

Antioksidan Enzim ve Oksidatif Biyobelirteçlerin Psöriasisde Klinik Değeri

Hatice Ataş*, Fatmanur Hacineciçoğlu*, Müzeyyen Gönül*, Yasin Öztürk**, Mustafa Kavutçu**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji, Ankara

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya, Ankara

ÖZ

Amaç: Psöriasis patogeneğinde oksidatif strese katkıda bulunan klinik risk faktörlerine ek olarak, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon-S-transferaz (GSH-ST) gibi anti-oksidatif enzim aktiviteleri ile malondialdehid (MDA) ve iskemik modifiye albümin (IMA) gibi oksidatif biyobelirteç düzeylerinin incelenmesi ve sağlıklı bireylerle bunların karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem Psöriasisli hastaların ve kontrollerin demografik özellikleri kaydedildi. SOD, CAT, GSH-ST enzim aktiviteleri, MDA ve IMA düzeyleri Shimadzu UV-1601 spektrofotometre kullanılarak 25°C'de absorbanstaki son nokta değişimlerin sürekli olarak izlenmesi ile ölçülerek karşılaştırıldı. Psöriasisdeki klinik özelliklerin, enzim ve oksidan biyobelirteçlerin oksidasyondaki etkileri regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama SOD, CAT, GSH-ST enzim aktiviteleri ve MDA ve IMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti (SOD: $2,6 \pm 0,6$ vs. $1,8 \pm 0,6$ U/mL, $p < 0,0001$; CAT: $32,9 \pm 8,3$ vs. $25,1 \pm 5,9$ IU/mL, $p < 0,0001$; GSH-ST: $3,4 \pm 1,1$ vs. $2,5 \pm 0,6$ IU/mL, $p = 0,002$; MDA: $29,3 \pm 7,7$ vs. $23,6 \pm 4,2$ nmol/mL, $p = 0,001$; IMA: $0,58 \pm 0,03$ vs. $0,52 \pm 0,02$ ΔABSU, $p < 0,0001$). Antioksidan enzim aktiviteleri, oksidatif ürün düzeyleri, Psöriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skoru ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon vardı. Psöriasisdeki oksidatif stresi göstermede IMA ($p < 0,0001$, OR=3,9), SOD ve MDA etkin belirteçlerdi. Antioksidan sistem üzerine hastalık süresi, PAŞİ skoru, cinsiyet, MDA ve IMA, oksidan sistem üzerine PAŞİ, yaş ve hastalık süresi etkili bağımsız faktörler olarak bulundu. Psöriasisdeki oksidatif stresin belirlenmesinde IMA'nın kapasitesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Eğri altında kalan alan [EAA]: 0,96, %95 Güven Aralığı (GA): 0,90-0,99, $p < 0,0001$). Ek olarak 0,55 serum absorbans ünitesi (ΔABSU) olan IMA için duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri her biri için %94 olup, diğer çalışılan biyobelirteç ve enzim aktivitelerinden daha yüksekti.

Sonuç: Oksidatif stres psöriasis patogeneğinde etkilidir. Psöriasisde oksidatif stres koşullarında IMA belirlenebilir ve diğer incelenen belirteçlere kıyasla psöriasisdeki oksidatif stresin biyolojik belirteci olarak büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle uzun hastalık süresi, yüksek PAŞİ skoru, kadın cinsiyet, artmış yaş ve yüksek oksidan ürün düzeyleri gibi durumlarda antioksidan desteğin düşünülmesi yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: antioksidan, biyobelirteç, kullanılabilirlik, oksidan, oksidatif stres, psöriasis

ABSTRACT

Clinical Value of Antioxidant Enzymes and Oxidative Biomarkers in Psoriasis

Objective: In addition to the clinical risk factors contributing to oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis, we aimed to investigate antioxidative enzyme activities such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione-S-transferase (GSH-ST) and oxidative biomarker levels such as malondialdehyde (MDA) and ischemia-modified albumin (IMA) and compare them with healthy individuals.

Material and Methods: Demographic characteristics of patients with psoriasis and controls were recorded. SOD, CAT, GSH-ST enzyme activities, MDA and IMA levels were measured by continuous monitoring of absorbance end point changes at 25°C using a Shimadzu UV-1601 spectrophotometer. The clinical features of psoriasis, the effects of enzyme and oxidant biomarkers on oxidation were evaluated by regression analysis.

Results: The mean SOD, CAT, GSH-ST enzyme activities and MDA and IMA levels of the patients were statistically higher than the control group (SOD: $2,6 \pm 0,6$ vs. $1,8 \pm 0,6$ U/mL, $p < 0,0001$, CAT: $32,9 \pm 8,3$ vs. $25,1$ $p = 0,001$; MDA: $29,3 \pm 7,7$ vs. $23,6 \pm 4,2$ nmol/mL, $p = 0,001$; IMA: $0,58 \pm 0,03$ vs. $0,52 \pm 0,02$ ΔABSU, $p < 0,0001$). There was a positive correlation between antioxidant enzyme activities, oxidative product levels, PASI score and duration of disease. IMA ($p < 0,0001$, OR=3,9), MDA and SOD were effective markers to show oxidative stress in psoriasis. Duration of disease, Psoriasis Area Severity Index (PASI) score, gender, MDA and IMA, for antioxidant system, PASI score, age and duration of disease for oxidant system were the independent effective factors. The IMA capacity was statistically significant in determining oxidative stress in psoriasis. (Area under curve [AAC]: 0,96, 95% Confidence Interval [CI]: 0,90-0,99, $p < 0,0001$). In addition, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for IMA with 0,55 serum absorbance unit (ΔABSU) were 94% for each, higher than other studied biomarker and enzyme activities.

