan yapısal unsurlar olarak hareket eder. Bu durum peptitlerin post-translasyonel modifikasyonunda görev alan ekzopeptidazların özelliği ile ilişkili araştırmalarda gösterilmiştir. Pek çok biyolojik olarak aktif peptitlerin amino ucuna yakın yerlerde ortaya çıkan prolin gözlemiyle desteklenmektedir.

Prolin ve hidroksiprolin prolidino halkasındaki azot atomuna bir hidrojen atomunun girmesi ile oluşmaktadır. Bunlar genelde imino asit ismiyle adlandırılır. L-prolin amino asitlerin hücre dışı havuzunun temel bileşenidir. Bunu sadece glutamin ve alanin amino asitleri takip eder. Hidroksiprolin öncelikle vücut sıvılarında oligopeptitlerde bulunmaktadır. İnsanlarda hidroksiprolinin yapısı 4-hidroksi -L-prolin şeklindedir ve vücut sıvılarında daha az bulunur. Protein yapısında bulunan hidroksiprolin peptide bağlı prolinin hidroksillenmesi ile oluşmaktadır (153).



**Şekil-2.** Memeli kollajeninde bulunan prolin ve hidroksiprolin izomerleri

Prolin ayrıca Krebs ve Üre döngüleriyle metabolik olarak bağlantılıdır.  $\Delta$ -prolin-5-karboksilik asit prolin metabolizmasında iki döngüyü birbirine bağlayan bir pozisyondadır. Prolinin karbon zincirinden Krebs döngüsüne geçişi, tüm dokularda bilinen klasik yoldan 2-oksaglutarik asit metabolizması ile olur (153).



Şekil-3. Prolinin metabolik yollarla bağlantısı (Scriver 1978)

### 3.3. Prolidazın Yapısı

Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösterir. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir.  $Mn^{+2}$  prolidaz enzimi aktivitesini 5-10 kat arttırmaktadır.  $Mn^{+2}$ 'a ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarının olması gerekir (153).

Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (155). Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Prolidazın saptanan sekonder yapısında  $\alpha$ -heliks (%33),  $\beta$ -tabakalı (%41) ve 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar bulunmaktadır. Enzimin primer sırası bilinen proteinlere benzemez fakat bazı sıraları (%29'dan fazlası)  $F_1$ -ATP az'ın  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinin sırasına benzerlik göstermektedir (153,156).

Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Bu da sisteinin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Doğal enzim için optimum pH: 7.6-7.8'dir ve izoelektronik nokta pH:4.4-4.5 olarak saptanmış olup bu

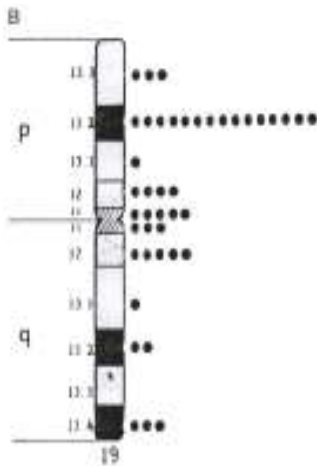
değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir (153). Enzimin karakteristiği araştırıldığında DEAE (Diethyl aminetil) selüloz dizi kromatografisinde prolidazın iki pik verdiği görülür (155).

Bai Hu (155) 1992 yılında yapmış olduğu çalışmada prolidazda her monomer için iki aktif bölgenin olduğunu saptamış ve enzimin duruma bağlı olarak bu iki aktif bölgenin substrat spesifikliği ve  $Mn^{+2}$  ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyon bakımından da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

### 3.4. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu

Prolidaz geni sembolü PEPD'dir ve insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalizedir (19p 13,2 bölgesi). İnsan cDNA 'sı 1482 baz çiftinin okunmasıyla oluşur bu da 493 amino aside karşılık gelmektedir (156). Enzimin komplementer DNA klonları insan karaciğeri ve plasental cDNA bankalarında izole edilmiştir.

Prolidazın nükleotid sırası saptanmıştır. Enzim amino asit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır (157). Prolidaz geni (PEPD) polimorfik allelleri içerir, bu aktiviteyi engellemez ve nadir alleller prolidaz eksikliğine neden olmaktadır (153). Amino asit sırasının saptanması ve gen lokalizasyonu, enzimin eksikliğinin sebep olduğu kalıtsal hastalığın temelini anlaşılması bakımından önemlidir. Prolidazın genomik sırası oldukça geniştir. En az 130 kb ve 15 ekson içermektedir. Ekson intron bağlantılarındaki tüm konformasyonlar GT/AG kuralına uymaktadır. Kodlama sırası genomik sıranın % 2 'sinden oluşur.



Şekil-4. Prolidaz genini içeren kromozom 19 (Endo ve Taloue 1989)

### 3.5. Prolidazın İzoenzimleri

Dietilaminoetil selüloz dizi kromatografisi (DEAE) ile deri fibroblast kültürüleri ve normal insan eritrositlerinden ayrıştırılan prolidazın 2 formunun olduğu görülmüştür (158). Bunlar prolidaz I ve prolidaz II olarak isimlendirilmiştir. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösterirler (159). Bu iki izoenzimi ilk izole eden Butterworth ve Priestman olmuştur (1985). Sonra Myara ve arkadaşları 1987 ve 1989 yılında (160, 161), Ohhashi ve arkadaşları ise 1990 yılında izoenzimleri izole etmeyi başarmışlardır.

İzoenzimlerin molekül ağırlıkları saptanmış ve prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kDa olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56kDa) bulunmuştur (159). Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir (162,163).

Prolidaz I tüm insan dokularında bulunur. Yapılan çalışmalarda prolidaz I 'in tüm iminodipeptitlerle reaksiyona girmesine rağmen gly-pro dipeptitini tercih ettiği bulunmuştur. Cosson ve arkadaşları 1992 'de prolidaz II nin gly-pro dipeptidine karşı düşük bir aktivite gösterdiğini ve bu izoenzimin plazmada bulunmadığını kaydederek preinkübasyonun uzaması ile aktivitenin önemli ölçüde düştüğünü göstermişlerdir. Prolidaz II'nin en yüksek aktiviteyi gly-pro yerine met-pro 'ya karşı gösterdiği saptanmıştır (159).

Prolidaz I'i *in vitro* tespit etmek için optimum şartlar; 1Mm  $MnCl_2$  konsantrasyonunda 24 saat  $37^{\circ}C$ 'de preinkübasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca  $Mn^{+2}$  konsantrasyonunun yükseltilecek zamanın azaltılabileceğini ya da yüksek preinkübasyon ısısı, düşük  $MnCl_2$  konsantrasyonu ve düşük preinkübasyon zamanı kullanılabileceği kaydedilmiştir (164). Cosson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda prolidaz I ve prolidaz II'yi kromatografik olarak ayırdıktan sonra izoenzimlerin farklı doku dağılımları gösterdiklerini bulmuşlardır (Tablo-2) (165).

**Tablo-2.** Prolidaz I ve II izoenzimlerinin doku dağılımları (%) (Cosmos ve Myara 1992)

	<b>Prolidaz I</b>	<b>Prolidaz II</b>
<b>Karaciğer</b>	53	47
<b>Böbrek</b>	62	38
<b>İleum</b>	53	47
<b>Jejenum</b>	53	47
<b>Duadenum</b>	42	58
<b>Pankreas</b>	22	78
<b>Mide</b>	42	58
<b>Dalak</b>	52	78
<b>Beyin</b>	36	64
<b>Beyincik</b>	44	56
<b>Kalp</b>	37	63
<b>İskelet kası</b>	34	66
<b>Eritrositler</b>	51	49

Araştırmacılar karaciğer kaynaklı prolidaz II'nin karaciğerde inhibe edildiğini saptamışlardır. Bu inhibisyona ise plazma proteinlerinin sebep olduğunu belirtmişlerdir. Haptoglobilin,  $\alpha_2$  makroglobulin ve  $\alpha_1$  antitripsinin prolidaz II'nin aktivitesinde etkili olmadığı, fakat saf albuminin altı saatlik inkübasyondan sonra aktiviteyi ortadan kaldırdığı görülmüştür. Albuminin bu inhibitör etkisine dayanarak insan plazmasında prolidaz II'nin aktivitesinin olmadığı açıklanmıştır (165).

Saf insan böbrek prolidaz I'in agaroz jel elektroforezindeki görüldüğü bölge  $\alpha_1$  globulin bölgesidir. İzoelektrik noktasının 4,65 olduğu titrasyon eğrisinden bulunmuştur. Bu nokta insan ve hayvan dokularındaki diğer prolidazlar içinde geçerli olmaktadır.

Çeşitli insan dokularından alınan prolidaz I izoenzimi tavşan immunglobulinleri ile çapraz reaksiyon verir fakat aynı immunglobulinler prolidaz II ile reaksiyon vermez. Bu durum hepatik fibrozis ve prolidaz eksikliği olan hastaların dokuları ve plazmalarından prolidaz I araştırmalarında bir spesifik immünoassay yöntem geliştirilebileceğini akla getirmiştir (164).



### 3.6. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri

Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan  $Mn^{+2}$  iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır.  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Ag^{+1}$ ,  $Hg^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$  ve  $Pt^{+4}$  iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur (150). Ortalama 0,001-0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutasyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutasyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmacılar iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da enzimi inhibe ettiğine değinmişlerdir (165).

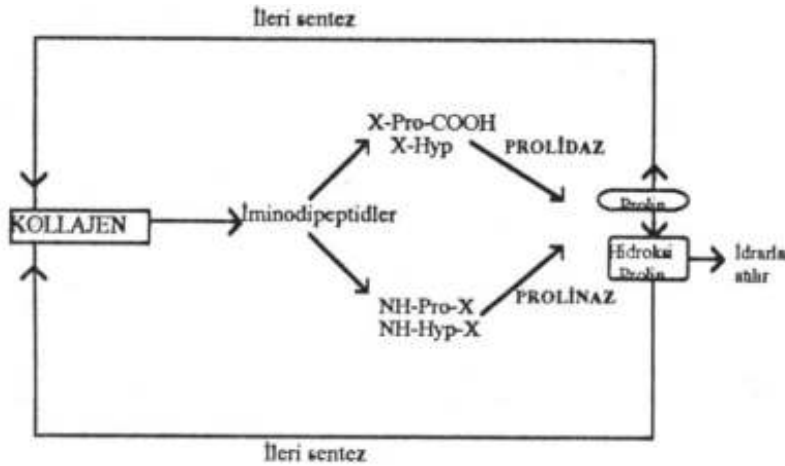
Prolidazın substrat analogu olan asetilprolin ve trans-1,2 siklopentadikarboksilik asit tarafından kompetatif inhibisyonunda  $K_1$  'in pH 'ya bağlı olarak izledikleri yolu araştırdıklarında enzimin fonksiyonel grubu ile substratın pKa: 6,6 'da bağlandığını bununla birlikte bu maddelerin inhibisyonunun farklı yollar izlediğini görmüşlerdir (166).

### 3.7. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi

Kollajenler, hayvansal bağ dokunun temel bileşeni olup vücutta en fazla bulunan proteinlerdir. Bağ doku iskeletinin yapısını oluşturan kollajen, inflamasyon ve yara iyileşmesinde temel rol oynar. Kollajenin aminoasit kompozisyonu %33 glisin, %20-25 prolin ve hidroksiprolin, %5-11 lizin ve hidroksilizinden oluşur. Farklı genler tarafından kodlanan en az 15 tip kollajen vardır. Tip I, II, III, V ve XI fibriller kollajen olarak isimlendirilir. Kollajenler birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenirler. Ribozomlarda preprokollajen olarak başlayan sentez sitozolde prokollajen şeklinde devam eder ve hücre dışı alanda tropokollajen ve kollajen oluşumu ile sonlanır. Kollajen molekülleri alfa zincirleri adı verilen, birbiri etrafında üçlü heliks halinde sarılarak ip benzeri yapı oluşturan üç polipeptitten meydana gelir. Polipeptit yapılarının her üç pozisyondan birinde en küçük aminoasit olan glisin bulunur. Glisin heliksin üç zincirinin bir araya geldiği kısıtlı alana sığmaktadır. Glisin kalıntıları, Gli-X-Y olarak tekrarlayan, X'in genelde prolin ve Y'nin hidroksiprolin veya hidroksilizin olduğu zincirin bir parçasıdır. Kollajen diğer birçok proteinde bulunmayan hidroksiprolin ve hidroksilizin içerir. Hidroksiprolin kollajenin üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlamada önemlidir. Kollajenin yarı ömrü 50-300 gündür. Bu ömür; gelişme, büyüme, doku yapımı ve yara

iyileşmesi gibi durumlarda uzar. Kollajenlerin yıkımı genellikle nötral pH'da aktif olan pek çok matriks metalloproteinazlarının (kollajenazlar) sinerjistik aktivitesinin bir sonucudur. Bununla birlikte jelatinaz, stromelizinler, polimorf elastaz ve katepsin gibi nonspesifik proteinazlar da bu yıkıma katılırlar. Kollajenazlar; fibroblast, kondrosit, osteoblast ve endotelial hücrelerden latent proenzim formunda salınırlar ve plazminle aktivasyonu takiben çapraz bağlı kollajeni parçalayarak dipeptitlere ayırırlar. Bu dipeptitler de prolidaz, prolinaz ve diğer dipeptidazlar tarafından serbest aminoasitlere parçalanırlar.

Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa-Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz, C-terminalinde amino asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (148,168). Kollajen yapısındaki amino asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (169). Prolidaz, hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır (164,165). Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil-5).



**Şekil-5.** Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (Myara ve Myara 1984) (169)

Prolidaz, beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar (170). Prolidaz, C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızla hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir (151). Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amino asitleri bağlar ve prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda da tanımlanır. Fakat İminopeptiduri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği, enzim düzeylerinin belirgin bir şekilde azalmasından ziyade prolidazın biyokimyasal değişikliklerinden kaynaklanır. Sağlıklı ve prolidaz eksikliği olan bireylerin cilt fibroblast kültürleri kullanılarak yapılan çalışmalarda prolidaz eksikliği düşünülen bireylerde prolidaz aktivitesinde belirgin bir kayıp saptanmıştır. Prolidaz eksikliğinde moleküler defektlerin heterojen olduğu ve ayrıca farklı genetik mutasyonların rol oynadığı gösterilmiştir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokularda anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. Bu nadir görülen genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak geçmektedir. Prolidaz geni başka bir kalıtsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir.

Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen önemi, son yıllarda eksikliği ile ilgili çalışmalarla iyice anlaşılmıştır (171-173). Bu yüzden bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu da eritrosit prolidazı ile ilgili olup serum prolidazı hakkında çok şey bilinmemektedir. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (170,174). Prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I aktivitesinin deri fibroblast kültüründe ve kan hücrelerinde azaldığı da gösterilmiştir (175).

Fetal büyüme sırasında kollajen turnoverinin yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Dismatür bebeklerde prolidaz aktivitesi (amniyotik sıvıda) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu nedenle prolidaz aktivitesinin fetal matürasyonun derecesini gösterdiği

düşünülmektedir. Amniyon sıvısında ölçülen prolidaz aktivitesinin fetal matürasyonun ve gelişme geriliğinin bir indikatörü olarak kullanılabilceği öne sürülmektedir (201). Ayrıca kollajen metabolizmasında bozuklukla seyreden silikoziz hastalığının tedavisinde de prolidaz enziminin kullanılması hedeflenmektedir. Böylece hızlı kollajen yıkımı ile seyreden silikozis hastalarında prolidaz enzim aktivitesinin artırılması tedavide faydalı bir yaklaşım olarak düşünülmektedir (176).

#### 4. SERBEST RADİKALLER

Atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ( $R\cdot$ ,  $R\dot{}$ ) (177,178).

##### 4.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen, 8 atom numaralı doğada dioksijen ( $O_2$ ) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir.

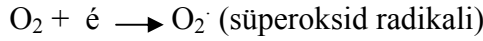
**Tablo-3.** Oksijen türevi bileşikler

<b>Radikaller</b>	<b>Radikal Olmayanlar</b>
Hidroksil ( $HO\dot{}$ )	Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )
Alkoksil ( $RO\dot{}$ )	Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )
Peroksil ( $ROO\dot{}$ )	Ozon ( $O_3$ )
Superoksit ( $O_2\dot{}$ )	Hipoklorid ( $HOCl$ )
Nitrik oksit ( $NO\dot{}$ )	Lipid hidroperoksit ( $LOOH$ )
Azot dioksit ( $NO_2\dot{}$ )	Peroksinitrit ( $ONOO\dot{}$ )

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta radikal yapıyı nonradikal şekle dönüştürebilirler (177,179).

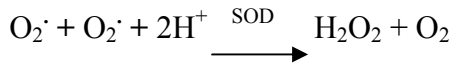
#### 4.1.1.Süperoksit Radikalleri (O<sub>2</sub><sup>·</sup>)

Süperoksit radikalleri (O<sub>2</sub><sup>·</sup>), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu; a-) elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve b-) ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (180). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO<sup>·</sup> radikallerini oluşturmaktadırlar.



Üretilen bu OH<sup>·</sup> radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (181).

O<sub>2</sub><sup>·</sup> radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir.

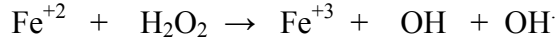


#### 4.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO<sup>·</sup>)

Hidroksil radikali (HO<sup>·</sup>), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H<sup>·</sup>) ve diğeri ise hidroksil radikali (OH<sup>·</sup>).

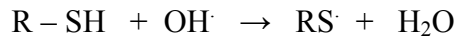


Hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ )  $Fe^{+2}$  veya  $Cu^{+2}$  ile reaksiyona girmesiyle de  $OH\cdot$  oluşmaktadır.  $H_2O_2$  toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde  $OH\cdot$  olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş ve günümüzde de Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir.



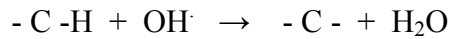
$OH\cdot$  radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücresel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler.  $OH\cdot$  DNA da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu oluşan ürünlerin bazılarının mutajenik oldukları görülmüştür. Yine  $OH\cdot$  aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Örneğin: Timine katılarak timin-radikalini oluşturur ve bu radikal oksijenle reaksiyona girerek son derece reaktif olan timin peroksil-radikaline dönüşmektedir. Bu gibi bir dizi reaksiyona katılabilen  $OH\cdot$  DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (180,182).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanısıra tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedir.

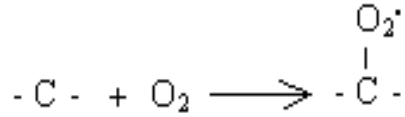


Sonuçta oluşan sülfür radikalleri ilginç kimyasal özelliklere sahiptir. Sülfür radikalleri,  $O_2$  ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluşturur.  $RSO_2\cdot$  ve  $RSO\cdot$  gibi bunların bir çoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

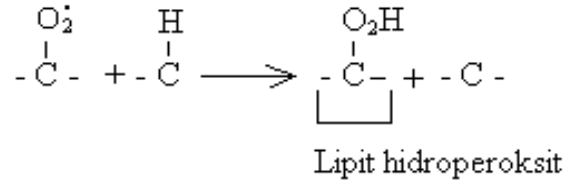
$OH\cdot$ 'ın sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır.  $OH\cdot$  membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu olay özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerindeki -C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir.



Bu reaksiyon sonunda membranda -C - radikali kalır. Bu -C - radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur.



Peroksil radikaller reaktiftir ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır;

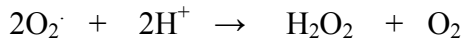


Böylece OH<sup>·</sup> radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipit hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipit hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (179, 183,184).

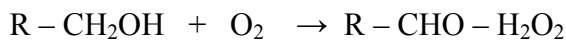
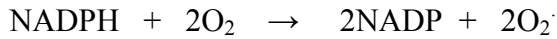
#### 4.1.3. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. O<sub>2</sub>'nin hidrojenle yaptığı reaksiyona dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (179,185).

Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;



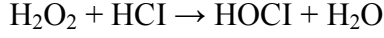
Bazı enzimler ya tekli (NADPH oksidaz) ya da çiftli (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek O<sub>2</sub> veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşmasını sağlarlar.



#### 4.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O<sub>2</sub><sup>·</sup>) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem taşımaktadır. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O<sub>2</sub>'in oluştururlar ve daha

sonra dismutasyonu ile  $H_2O_2$ 'yi oluştururlar.  $H_2O_2$  klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.



#### 4.1.5. Singlet $O_2$ ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Singlet  $O_2$ , oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir.

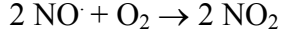
Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri ( $ROO\cdot$ ), alkoksil radikalleri ( $RO\cdot$ ) karbon merkezli radikaller ( $R\cdot$ ) veya tiol radikalleri ( $RS\cdot$ ) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (186).

#### 4.2. Reaktif Nitrojen Türleri ( $NO$ , $NO_2$ , $NO^+$ , $NO^-$ )

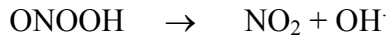
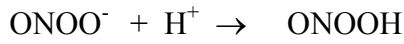
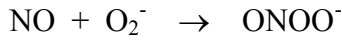
Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir (187). Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen Nitrik Oksid ( $NO$ ), bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücreleri sekresyon ürünüdür (188,189). Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (187).  $NO$ ; bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (190). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sintaz ( $NOS$ ) enzimi aracılığıyla L-arginininden sentezlenir.  $NOS$ 'ın birçok izoformu tanımlanmıştır.  $NO$ 'ın yarı ömrü 10–20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz ( $GC$ ) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen  $NO$ , aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir.  $NO$ , Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder.  $NO$ , akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin aktivitesini düşürür.



NO<sup>•</sup> metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksidi (NO<sub>2</sub>) oluşturur:



NO'in ROS'leri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla OH<sup>•</sup> radikalinin oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir:



OH<sup>•</sup> radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro- türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonu ve buna bağlı ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabilmektedir.

### **4.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmaları. Sitokrom P-450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiyol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (187,191). Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

#### **A. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin

organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

### **1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi**

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (192).

### **2. Endoplazmik Retikulum**

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P–450 molekülleri oksijeni kullanarak bir çok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır.

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P–450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterebilirler (193).

### **3. Redoks Döngüsü**

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir süperoksit radikalini oluştururlar (194)

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intrasellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin olduğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar (180).

### **4. Araşidonik Asit Metabolizması**

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında araşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (195).

Araşidonik asid oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipit peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (195). Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu esnada reaktif ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek toksisite gösterirler.

### 5. Fagositoz

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmalar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar (Tablo-4). Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

**Tablo-4.** Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

Trombositler	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}$
Nötrofiller	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}, HOCl$
Eozinofiller	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}, HOCl$
Makrofajlar	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}, HOCl, NO^{\cdot}$

Monositler, makrofajlar (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler, immunojenik veya özel bir uyarı ile uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst)

olur. Fagosite edilmiş patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; oto-toksik, immunosupresif ve mutajenik etki oluşturabilirler (195).

### **6. Oto-oksidasyon**

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok oto-okside olurlar. Kolayca oto-okside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridirler (196,197). Bunlar arasında, hemoglobin, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir.

Bütün oto-oksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece oto-oksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar.

### **7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları**

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok reaksiyonda oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz (XOD), NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, urat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır.

Üzerinde en çok çalışılan XOD aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak  $H_2O_2$  ve  $O_2^-$  oluşturmaktadır (198).

### **B. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

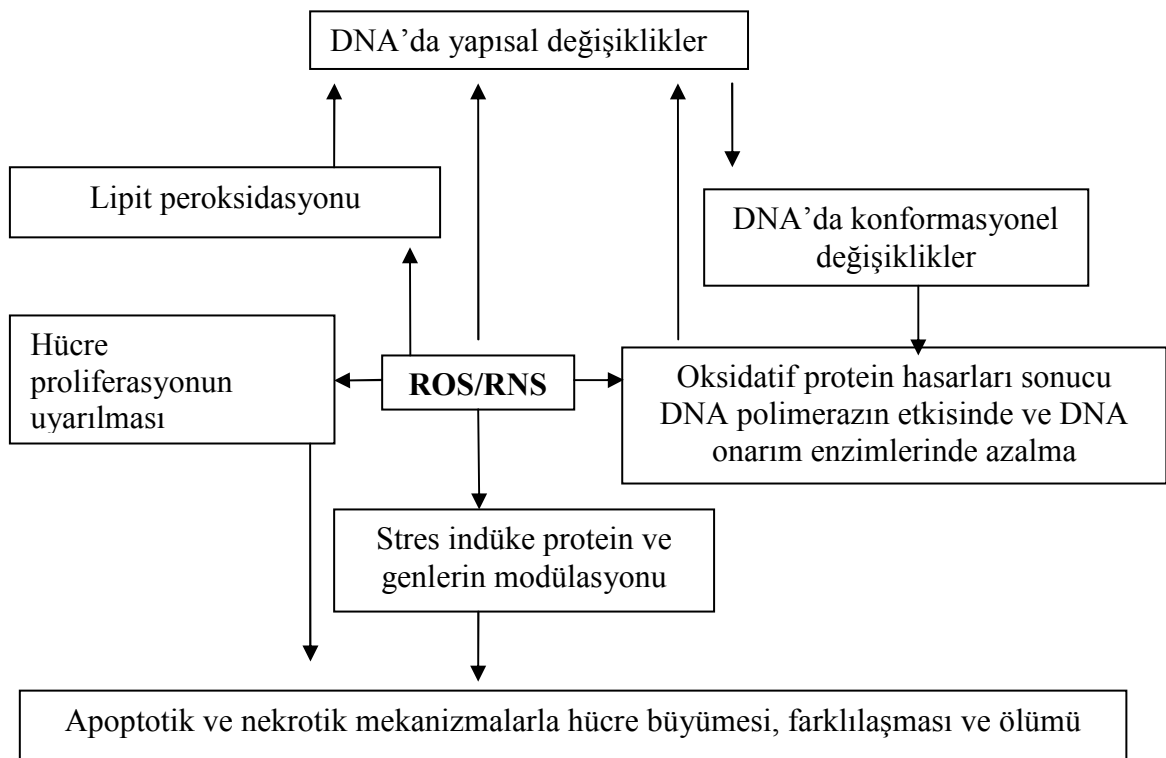
1-Hava kirliliği: Havadaki azot dioksit ve kükürt dioksit gazları

2-Sigara dumanı: Sigara içenlerde veya dumanına maruz kalanlarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyona duyarlılığının arttığı buna mukabil antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür.

- 3-Kimyasal maddeler: Çözücüler, pestisitler, anestetikler, aromatik hidrokarbonlar, asbest
- 4-Antineoplastik ilaçlar: Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin
- 5-Glutation tüketen ilaçlar: Asetaminofen, kokain
- 6-Radyasyon: Radyasyon su molekülüne etki ederek hidroksil radikali oluşturmaktadır.
- 7-Stres: Stres sonrası lipit peroksit düzeyleri artar, protein ve DNA hasarı oluşur.
- 8-Alkol: Alkol hepatotoksik etkisi nedeniyle karaciğerde serbest radikal oluşumunu artırarak lipit peroksidasyonuna neden olur.
- 9-Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA): Yapılarındaki çift bağlardan dolayı kolayca otooksidasyona uğramaktadırlar. Bundan dolayı çoklu doymamış yağ asitlerini fazla tüketen canlılarda lipit peroksidasyonu artmakta ve antioksidan rezervleri azalmaktadır
- 10-Yüksek kalorili diyet: Yüksek kalorili gıdaların biyolojik moleküllerde daha fazla oksidatif hasar oluşturduğu gözlenmiştir.
- 11-Sebze ve meyvelerden fakir diyet: Yetersiz sebze ve meyve tüketenlerde yüksek oranda lipit peroksidasyonu meydana gelmektedir.
- 12-Hayvansal proteinlerden zengin beslenme: Hayvansal proteinlerin otooksidasyona bitkisel proteinlerden daha az dirençlidir.
- 13-Aşırı demir ve bakır alınması: Metal iyonları biyolojik sistemlerde serbest radikal ve metal-oksijen kompleksleri üretmek için süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girmektedir. Sonuçta oksidatif DNA hasarı oluşmaktadır (199).

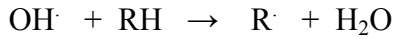
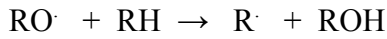
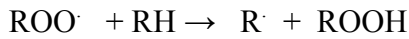
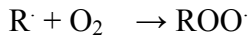
#### 4.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Şekil- 6. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri



#### 4.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır. Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH'dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder.



Bir çok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti  $RO\cdot$  ve  $OH\cdot$  verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonlarını başlatacak olan  $R\cdot$  radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (200-202).

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, stein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (195, 201, 203).

#### **4.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1) Amino asitlerin modifikasyonu,
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu,
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (204).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (205).

#### **4.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynarlar (205).

Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2$  buradaki mukopolisakkarit olan hyalüranoik asidi parçalarlar (174). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (206).

#### **4.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri**

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (194).

DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit ( $NO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ) ve nitrik asit ( $HNO_3$ ) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Farklı ROS farklı

yollardan DNA hasarlarına neden olurlar (195,196). Örneğin  $O_2$  ve  $H_2O_2$  hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmezken  $OH\cdot$  radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır (197). Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (177,178).

Hidroksil radikali pürin bazları ile C4, C5 ve C8 pozisyonlarından reaksiyona girerek sırasıyla C4-OH-, C5-OH-, ve C8-OH- pürin radikallerini oluşturmaktadır (179). C4-OH- ve C5-OH-pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluştururlar. C8-OH-pürin radikallerinin bir elektronlarının oksidasyonu ve bir elektronlarının redüksiyonu ile sırasıyla 8-hidroksipürinler (7,8-dihidroksi-8-oxo-pürinler) ve formamidopirimidinler oluşur (178). Şekil-2'de 8-hidroksiguanin (7,8-dihidroksi-8-oxoguanin:8-OH-Gua) ve 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin (FapyGua) oluşum mekanizmaları görülmektedir. Her ikisi de hem oksijenli hem de oksijensiz ortamlarda meydana gelebilmektedir. İndirgeyici ajanlar formamido- pirimidinlerin oluşumunu arttırırken 8-OH-pirimidinlerin oluşması için oksijenli ortam uygun görülmektedir. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının ölçülmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir (180).

Timinin alil radikalının oksidasyonu ile 5-hidroksimetilurasil ve 5-furmilurasil oluşmaktadır. Dehidrasyon ve deaminasyon reaksiyonlarına yalnızca sitozin katılabilmektedir. Böylece sitozin; glkol dehidrasyonla urasil, glkol deaminasyon ile 5-hidroksi urasil (5-OH-Ura), dehidrasyon ve deaminasyon ile de 5-hidroksisitozini (5-OH-Cyt) vermektedir.

Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır (177). Şeker radikalleri birçok farklı reaksiyonla meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4' merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. C1 merkezli radikallerin oksidasyonu ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikaline moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır.

Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5' merkezli peroksil radikali oksil radikaline dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest



kalmasına yol açmaktadır (181). DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir.

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagenezise, kanserogenezise ve yaşlanmaya yol açmaktadır (182).

#### **4.5. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler, güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi ve serbest radikal tutucuları etkili olmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasarlar genel olarak şöyle sıralanabilir;

1. Hücre membran bütünlüğünün bozulması
2. Membran lipit ve proteinlerinin denatürasyonu
3. Nükleik asitlerin (DNA/RNA) mutasyonu
4. İmmün sistemin supresyonu

Organizmada oksidan ürünlere karşı savunma üç şekilde gerçekleşmektedir;

1. Serbest radikal reaksiyonlarının sonlandırılması
2. Serbest radikal reaksiyonlarının sınırlandırılması
3. Oluşan serbest radikallerin detoksifikasyonu

Antioksidanların başlıca etki mekanizmaları ise şöyledir;

1. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.

2. Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme işlemidir. A vitamini ve flavanoidler bu tip etki gösterirler.

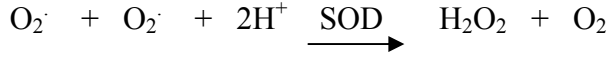
3. Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleme işlemidir. Hemoglobun, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki gösterirler.

4. Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı tamir etme işlemidir (211).

## I. Enzimatik Antioksidanlar

### 1. Süperoksit Dismutaz

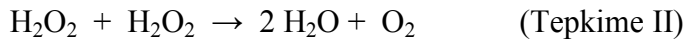
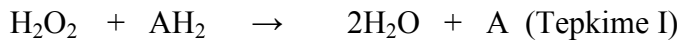
SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile  $O_2^{\cdot -}$ 'nin dismutasyonu ile  $H_2O_2$  çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden  $H_2O_2$  çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (212,213).

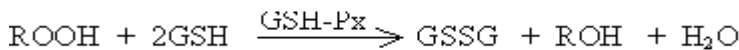
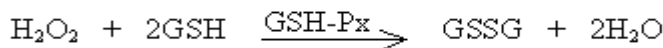
### 2. Katalaz

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (214). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır (229).  $H_2O_2$  oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1) veya  $H_2O_2$  oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır.

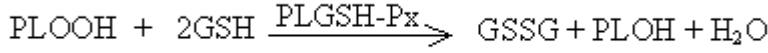
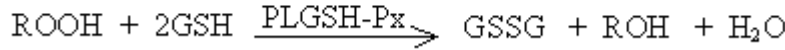


### 3. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), hidrojen peroksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak  $H_2O_2$ 'nin redüksiyonunu katalizler (214).

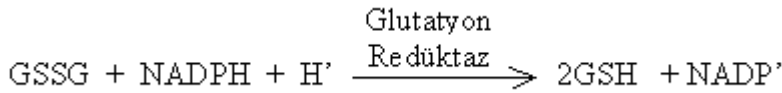


Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) da molekül ağırlığı 20.000 dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger.



Membrana bağılı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

Hidroperoksidlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.

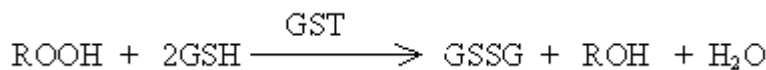


GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller.

Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

#### 4. Glutation-S-Transferaz

Glutation-S-Transferaz (GST)'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar. Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutatyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.



Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'lerin, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutatyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'lerin kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir.

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler.

## **5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

## **II. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

### **1. C Vitamini (Askorbik Asit)**

C vitamini, suda çözünme özelliği gösterir ve lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.

C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının  $\alpha$ -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin

bakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C vitamini, organizmada bir çok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen (redükten) olarak görev yapmaktadır. Prokollajenin yapısında yer alan lizin ve prolinin hidroksilasyonundan sorumlu enzim olan protokollajen hidroksilazın yapısında C vitamini kofaktör olarak görev yapar. Bu hidroksilasyon reaksiyonu olmaz ise kollajen fibrilleri arasında çapraz bağlantılar oluşmayacak ve kollajen dokunun bütünlüğü bozulacaktır. Benzer şekilde C vitamini,  $\gamma$ -bütirobetainin hidroksilasyonu ile karnitin oluşumunda rol oynar. Tirozin metabolizmasında, mikrozomal ilaç metabolizmasında, adrenallerde epinefrin ve antiinflamatuvar steroidlerin sentezinde, folik asit metabolizmasında ve lökosit fonksiyonlarında C vitamini etkili olmaktadır. C vitaminin bu işlevleri özellikle  $Fe^{+2}$  enzim sistemleri üzerindeki indirgen etkisine bağlıdır.

Askorbik asit güçlü bir indirgeyicidir. Dehidroaskorbik asit ile bir redoks sistem oluşturur. Standart şartlarda oksidan ve redükten kapasitesi eşittir. Ancak fizyolojik şartlarda bu eşitlik sağlanamadığı için askorbik asit elektron vericisi olarak görev yapar. Bu özelliğinden dolayı biyolojik sistemlerde askorbik asitin en önemli fonksiyonu hidrojen taşıyıcısı olarak rol oynamasıdır. Askorbik asit suda çözünen süperoksit ( $O_2^-$ ), single oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ ) ve hidroksil radikalleri ( $OH^\cdot$ ) ile direk olarak reaksiyona giren zincir kıran bir antioksidandır.

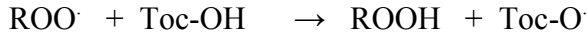
Askorbik asitin diğer bir özelliği, antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etki de göstermesidir. Askorbik asit metal iyonlarının varlığında pro-oksidan gibi rol oynar. Askorbik asit ferri demiri ( $Fe^{+3}$ ) ferro demire ( $Fe^{+2}$ ) indirgeyen süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) dışındaki tek hücrel ajandır. Bu yolla askorbat, proteine bağlı olan ferri demiri uzaklaştırmak yada doğrudan indirgeyerek fenton reaksiyonunda hidrojen peroksitle ( $H_2O_2$ ) etkileşmeye uygun olan ferro demire dönüştürür. Yani süperoksit ( $O_2^-$ ) üretimine katkıda bulunur. Bu özelliğinden dolayı askorbik asit serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir pro-oksidan olarak değerlendirilir. Fakat bu etkisi sadece düşük konsantrasyonlarda görülmekte olup daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki göstermektedir (215).

## 2. A Vitamini ( $\beta$ -Karoten)

$\beta$ -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (213,214).

### 3. E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)

$\alpha$  -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin  $\alpha$  -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (194). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest  $\alpha$  -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece  $\alpha$  -tokoferol kolay rezersible oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (215).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (216,217).

### 4. Polifenoller/Flavanoidler

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

### 5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Fenton reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

### 6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Plazmada bakır taşıyan seruloplazmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesine sahiptir, ferro demiri ( $\text{Fe}^{+2}$ ) ferri demire ( $\text{Fe}^{+3}$ ) okside ederek Fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu ve bu şekilde demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

### 7. Albümin

Albumin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalin serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

### **8. Ürik Asit**

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

### **9. Bilirubin**

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir.

### **10. Melatonin**

Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır.

### **11. Glutation (GSH)**

Karaciğerde glutamik asit, sistein ve glisinden sentezlenir. Suda çözünen, antioksidan etkili indirgeyici bir ajandır.

### **12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)**

HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir.

### **13. Ferritin**

Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteinidir.

### **14. Mannitol**

Ortamdaki OH radikali topluyarak temizleyen antioksidan etkili bir maddedir. Beyin ödeminin tedavisinde sık kullanılır.

### **15. Ubikinon (Koenzim Q)**

Mitokondriyal ETS'nde elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

### **16. Allopurinol/Oksipurinol**

Ksantin oksidaz enzimini inhibe edip hidrojen peroksit oluşumunu önleyerek antioksidan etki göstermektedir.

### **17. Sistein/Asetilsistein**

Non-esansiyel kükürtlü bir amino asit/amino asit derivesidir.

### **18. Haptoglobin**

Plazmadaki serbest hemoglobini bağlayan bir akut faz reaktanıdır.

#### **19. Adenozin**

Adenozin trifosfat (ATP)'ın bileşiminde yer alan bir pürin nükleozitidir.

#### **20. Hemopeksin**

Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

#### **21. Lipoik asit**

Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir. Diyabetik nöropatide ve Alzheimer hastalığında beyin fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu belirtilmektedir.

#### **22. Histidin**

Bazik etkili yarı esansiyel bir amino asittir.

#### **23. Selenyum**

Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

#### **24. Sitokinler**

Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin enflamatuar süreç üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkileri vardır. Başlıca sitokinler; interlökinler ve interferonlardır.

### **4.6. Total Oksidatif Stres (TOS)**

Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin, antioksidan enzim ve maddeleri aşması durumudur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipit ve DNA'sına zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

### **4.7. Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS veya TAK)**

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (218).



TAS/TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutation (GSH), flavanoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan maddelerin miktarının albümin, ürik asit ve askorbik asit miktarından az olmasından kaynaklanmaktadır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (219, 234).

#### **4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Total reaktif oksijen ürünlerinin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (221,222).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidatif Stres (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Status (TAS)}}$$

## 5. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamıza, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik olarak kronik orta ve şiddetli plak tip psoriasis tanısı konulan 40 hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, alkol, sigara ve ilaç kullanmayan sağlıklı 47 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak yürütüldü.

### **Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri:**

- 18 yaşından büyük olması, 55 yaşından küçük olması
- PASI skorunun 10 ve üzeri olarak hesaplanan orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastası olması.
- Klinik olarak aktif ancak stabil plak psoriasis olması.
- Hastanın bilgilendirme formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve “Hasta Onam Formu”nu imzalaması.

### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:**

- Palmoplantar psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis klinik alt tiplerine sahip olması.
- Son 12 hafta içerisinde sistemik psoriasis tedavisi veya PUVA fotokemoterapisi almış olması.
- Son iki hafta içerisinde topikal kortikosteroid, vitamin A veya D analogları, ditranol veya UVB tedavisi almış olması.
- Alkol, sigara ve ilaç kullanması
- Tanı konulmuş başka bir sistemik hastalığı olması.

Hastaların anamnezlerinde yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, psoriasisin başlangıç şekli (ani, yavaş başlangıç, progresif seyir) ve süresi, eşlik eden bulgular, öz ve soy geçmişlerinde risk faktörleri sorgulandı. Kontrol grubunda ise yaş, cinsiyet, boy ,kilo öz ve soygeçmişler sorgulanarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların Vücut kitle indeksi (BMI); (kilo) kg/(boy) cm<sup>2</sup> formülü kullanılarak hesaplandı.

Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Kronik plak tip psoriasisli hastalara Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) uygulanarak hastalık şiddeti belirlendi. PASI, psoriasisite etkilenen vücut yüzey alanının oranlanması ve psoriatik plakların

eritem, deskuamasyon ve infiltrasyon derecesinin belirlenmesi esasına dayanır. Bu skorumda sistemde 4 vücut bölgesi baş (B), gövde (G), üst ekstremiteler (Ü), alt ekstremitelerin (A) tutulum yüzdeleri ve her bir bölgedeki lezyonların eritem (E), infiltrasyon (İ) ve kepeklenme (K) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek sonuç elde edilir. PASI skoru, daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı yansıtabilecek şekilde 0,1 birimlik artışlar çerçevesinde 0 ile 72 arasında değişmektedir. PASI skorunun hesaplanması Tablo-5'de şematize edilmiştir (154).

**Tablo-5. PASI Skoruması**

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
İnfiltrasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Deskuamasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Alan(%)	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

PASI değeri şu şekilde hesaplandı:

$PASI = 0,1(EB+İB+KB)$ başın tutulum yüzdesi+ $0,2(EÜ+İÜ+KÜ)$ üst ekstremitelerin tutulum yüzdesi+ $0,3(EG+İG+KG)$ gövdenin tutulum yüzdesi + $0,4(EA+İA+KA)$ alt ekstremitelerin tutulum yüzdesi.

Alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri çalışılncaya kadar -80 °C 'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri, prolidaz enzim aktivitesi, total antioksidan seviye ve total oksidan seviye durumları değerlendirmek üzere çözdürüldü. Prolidaz enzim aktivitesi için kolorimetrik ölçüm yöntemi olan yeni geliştirilen modifiye (optimize) chinard metodu total antioksidan seviye ve total oksidan seviye durumlarını ölçmek üzere Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem kullanıldı (235,236).

### 5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

1- Santrifüj (Hettich® Universal 30 RF)

2- Spektroflorometre (Shimadzu® RF-1501 MODEL, Japon)

- 3- Derin dondurucu (New Brunswick Scientific® , C54285 model)
- 4- Hassas terazi (Sartorius® marka 0,0001 g'a duyarlı)
- 5- Dijital pH-metre (Hanna® , pH 211 model Japon)
- 6- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset®, USA)
- 7- Vorteks ( DCA-VF®-2 )
- 8- Visible spektrofotometre (Jasco® V-530 UV/Vİ3 Spektrofotometre)
- 9- Su banyosu (Nüve® BM 402)

## **5.2.Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Modifiye (Optimize) Chinard Metodu)**

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe renk) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.



Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl ve MnCl<sub>2</sub> ile preinkübasyonu
2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu
3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak modifiye (optimize) chinard metodu ile ölçülmesi

### **5.2.1. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayraçlar**

1. Ön inkübasyon çözeltisi : pH:7' de 50 mmol/L Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/L GSH ,50 mmol/LMnCl<sub>2</sub> çözdürüldü.

2.Substrat çözeltisi: Öninkübasyon çözeltisi içerisinde 144 mmol/L glisil-Lprolindipeptidi çözdürüldü. Ancak substrat çözeltisi için pH:7.8'lik Tris HCl tampon kullanıldı.

3. Tepkimeyi durdurma çözeltisi : 1 mL glasiyal asetik asit kullanıldı.

4. Ninhidrin çözeltisi (modifiye (optimize) chinard çözeltisi) : 0.5 mol/L'lik ortofosforik asit içerisinde 3 g/dL olacak şekilde ninhidrin manyetik karıştırıcı ve ısı yardımıyla 70 °C' de

eritildi.

5. Prolin standartı : 5 mg L-prolin bir miktar deiyonize su içinde çözdürülüp son hacmi 100 mL ye tamamlandı.

### **İşlem**

a-) Yöntemde, 100 uL serum ile 100 uL serum fizyolojik karıştırılıp bu karışımdan 25 uL alınıp, 1 mmol/L GSH ve 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> pH 7 'de 50 mmol/L Tris HCl tampondan oluşan ön inkübasyon solüsyonundan 75 uL alınarak 37 °C' de 30 dakika inkübe edildi.

b-) Karışımın üzerine 144 mmol/L Gly-pro içeren ön inkübasyon çözeltisinden (pH 7.8) 100 uL eklenerek 37 °C' de 5 dakika inkübe edildi.

c-) Daha sonra inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüpleri hazırlandı. İnkübasyonlu tüplere inkübasyonun sonunda 1mL glasiyal asetik asit ilave edilerek reaksiyon durduruldu. İnkübe edilmemiş örnek bulunan sıfır zaman tüplerine de aynı hacimde glasiyal asetik asit ilave edilip reaksiyon durduruldu.

d-) İnkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüplerin üzerine 300uL Tris-HCl tamponu (pH:7.8) ve 1 mL Ninhidrin çözeltisi eklendi.

e-) Yukarıdaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılarak 90 °C' de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup beklenmeden 515 nm'deki absorbanslar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutuldu (205,206). Ölçülen prolin derişimleri standart olarak kullanılan 5 mg/dL'lik L-prolin ile karşılaştırılarak hesaplandı.. Prolidaz enzim aktivitesi birimi olarak, enzimin Gly-Prolin substratını parçalayarak prolin oluşturduğu basamaktaki 1 dakikada oluşan µmol /L cinsinden prolin olarak tanımlandı. Ninhidrin tepkimesindeki prolinin molar absorbans katsayısı 27.2'dir (238-241).

### **5.3. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması:**

Prolidaz aktivite düzeyi :  $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$

S

A: İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (µmol/L)

S: Standart absorbans değeri

Faktör: Dilüsyon değerleri/inkübasyon periyodu

Prolidaz aktivite düzeyi :  $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$  : 1 litrede 1 dakikada oluşan

S  $\mu\text{mol}$  prolin miktarı

**Serumda aktivite tanımı:** 1  $\mu\text{mol}$  substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

#### 5.4. Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS veya TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

#### Total Antioksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

**Reaktif 1:** 75 mM Clark tamponu (pH:1.8) içerisinde 10 mM o-dianisidine dihydrochloride ve 45  $\mu\text{M}$  Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** Clark tamponu (pH:1.8) içerisinde 7,5 mM Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) çözdürülerek hazırlanır.

240 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

#### Prensip

$\text{Fe}^{2+}$ -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (235) (mmol Troloks Eqv./L).

#### 5.5. Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

#### Total Oksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

**Reaktif 1:** 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında glycerol çözülüp daha sonra 250 uM xyleneol orange çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

560 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

### **Prensip**

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (236) (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv./L).

### **5.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ); Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Total Antioksidan Seviye (TAS)'ye bölünmesi ile hesaplandı (235,236).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidatif Stres (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Status (TAS)}}$$

### **5.7. Yapılan İstatistiksel Analizler**

Ticari bir program olan SPSS 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler ve şekiller yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirmek için ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

## 6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 psoriasis hastasından 18'si (%45) kadın, 22'si (%55) erkek idi. Kontrol grubu ise 24 (%51) sağlıklı kadın, 23 (51) sağlıklı erkek olmak üzere toplam 47 kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları sırası ile  $37,90 \pm 10,75$  ve  $36,60 \pm 8,29$  idi. Hasta grubunda BMI ortalaması  $25,07 \pm 4,41$  iken, kontrol grubunda  $25,21 \pm 4,00$  idi (Tablo 6-1). Her iki grup arasında BMI, yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve BMI değerleri psoriasis hastalık süresi ve PASI değerleri Tablo-6'da verilmiştir.

**Tablo-6.**Hasta ve Kontrol gruplarının Demografik ve Karakteristik bilgileri

	Kontrol (n= 47) Ortalama $\pm$ S.D	Hasta (n=40) Ortalama $\pm$ S.D	P Değeri
Cinsiyet (E/K)	23/24	22/18	>0,05
Yaş (Yıl)	$36,60 \pm 8,29$	$37,90 \pm 10,75$	>0,05
Boy (cm)	$171 \pm 0,80$	$170 \pm 0,80$	>0,05
Kilo (Kg)	$75,32 \pm 12,14$	$73,83 \pm 13,59$	>0,05
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	$25,21 \pm 4,00$	$25,07 \pm 4,41$	>0,05
PASI		$33,95 \pm 15,26$	
Hastalık.Süresi (Yıl)		$10,13 \pm 7,69$	

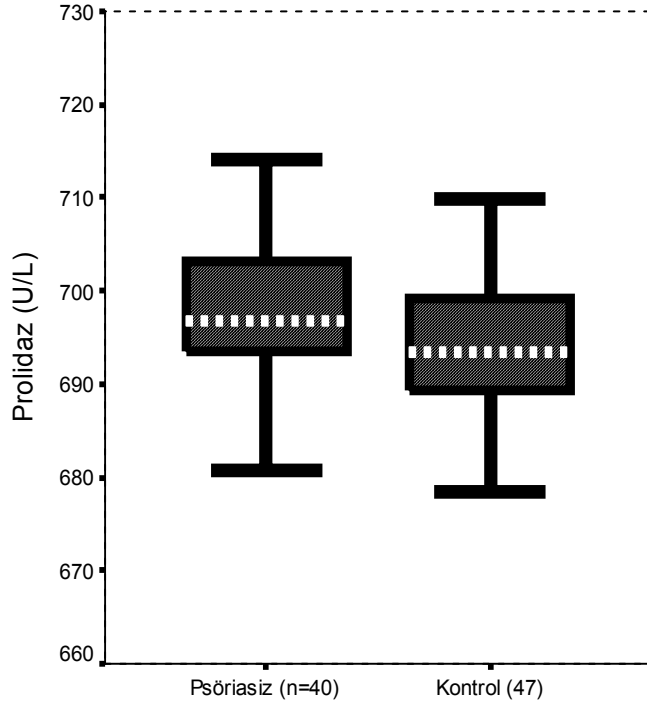
Çalışmamızın sonucunda, prolidaz aktivitesi ile total oksidan seviyenin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Total antioksidan seviye ise hastalarda daha düşük gözlenmiştir ( $p < 0,01$ ). Buna bağlı olarak oksidatif stres indeksinin de hasta grubunda yüksek olduğu ( $p < 0,001$ ) tespit edilmiştir. Sonuçlarımız Tablo-7'de özetlenmiştir.



**Tablo-7.** Hasta ve Kontrol gruplarında Prolidaz, Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi parametreleri

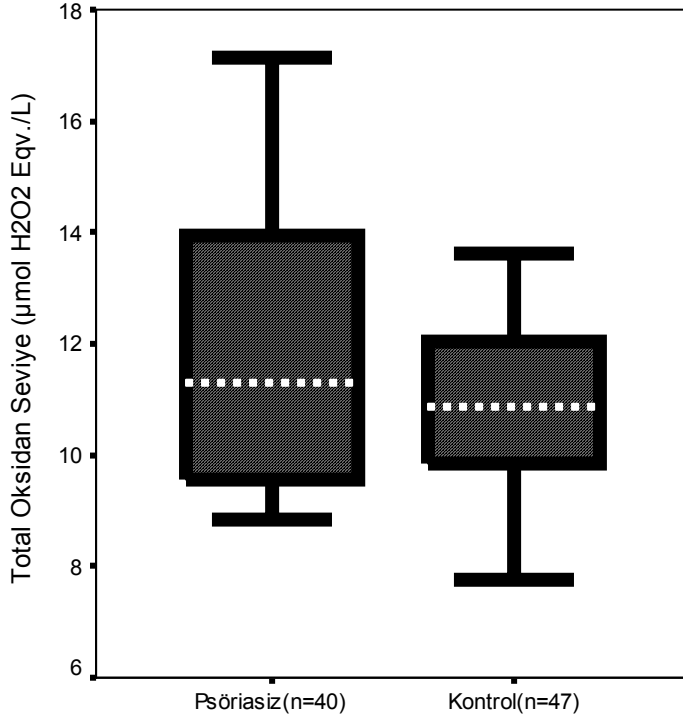
	Kontrol (n= 47)	Hasta (n=40)	<i>P</i> Değeri
	Ortalama $\pm$ S.D	Ortalama $\pm$ S.D	
Prolidaz (U/L)	694,03 $\pm$ 8,62	699,11 $\pm$ 9,92	0,01
Total Oksidan Seviye ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv./L)	10,89 $\pm$ 1,49	12,05 $\pm$ 2,66	0,01
Total Antioksidan Seviye (mmol Troloks Eqv./L)	1,18 $\pm$ 0,20	1,09 $\pm$ 0,13	0,01
Oksidatif Stres İndeksi (AU)	0,93 $\pm$ 0,17	1,12 $\pm$ 0,28	<0,001

Psoriasisli hastaların prolidaz düzeyi ortalaması  $699,11 \pm 9,92$ , sağlıklı kontrollerin  $694,03 \pm 8,62$  olarak bulundu (Tablo-7). İki grup karşılaştırıldığında boxplot grafiğinde istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubunun prolidaz seviyeleri arasında artış olduğu tespit edildi (Şekil-7).



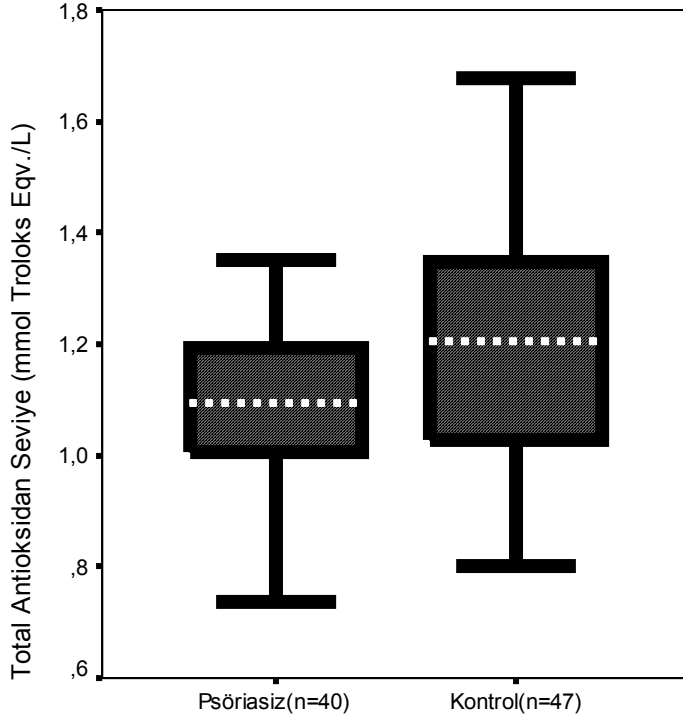
**Şekil -7.** Hasta ve kontrol gruplarının Prolidaz Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Psoriasisli hastaların Total Oksidan Seviye düzeyi ortalaması  $12,05 \pm 2,66$  sağlıklı kontrollerin  $10,89 \pm 1,49$  olarak bulundu (Tablo-7). İki grup karşılaştırıldığında boxplot grafiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre artış olduğu görüldü (Şekil-8).



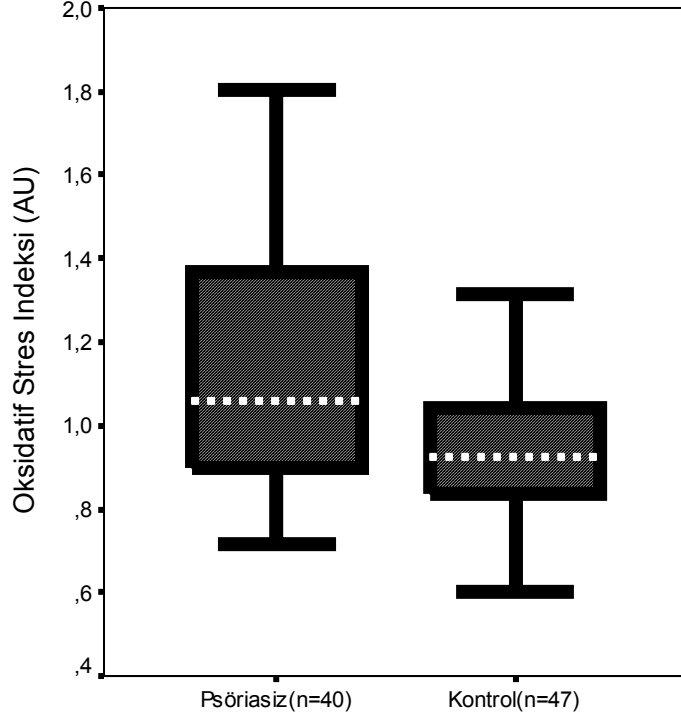
**Şekil-8.**Hasta ve kontrol gruplarının Total Oksidan Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Psoriasisli hastaların Total Antioksidan Seviye düzeyi ortalaması  $1,09 \pm 0,13$  sağlıklı kontrollerin  $1,18 \pm 0,20$  olarak bulundu (Tablo-7). İki grup karşılaştırıldığında boxplot grafiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre bir azalma olduğu görüldü (Şekil-9).



**Şekil-9.** Hasta ve kontrol gruplarının Total Antioksidan Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

Psoriasisli hastaların Oksidatif Stres İndeksi düzeyi ortalaması  $12,05 \pm 2,66$  sağlıklı kontrollerin  $0,93 \pm 0,17$  olarak bulundu (Tablo-7). İki grup karşılaştırıldığında boxplot grafiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu görüldü (Şekil-10).



**Şekil-10.** Hasta ve kontrol gruplarının Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Psoriasis; eritemli, skuamlı, keskin sınırlı, infiltrate plaklarla karakterize olan, hiperproliferatif, T hücre aracılı, inflamatuvar, kronik seyirli bir deri hastalığıdır(1-4). Psoriasisin toplumda görülme sıklığı, coğrafik ve çevresel farklılıklardan etkilenmekle birlikte %0,5–4,6 arasında değişmektedir(7). Psoriasisin patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte temel fizyopatolojik olay; epidermal hücre proliferasyonunun artışı ve inflamasyon tablosunun olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalar, psoriasisin özellikle T lenfosit aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Kollajenler hayvansal dokuların ana bileşiği olup, vücutta en fazla bulunan proteindir (169 ). Kollajen, bağ doku iskeletinin temelini sağlar. Birçok hücre bir kollajen matriksin içinde bulunur. Hücre, kollajen ilişkisi; inflamasyon, hücre hareketi, yara iyileşmesi, trofoblast implantasyonu ve fetal gelişim için temeldir.

Kollajenin metabolik döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için önemi büyüktür (169). Prolidaz kollajen yapısındaki prolinin glisin ile yaptığı peptid bağımlı yıkan tek enzim olmasından dolayı prolidaz aktivitesinin kollajen turnover hızı ile direkt olarak ilişkili olmasını beklenir (152). Geniş doku dağılımı olması prolidaz enzim aktivitesindeki değişimlerin pekçok hastalığın gelişiminde ve sonucunda önem kazanabileceğini düşündürmektedir. Kronik inflamasyon ile giden hastalıklarda prolidaz enzim aktivitesinin değerlendirildiği yapılan az sayıda çalışmada enzim aktivitesi kollajen yıkımına bağlı olarak yüksek bulunmuştur (228-230). Yaptığımız detaylı incelemeye rağmen psoriasis hastalığında prolidaz ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmamızda biz kollajenin metabolik döngüsünde spesifik bir enzim olduğu için önemi büyük olan ve hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı aşamasında rol oynayan prolidaz enzim aktivitesinin psoriasis hastalığındaki rolünü araştırmak istedik. Çalışmamızın sonucunda, hasta grubunun değerleri ile kontrol grubu değerleri istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda hasta grubunda prolidaz enzim aktivitesini anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük ( $P<0.01$ ). Prolidaz aktivitesi, ekstrasellüler matrixin önemli bir elemanı olan kollajen proteininin metabolizmasını yansıtmaları bakımından pekçok hastalığın etiyopatogenezi, progresyonu ve klinik seyri ile değişikliğe uğraması muhtemel gözükmektedir. Psoriasis hastalarında inflamasyona bağlı olarak kollajen proteinlerinin metabolizmaları turnoverlarının hızlanmasına bağlı olarak önemli ölçüde değişikliğe uğramıştır. Kollajen metabolizmasındaki

bu değişikliklerin psoriasisde meydana gelen klinik ve patolojik olayların hangisine bağlı olduğu belli değildir. Prolidaz enzim aktivitesinin psoriasis hastalarındaki rolünün belirlenebilmesi çok daha detaylı ve geniş kapsamlı ileri çalışmaları gerektirmektedir. Hastalarda tespit ettiğimiz yüksek prolidaz düzeyleri; bize kollajen turnover ve dolayısıyla metabolizmasının hızının arttığını gösteren önemli bir biyokimyasal parametredir.

Oksidatif stres iyonize ve UV radyasyona maruziyet, inflamasyon vb. gibi çeşitli etkenlerle oluşur. Reaktif oksijen türleri (ROS), hipoksi ve özellikle reoksijenizasyon durumlarında ortaya çıkar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve süperoksit üretimi demir katalize fenton reaksiyonu gibi birçok hücrel reaksiyonda lipooksijenazlar, peroksidazlar, NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz gibi çeşitli enzimler aracılığı ile oluşur. Bunlar ve diğer serbest radikallerce hasarlanan ana hücrel komponentler; lipitler, proteinler, karbohidratlar ve nükleik asitlerdir. Hipoksi ile oluşan oksidatif stresin sonuçları dokuya ve/veya dokunun anoksiye olan toleransına, hücre membran özelliklerine, endojen antioksidan içeriğine ve hücrenin bunu kullanabilmesine bağlıdır (207).

Deride sürekli ROS üretimi olur. Bu üretim aktive nötrofiller ya da enzim aktivitesi sonucu oluşan radikaller gibi endojen kaynaklı ve prooksidatif uyarı olan UV ışınları gibi eksojen kaynaklı olabilir. ROS aracılı oksidatif hasar çok sayıda biyomolekülü etkileyerek DNA modifikasyonu, lipid peroksidasyonu, inflamatuvar sitokin salınımı gibi etkiler oluşturur. Bu etkilerden korunmak için memeli derisi çok sayıda antioksidan savunma mekanizması geliştirmiş, enzimatik (glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz vb.) ve non-enzimatik (alfa tokoferol, ubikinon, beta karoten, askorbat ve glutasyon vb.) antioksidanlarla donatılmıştır. ROS oluşumu, antioksidan savunma mekanizması, peroksidatif membran hasarı ve inflamatuvar ya da dejeneratif patolojik süreçler arasında yakın bir ilişki olduğu varsayılmaktadır (223).

Psoriasis gibi inflamatuvar deri hastalıklarının patogeneğinde genetik yatkınlık temelinde, reaktif oksijen türleri (ROS) ile aracılı oksidatif stresin rol oynayabileceği düşünölmektedir (209). Polimorfonökleer lökositlerin psoriatik lezyonlara kemotaksisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Polimorfonökleer lökositlerinin psoriatik lezyonlarda ROS artan seviyeleri ile birlikte yetersiz antioksidan sistem ile dermise sızdığı düşünölmektedir (210). Psoriatik lezyonlarda keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından üretilen ROS nötrofil kemotaksisine ve böylece nötrofil birikimi sonucunda fagositik reaksiyonlarda süperoksit üretimine neden olduğu düşünölmektedir (211).

Psoriasisın şiddetiyle doğru orantılı olarak artan inflamasyonun lipid peroksidasyonunu da artıracadı, plazma glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalması ile de

serbest radikallerin artacağı düşünülecek olursa; psoriasisli hastalarda oksidatif stresin artmış olması beklenen bir durumdur. Lipid peroksidasyonu sonucunda artan ROS fosfolipaz A2'yi aktif hale getirerek araşidonik asitmetabolizmasının uyarılması ile birlikte birçok mediyatörün üretimine sebep olabilir. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan mediyatörler adenilat siklazı deaktive, guanilat siklazı ise aktive ederler, böylece cAMP/cGMP oranı azalarak psoriatik lezyonlarda epidermal hiperproliferasyona neden olur.(209)

Psoriasisli hastalarda antioksidan sistem üzerine az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda antioksidan kapasite nötrofil glutatyon peroksidaz, eritrosit SOD, katalaz ve plazma vitamin E düzeyi ile değerlendirilmiş ve şiddetli hastalıkta antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Psoriasisde ROS'nün yüksek değerlerde olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ROS artışının hastalığın inflamatuvar karakterde olmasına ve lökositlerin sekonder olarak artmasına bağlı olacağı sonucuna varılmıştır (224-226).

SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. SOD ile  $O_2^-$ 'nin dismutasyonu ile  $H_2O_2$  çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Psoriatik hastalarda yapılan çalışmalarda SOD aktivitesi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Therond ve ark.(232) psoriasisli hastalarda eritrosit ve fibroblast SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulmuşken, Polkanov ve ark.(233) ve Yıldırım ve ark.(234) kontrol grubuna göre psoriasisli hastalarda eritrosit SOD düzeylerini düşük bulmuşlardır. Psoriasis hastalarında bulunan düşük SOD düzeylerinin antioksidan sistemdeki yetersizlik nedeniyle olduğu söylenebilir (234).

Katalaz,  $H_2O_2$  oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle veya  $H_2O_2$  oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır. Polkanov ve ark.(233) ve Yıldırım ve ark.(234) kontrol grubuna göre psoriasisli hastalarda eritrosit katalaz seviyesini yüksek bulmuşken, Therond ve ark.(232) psoriasisli hastalarda eritrosit katalaz seviyesinin sağlıklı kontrollerle arasında önemli bir fark bulamamışlardır. Psoriasisli hastalarda antioksidan sistemdeki yetmezliğe bağlı savunma mekanizması olarak katalaz seviyesinin yüksek bulunması muhtemeldir (233)

Vitamin E ve beta karoten yağda çözünebilir vitaminlerdir. Bu vitaminler lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma basamağıdır ve hücre membranlarını serbest radikallerden korurlar. Selenyum, glutatyon peroksidazın aktivasyonunda rol oynar. Bu enzim, süperoksit dismutaz ve katalaz ile birlikte hücreleri serbest radikallerden ve hidro ya da lipoperoksidazlardan korur. Tokoferol, karotenoidler ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler



hücrelerde hidroperoksit gruplarını değiştirerek toksik etkiyi azaltırlar (224). Kökçam ve ark (224) psoriasisli hastalarda plazma vitamin E seviyesi, plasma glutatyon peroksidaz aktivitesi ve eritrosit sayısının kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Beta karoten, vitamin E ve selenyum gibi antioksidanlar; psoriasisli hastalarda, serbest radikalleri inaktive etme özelliği ile antiinflamatuvar etki gösterir ve hücre membran stabilitesini sağlayarak da etkili olurlar.

Rocha-Pereira ve ark. (225) psoriasisli hastalarda eritrosit antioksidan kapasitesi, membran vitamin E, glutatyon peroksidaz aktivitesi, selenyum ve glutatyon düzeyini belirgin olarak düşük bulmuşlardır. ROS'ne karşı korunmada glutatyon seviyesi, membran lipid peroksidasyonuna karşı savunmada ise yağda çözünebilir vitamin E seviyesi önemlidir.

Psoriasisde lökositlerin artması sonucu nötrofil aktivasyonu ile ROS'de artış olur. ROS'nün artması ise lipid peroksidasyonuna neden olur (225). Seifert ve ark. (226) kronik plak tip psoriasisli olan hastalarda nötrofil glutatyon peroksidaz aktivitesini sağlıklı bireylere oranla düşük bulmuşlardır. Ancak hastaların glutatyon peroksidaz aktivitesiyle PASI değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Lökositler önemli bir ROS kaynağıdır ve glutatyon peroksidaz lökositlerde, hücre içi peroksidlerin detoksifikasyonunu sağlayan bir antioksidandır.

Psoriatik hastalarda oral selenyum ve vitamin E kullanımı ile eritrosit GSH-Px aktivitesinde belirgin artış görülür. Hem vitamin E, hem de glutatyon peroksidaz, oksidatif strese karşı koruyucu moleküllerdir. Psoriasisli hastalarda selenyum ve vitamin E düzeylerinin normal seviyelerde olmadığı gösterilmiştir. Jain ve ark. (227) psoriasisli hastalarda eritrosit selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz aktivitesi ve plazma vitamin E düzeyini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada eritrosit glutatyon peroksidaz düzeyi ve plazma vitamin E düzeyinin, psoriasisli hastalarda deri tutulum alanı ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Düşük glutatyon peroksidaz düzeyinin malnutrisyon, alkol kullanımı ve vejeteryan diyetle ya da psoriasisli hastalarda artmış deskuamasyon ile selenyum kaybına bağlı olabileceği öne sürülmüştür .

Psoriasis hastalığında oksidan ve antioksidan maddelerin teker teker araştırıldığı bu çalışmaların yanında; bizde oksidan sistem ile antioksidan sistem aktivitelerini psoriasis hastalarında toplu olarak hassas bir şekilde ölçerek, oksidatif stresin hastalıktaki olası rolünü gösterebilmeyi hedefledik.

Yaptığımız çalışmada, plazmada bulunan hidroksil(OH<sup>•</sup>), hidrojen peroksit(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), singlet oksijen(O<sub>2</sub><sup>↑↓</sup>), lipid hidroperoksit(LOOH), superoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) gibi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi değerlendirdik. Çalışmamızın sonucunda, hasta ve kontrol

grubunun değerlerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda hasta grubunda kontrol grubuna göre oksidatif stresin anlamlı derecede yüksek ( $P<0.01$ ) olduğunu gördük. Total antioksidan yöntemle serumda bulunan total –SH, vitamin C, rik asit, vitamin E, bilirubin ve diğer birçok antioksidan hassas bir şekilde lld. Psoriasisli olan hastaların serum total antioksidan seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ( $P=0.01$ ) tespit ettik. Toplam oksidatif seviyenin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek, toplam antioksidan seviyenin ise düşük olması bu hastalarda oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğunu gösterdi. Oksidatif stresin şiddetini saptamak için ise oksidatif stres indeksini hesapladık ve psoriasisli olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ( $P<0.01$ ) olduğunu saptadık. Bu alışma bize bu hastalarda oksidatif stresin mevcut olduğunu gösterdi.

Elde ettiğimiz sonuçlar bize oksidatif stresin; psoriasis patogenezinde rol oynadığı, kavramını desteklemektedir, fakat bunun teyit edilebilmesi için daha geniş kapsamlı ve detaylı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bulgular bize kronik plak tip psoriasisli bulunan hastalarda; kollajen doku hasarı olduğunu, kollajen turnover'nın (yıkım ve yeniden yapım) hızlanmış olduğunu ve bundan dolayı da psoriasisde prolidaz enzim aktivitesinin arttığını göstermektedir. Serum prolidaz aktivitesinin ölümünün kolay uygulanabilir olması ve enzim aktivitesini sağlıklı erişkinlerde büyük varyasyonlar göstermemesi prolidaz enziminin psoriasisli olan vakalarda kollajen doku hasarının değerlendirilmesi açısından kullanılabileceği ihtimalini göstermektedir. Ayrıca oksidatif stres belirteçlerini yüksek olarak tespit ettiğimiz hastalarda oksidatif stresin psoriasisli patogenezinde rol oynadığını ve psoriasisde reaktif oksijen ürünlerinin arttığını düşündürmektedir. Bundan dolayı, bu hastalarda antioksidan kapasitenin, dışardan verilebilecek vitamin A, C ve E gibi antioksidanlardan oluşan destekleyici tedavi ile artırılmasının kliniği olumlu yönde etkileyebileceği sonucuna varmış olduk. Ancak bunun teyit edilebilmesi için daha geniş kapsamlı ve detaylı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. (2nd ed). Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 585-613.
2. Aydemir EH: Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Ed: Tüzün B, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji İkinci baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 315-332.
3. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). (6 th ed). New York: Mc Graw Hill Inc, 2003; 407-427.
4. Ferrándiz C, Carrascosa J, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 81-88
5. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 693-703
6. Holubar K. Psoriasis-100 years ago. *Dermatologica*. 1990; 180: 1-4
7. Lyell A. Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16: 620-622
8. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: Epidemiology . *Clin Dermatol*. 2007; 25: 535-581.
9. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15: 16-23
10. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Dermatol*. 2001; 26: 314-334
11. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 220–224
12. Buntin DM, Skinner RB, Rosenberg EW. Onset of psoriasis at age 108. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9: 276-277
13. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13: 450–456
14. Melski JW, Stern RS. The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. *J Invest Dermatol*. 1981; 77: 474–481
15. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 1-12
16. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 321-326
17. Capon F, Trembath RC, Barker JNWN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004; 22: 339–347
18. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 813-820
19. Capon F, Munro M, Trembath R, Barker J. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol*. 2002; 118: 745-751
20. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Yatjus R, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 533-575
21. Yeal CD, Clough RL, Barber RC, et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet*. 2001; 38: 7-20
22. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet*. 2003; 35: 349–356

23. Capon F, Semprini S, Chimenti S, Fabrizi G, Zambruno G, Murgia S, et al. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 728-730.
24. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 125–131.
25. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980; 102: 179–184.
26. Gonzaga HF, Torres EA, Alchorne MM, Gerbase-Delima M. Both Psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 368–370.
27. Roitberg-Tamburg A, Friedmann A, Tzfonii EE, Battat S, Ben HR, Safirman C, et al. Do specific pockets of HLA-C molecules predispose Jewish patients to psoriasis vulgaris? *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 964–968.
28. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 37-39.
29. O'Brien KP, Holm SJ, Nilsson S, Carlén L, Rosenmüller T, Enerbäck C, et al. The HCR gene on 6p21 is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 750–754
30. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1664-1739
31. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 445-461.
32. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL. Skin disease associated with *Mallassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 785-798.
33. Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity: koebner and 'reverse' koebner reactions. *Br J Dermatol.* 1982; 106: 153–162.
34. Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 606–621.
35. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 1-8.
36. Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 51-56
37. Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response Of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet.* 1985; 2: 921–923.
38. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 370–371
39. Buslau M, Hanel H, Holzmann H. The significance of yeasts in seborrheic eczema. *Hautarzt.* 1982; 40: 611–614.
40. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: *Dermatology.* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, (Eds.) (1st ed.). Edinburgh, Mosb, 2003; 125-149.
41. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res.* 1983; 275: 181-189.
42. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979; 301:555
43. Champ RDR. Psoriasis. In: *Textbook of dermatology.* Rook A, Wilkinson DS, Ebling. FJG, Champion RH, Burton JL. (eds). (7th ed). Vol.2, Oxford, Blackwell, 1998; 1589-1649.
44. Kormeili T, Lowe NJ, Yamanuchi PS. Psoriasis immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol.* 2004; 15: 3-18

45. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1:159-165
46. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 107-117
47. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, et all. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1580-1584
48. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 155-220
49. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 491-502.
50. Özbilir Ö, Gülekon A. Biologic therapy for psoriasis. *Türkderm.* 2005; 39: 233-240,
51. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 1-23
52. MacDonaldand BAD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J.*2007; 83: 690-697.
53. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PGSL-1 expressed on skin homing T cells. *Nature.* 1997; 389: 978-981
54. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003; 361: 1197-1204.
55. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *CUIT Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004; 3: 137-181.
56. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.*1996; 135: 1-5.
57. Kakurai M, Fujita N, Murata S, Furukawa Y, Demitsu T, Nakagawa H. Vasoactive intestinal peptide regulates its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 743–752
58. Wang CY, M. Mayo W, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin ASJ. NF- B antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase–8 activation. *Science.* 1998; 281: 1680.
59. Kerkhof PCM, Gerritsen MJP, Jong EMG. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clin Exp Dermatol.* 1996; 21: 323-332.
60. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis, *Int J Dermatol.* 1999; 38: 241-292
61. Bos JD, Rie Ma, Teunissen MBM, Piksin G. Psoriasis. Dysregulation of innate. immunity. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1098-1205.
62. Lowes, M. A. et al. Increase in TNF- $\alpha$  and inducible nitric oxide synthaseexpressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (antiCD11a). *Proc Natl Acad Sci.* 2005; 102: 19057-19119.
63. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008; 169-194.
64. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest.*1996; 98: 1878-1887
65. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T Cells in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 574–654
66. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 699-706
67. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006; 116:1218-1240
68. Bonish B, Jullien D, , Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al: Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN $\gamma$ production by NK-T cells. *J Immunol.* 2000; 165: 4076-4161.

69. Ferenczi K, Barack L, Pope M, Krueger JG, Austin LM. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: Blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun.* 2000; 14: 63-78.
70. Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: Rook's Textbook of Dermatology: Yedinci baskı Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Oxford: Black Scientific Publications, 2004; 2: 35-69.
71. Murphy M, Kerr P, Grant Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 524-532.
72. Fry L. An Atlas of Psoriasis. (2nd ed). London: Taylor and Francis, 2000; 1-89.
73. Aktaş A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 27-31.
74. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. *Dermatoloji. Üçüncü baskı* In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroglu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 745-60.
75. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1992; 4: 470-478.
76. Tuncer S. Psoriatic artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 13: 32-38,
77. Akkaya BV, Ceyhan M. Psoriasisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 13: 62-67
78. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 796-802.
79. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 351-364.
80. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 13: 68-73.
81. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topikal therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 487-585.
82. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs.* 2001; 3: 673-680.
83. Van De Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003; 16 :69-83
84. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 40-41.
85. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic cushings syndrome. *Lancet.* 1979; 1: 207.
86. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 416-430.
87. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap.* 2000; 25: 1-10.
88. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishan R, Feldman SR. Topical tacrolimus aintment combined with 6%salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 43-46.
89. Ruzicka T, Asman T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 331-373
90. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1%in the treatment of interperiginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad. Dermatol.* 2004; 51: 731-738.
91. Fluhr J. W, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin in Dermatol* 2008; 26: 380-386.
92. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol.* 2000; 18: 159-169.
93. Watski KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis.* 1992; 50: 383-386.

94. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14: 26-46.
95. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 13: 74-79.
96. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol.* 2007; 123: 129-138
97. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 51-60.
98. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UVA for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 325-328.
99. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UVB. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1514-1522.
100. Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol.* 1998; 67: 647-650.
101. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* .2005;13: 80-83
102. Krutman J: Therapeutic Photomedicine: Phototherapy. Besinci baskı. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (ed), Mc Graw Hill Inc, New York. 1999; 2870-2873
103. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol.* 1988; 91: 120-124.
104. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1093-1100.
105. Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med.* 1982; 310: 1156-1161.
106. Pozo Roman T, Gonzalez Lopez A, VelascoVaquero ME, Nunez Cabezon M. psoralen cream plus ultraviolet a photochemotherapy (PUVA Cream): our experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 136-178.
107. Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, et all. Guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 3: 1-119.
108. Abels DJ, Rose T, Bearman JE. Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol.* 1995; 34: 134-137.
109. Feldman SR, Melen BG, Housman TS, Fitzpatrick R, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 900-906.
110. Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, et al. 308 nm excimer laser for psoriasis. *Lancet.* 1997; 350: 1522.
111. Uksal Ü. Fotoimmünoterapi ve kullanım alanları. *Galenos.* 1999; 12-14.
112. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 597-615.
113. Weinstein GD, Jeffes E, McCullough JL. Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990; 95: 49-52.
114. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 301-309

- 115.** Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. part 2. systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 649-710.
- 116.** Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatol.* 2004;43: 267-271.
- 117.** Roenigk HHJ, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 478-485.
- 118.** Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007; 46: 1111–1118
- 119.** Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007; 190: 1-9
- 120.** Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice. An international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 11–23.
- 121.** Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 1–10.
- 122.** Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006; 19: 264-271.
- 123.** Lebwohl M, Ast E, Callen JP, Cullen SI, Hong SR, Kulp-Shorten CL, et al. Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 705-711.
- 124.** Diaz BV, Lenoir M.-C, Ladoux A, Frelin C, Demarchez M, Michel S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids. *J Biol Chem.* 2000; 275: 642-650.
- 125.** Roenigk HH, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 584-588.
- 126.** Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol.* 1997; 15: 693-703.
- 127.** Shupack JL, Silverman JE, Stiller MJ, Webster GF. Cytotoxic and Antimetabolic Agents. Beşinci baskı. In; Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in general medicine* New York, Mc Graw-Hill Co, 1999; 2797-2809.
- 128.** Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, Zollner T, Kaskel P, Ochsendorf F, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 835-842.
- 129.** Kirby B, Yates VM. Mycophenolate mofetil for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 179-181.
- 130.** Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 1-23.
- 131.** Nickoloff BJ, Stevens SR. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 143-151.
- 132.** Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 657-663.
- 133.** Ergun T. Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve İzleme İlgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular. – Derleme. *Turk J Dermatol.* 2007; 1: 8-14.
- 134.** Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu YM, Hochman PS: Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD 16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2(+) cells. *J Immunol.* 2002; 168: 4462-4533.
- 135.** Korman NJ, Moul DK. Alefacept for the treatment of psoriasis: a review of the current literature and practical suggestions for everyday clinical use. *Semin Cutan Med Surg.* 2005; 24: 10-18.



- 136.** Baker B, Fry L. Immunotargeting: A Biological Approach To The Treatment Of Psoriasis. *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies*. 2007; 11: 1–7.
- 137.** Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005; 141: 31-38.
- 138.** Menter A, Griffiths C. Psoriasis 2: Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370: 272-284.
- 139.** Goffe B, Cather JC: Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 105-111.
- 140.** Tyring S. Etanercept and clinical outcomes, fatigue and depression in psoriasis: Double Blind Placebo Controlled Randomised Phase III Trial. *Lancet*. 2006; 367:29–35.
- 141.** Benjamin CF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clinical Immunology*. 2007; 123: 129-138.
- 142.** Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 591-600.
- 143.** Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 112-117.
- 144.** Lebwohl MG. Psoriasis.Birinci baskı. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Corlson (eds). *Comprehensive therapeutic strategies. Treatment of Skin Disease* London, Mosby Co, 2002; 533-543.
- 145.** Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842-1849.
- 146.** Thomas V, Yang F, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 346–351.
- 147.** Berthelot CN, George SJ, Hsu S. Distal lower extremity paresthesia and foot drop developing during adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 260-262.
- 148.** Milligan A, Brown G: Prolidase deficienc: a case report and literature review. *Brit J. Dermatol*. 1989; 121: 405 –409.
- 149.** Dolenga M, Hechtman P: Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: biochemical pathology and iminodipeptid. *Enhanced Growth Pediatr Res*. 1992; 32(4): 479-482,
- 150.** Davis NC, Smith EL: Prufication and some properties of prolidase of swine kidney. *J.Biol Chem*. 1957; 244: 261-275
- 151.**Boright A, Scriver CR: Prolidase deficiency: biochemical classification of alleles am. *J Hum Genet*. 1989; 44: 731-740
- 152.**Alparslan S, Gültepe M: Serum prolidase activity: its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Biyokimya Dergisi*. 1993; 18: 1-9
- 153.** Phang JM., Yeh GC., Scriver.: Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In the *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed)ScriverRC., Blandet al., Sly WS., (Eds) Mc Graw Hill, Montreal. 1995; 1125-1141.
- 154.** Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking The psoriasis area and severity index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol* 2004;151:381–387.
- 155.** Mock WL, Zhuang H.: Chemical Modification Locates Guanidinly an Carbokxylate Groups Within The Active site of prolidase *Biochem biophy Res Com*. 1991; 180: 401-406.
- 156.** Endo F., Tanoue A.:Primary structure and gene localization of human prolidase. *J Biol Chem*. 1989; 264: 4476-4481,.
- 157.** Endo F, Tanoue A: structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency . *J Biol Chem*.1989;265: 11306-11311.

158. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1988; 78: 676-685
159. Cosson C, Myara I.: Only proliadase I activity is present in human plasma. *Int. J Biochem.* 1992; 24: 427-432.
160. Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. Optimal conditions for proliadase assay by localization of human proliadase. *J Biol Chem.*1989; 264: 4476-4481
161. Myara I. Effect of long preincubation on the two forms of human erythrocyte proliadase. *Clin Chim Acta.* Dec.1987; 170: 263–270.
162. Cheng TC, DeFrank JJ, Rastogi VK, Alteromonas proliadase for organophosphorus G-agent decontamination. *Chem Biol Interact.* 1999; 14: 119-120.
163. Bielawska A, Bielawski K, Chrzanowski K, et al, Proliadase-activated prodrug for cancer chemotherapy cytotoxic activity of proline analogue of chlorambucil in breast cancer MCF-7 cells. *Farmaco.*2000; 55: 736-777
164. Myara I, Cosson C, Moatti N, Lemonnier A. : Human kidney proliadase-purification, preincubation properties and immunological reactivity. *Int. J Biochem.* 1994; 26: 207-214.
165. Cesson C, Myara I. : Only proliadase I activity is present in human plasma. *Int. J Biochem.* 1992; 24: 427-432
166. Mock WL, Green PC: Mechanism and inhibition of proliadase. *J Biol Chem.* 1990; 265: 19606-19610.
167. Oono T, Arata J. Characteristics of proliadase and proliadase in proliadase-deficient patients with some preliminary studies of their role in Skin. *J dermatol.*1988; 15: 212-219.
168. Radzicka, Wolfenden R: Analogues of Intermediates in the action of pig kidney proliadase. *Biochem.* 1991; 30: 4160-4164.
169. Myara I, Myara A: Plasma proliadase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem.* 1984; 30: 211-215.
170. Atara J, Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N. Proliadase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 62.
171. Endo F, Matsuda I: Human erythrocyte proliadase and proliadase deficiency. *Pediatr Res.* 1982; 16: 227-231
172. Tanoue A, Endo F. A single nucleotide change in the proliadase gene in fibroblast from two patients with polypeptide deficiency *J Clin Invest.*1990; 86: 351-355
173. Kodama H, Ohhashi T: Characteristics and partial purification of proliadase and deficiency. effect of glycyl-L-proline on the degradation of newly synthesized collagen. *Clin Physiol Biochem.* 1989; 7: 128-136.
174. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM: A proliadase deficiency in man with iminopeptiduria, *Metabolism.* 1974;23: 505
175. Butterworth J, Priestman DA. Presence in human cells and tissues of two proliadases and their alteration in proliadase deficiency. *J Inheret Metod Dis.*1985; 8: 193
176. Gürdal F., Genç S., Yalçın Ö., Gültepe M: The presence of proliadase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. *Biol Neonate.* 1995; 67: 34.
177. Meister A. Glutathione ascorbate and cellcycle regulation *FEBS letters.* 1994;47: 1-4,
178. Cross CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *J. Annals. Int. Med.*1997; 107: 526-571
179. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin. Proc.*1988; 63: 381
180. Brent JA, Rumack HH. Role of radicals in toxic hepatic injury. *J. Free Radical Chemistry. J. Clinical Toxicology.*1993; 49: 481-493

181. Dizdaroğlu M. Mechanisms of oxidative DNA damage; lesion and their measurement. Kluwer academic/plenum publishers. 1999; 302: 67-87
182. Dizdaroğlu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine*. 1993; 61: 225-242
183. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effetes on antioxidants induce: sister chromatid Exchange formation. *J. Clin. Invest*. 1985; 75: 35-37
184. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J. Biochem*. 1984; 222:1-15
185. Tappel AL, Dillard JC. INvivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J. Federation proceedings*. 1981; 40:174-178.
186. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkes of tissue damage. *J.Clin Chem*.1995; 42: 18-19.
187. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide. physiology, patophysiology and pharmacology. *J. Pharmacol Rewiev*. 1991; 43: 109-137.
188. Lancaster J.Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press. Inc. California/USA.1990; 309-314
189. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J.Biol. Chem*. 1993; 268: 123-125,
190. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J.Hypertension*. 1996; 28: 488-493
191. Halliwell B.Oxygen is poisonous. The nature and medical importance of oxygen radicals. *J. Med Lab Sci*. 1984; 41: 157-162
192. Canbaş A.Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78. 1983. Ç.Ü.Adana.
193. Sies H, De Groot h.Role of reactive oxigen species in toxicity. *J. Toxicology*. 1992; 64: 547-551.
194. Halliwell B. Reactive oxigen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *J.The American Journal of Medicine*.1991; 91:14-22.
195. Mead J.Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. *J. Aging and disease*.1984; 65: 53-66.
196. Notarjan D.Oxidants and signol transduction in vasler endothelium. *J. Clin. Med*. 1994; 125: 26-37.
197. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirijbels JMF, Momens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acid in ratliver, heart. *J. M. Quadriceps. Lipids*.1992; 24: 11-16.
198. Arıcıoğlu A.Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 1994; 2: 139-242.
199. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK: X- irradiation, phorbol estes and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stimulate mitogen activated protein kinase activity in NIH-3T<sub>3</sub> cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *J. Cancer Res*. 1994; 54:12-15.
200. Ball S,Weindruch R,Walford L.Antioxidants and immun resonse. *J. Free radicals, Aging and Dejenervative Diseses*. 1986; 57: 427-456.
201. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoid. *J.Nutr*. 1989; 119: 109-111.
202. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*. 1987; 44: 227-253
203. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidtion of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. *J. Biocheica and Biohysica Acta*.1987; 921: 457-464.
204. Ripine JE, Bast A. Oxidative stres in chronic obstructive pulmorary disease. *J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341-347.
205. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A.Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J. Clin Biochem*. 1992; 286: 607-611.

206. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J. Clin Biochem.* 1993; 26 :351-357.
207. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot Com.* 2003; 91: 179-194.
208. Arioz DT, Camuzcuoğlu H, Toy H, Aksoy N: Serum prolidase activity and oxidative status in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1244-1251.
209. Popov I, Lewin G. A deficient function of the antioxidative system of the organism as an aetiopathogenetic factor in psoriasis. *Med Hypotheses.* 1991; 35: 229–236.
210. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 1– 5.
211. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk ORL arşivi.* 1998; 36: 33-39.
212. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutatione-related enzyme activies in human erythrocytes. *J. Clin. Chem.* 1992; 36: 66-70.
213. Smith EL, Hill RL, Lehmal R. *Principle of biochemistry.* 7<sup>th</sup> cd-McBraw Hill, inc. USA. 1993; 382-383.
214. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harpers biochemistry.* 2<sup>nd</sup> edition. Typo.1991.
215. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem.* 1989; 183: 16-20.
216. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1989; 119: 109-120
217. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. *J Diabetes.* 1991; 46: 405-417.
218. Yao JK, Reddy R, Mc Elhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrnia. *Schizophr Res.* 1998; 31: 1-8.
219. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29: 1106-1120.
220. Chamson A, Voigtlander V: Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen. *Clin Physiol Biochem.* 1989; 7: 128-136
221. Harma M, Erel O. Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol;* 2005; 192(2): 656-713.
222. Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118: 47-51.
223. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. *JEADV.* 2003; 17: 663-669.
224. Kokcam I, Naziroglu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 1999; 289: 23-31.
225. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004 ;150: 232-244
226. Seifert O, Holmberg J, Linnarsson BM. Decreased activity of neutrophil glutathione peroxidase in chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 528-529.
227. Jain VK, Bansal RK, Aggarwal SK, Chaudhary SD, Saini AS. Erythrocyte glutathione peroxidase activity and plasma vitamin E status in patients with psoriasis. *J Dermatol.* 1988; 15: 487-490
228. Aslan M, Nazlıgül Y, Horoz M, Bölükbaş C, Bölükbaş F, Aksoy N, Çelik H, Erel Ö: Serum prolidase activity and oxidative status in helicobacter pylori infection. *Clin Biochem.* 2007; 40: 37-40.

229. Söner Y, Gürdöl F, Tuğrul Y, Bekpınar S: Prolidase I activity in liver tissue: effects of ethanol and selenium. *Res Commun Alcohol Subs Abuse*. 1995; 16: 125
230. Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J: Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. *J Dermatol*. 1997; 24: 626-635.
231. Turner CP, Tøye AM, Jones OTG. Keratinocyte superoxide generation. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 401-407.
232. Therond P, Gerbaud P, Dimon S. Antioxidant enzymes in psoriatic fibroblasts and erythrocytes. *J Invest Dermatol*. 1996; 106: 1325-1328.
233. Polkanov VS, Bochkarev IM, Shmeleva LT, Kipper SN. Lipid peroxidation and the blood antioxidant activity in psoriasis. *Vestn Dermatol Venereol*. 1987; 7: 42-46.
234. Yildirim M, Inalöz HS, Baysal V, Delibaş N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *JEADV*. 2003; 17: 34-36
235. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112-121.
236. Erel O. : A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005; 47: 119-148.
237. Myara I, Miech G, Fabre M, Mangeot M, Lemonnier A: Changes in prolinase and prolidase activity during CCl<sub>4</sub> administration inducing liver cytolysis and fibrosis in rat *Br J Exp Pathol*. 1987; 68: 7
238. Mock WL, Green PC. : Mechanism and inhibition of prolidase. *J Biol Chem*. 1990; 265: 19606-19610.
239. Ozcan Ö, Mustafa G, Osman Mİ: Prolidazın mutlak aktivitesini değerlendirmede fotometrik enzim aktivitesi ölçüm metodunun optimizasyonu. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2007; 32 :12-16.
240. Wilce MCJ, Bond CS, Dixon NE, Freeman HC, Guss JM, Lilley PE, Wilce JA. Structure and mechanism of a proline-specific aminopeptidase from *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 2477-3472.
241. Hamilton PB, Ortiz PJ: Proline and hydroxyproline: purification, reaction with ninhydrine and some properties of their N-nitrosoderivatives. *J Biol Chem*. 1950; 184 : 607-615.