Conclusion: Oxidative stress is effective in the pathogenesis of psoriasis. IMA can be detected in the condition of oxidative stress in psoriasis; it has great potential as a biomarker of oxidative stress in psoriasis, when compared to other studied biomarkers. In particular, it may be useful to consider antioxidant support in some conditions such as long disease duration, high PASI score, female gender, increased age, very high level of oxidant products.

Keywords: antioxidant, oxidant, oxidative stress, psoriasis, usefulness

Alındığı Tarih: 02.01.2017

Kabul Tarihi: 02.06.2017

Yazma adresi: Uzm. Dr. Hatice Ataş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji, Ankara

e-posta: drhaticeartik@gmail.com

GİRİŞ

Psöriasis etiyolojisi tam bilinmeyen multifaktoriyel kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır ⁽¹⁾. Patogenezde sorumlu olduğu düşünülen iki önemli neden immün aracılı gelişen kompleks bir bozukluk ve oksidatif strese bağlı artmış serbest radikal oluşumu yanı sıra antioksidan sistem ile arasındaki dengenin bozulmasıdır ⁽²⁻⁵⁾.

Oksidatif stres ve psöriasis arasındaki ilişki detaylandırıldığında keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerinde artan serbest radikaller nötrofil kemotaksisinden ve biriken nötrofillerden süperoksit üretiminden sorumludur. Serbest radikaller direkt veya dolaylı olarak endojen detoksifikasyon mekanizmalarını aktive ederler. Artan sitokinler süperoksit dismutaz (SOD) ekspresyonunu artırır. Normal koşullarda koruyucu olmasına rağmen, oksidatif stresin uzun süre yüksek seyretmesi uygunsuz miktarda serbest radikal üretilmesine neden olur. Ayrıca serbest radikal oluşumunu önleyen fibroblast protein kinaz A aktivitesinin psöriasisde azalması, hücre büyümesi ve bölünmesinde inhibitör rolü olan intrasellüler cAMP'nin azalmasına neden olarak keratinositlerde proliferasyon ve andiferansiasyona neden olur. Mitojen aktive edici protein kinaz/aktivatör protein 1, nükleer faktör κB, Janus kinaz sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri ile redoks sensitiftir ve psöriasis progresyonunda önemlidir. Serbest radikallerin çektiği tetik sonrası proinflamatuvar sitokinler ve keratinositlerin sayısında artış olur ⁽⁶⁾.

Oksidatif stres psöriasis için patofizyolojik bir neden olmasına karşılık, bu alanda birçok biyobelirteç kullanılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur ^(4,6-11). Bazı çalışmalarda artan belirteçler, bazı çalışmalarda ya azalmış ya da değişmemiştir. Bu çelişkilerden dolayı hala duyarlılık ve özgülüğü yüksek biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamız antioksidatif enzim aktivitesinin ve oksidatif stres biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı olgu kontrol çalışmasıdır.

Bu kesitsel çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak psöriasis hastalarında oksidatif stres varlığını araştırdık. Kullandığımız malondialdehid (MDA), iskemik modifiye albumin (IMA) gibi biyobelirteç ve SOD, katalaz (CAT) ve glutatyon-S-transferaz (GSH-ST) gibi enzim aktivitelerinin psöriasisdeki oksidatif

stresin saptanmasındaki etkinlikleri ve bunlardaki değişimler üzerine etkili klinik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta ve gönüllüler

Çalışma deri ve zührevi hastalıklar polikliniğine başvuran psöriasis tanısı alan 31 hasta ve 31 sağlıklı gönüllü olmak üzere 62 katılımcı üzerinde yapıldı. Hasta grubunu psöriasisi olan 18 yaş üstü ve son 3 ay içinde tedavi almayan hastalar oluşturdu. Kontrol grubunu ise polikliniğe basit nevüs ile başvuran ve başka bir dermatolojik ve sistemik hastalığı olmayan gönüllüler oluşturdu. Aşağıdaki durumlar çalışma dışı bırakıldı:

- Bağışıklık sistemi bozukluğu, diyabetes mellitus, ailesel hiperkolesterolemi, neoplastik, obezite, karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlar,
- Yakın zamanda yapılan önemli cerrahi işlem yapılanlar,
- Diüretik, hormon replasman tedavisi, alkol ve sigara kullananlar,
- Günlük yaşam aktiviteleri dışında aşırı egzersiz yapan kişiler,
- Son üç ay içinde vitamin ve antiinflamatuvar ilaç içeren herhangi bir tedavi alanlar.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (22.11.2016-32/02) ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Polikliniğe başvuran psöriasis hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi gibi demografik özellikleri, dermatolojik muayenesi, tırnak tutulumu, psöriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) değerlendirilerek kaydedildi.

Psöriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)

PAŞİ ≤10 olanlar hafif, >10 olanlar orta-şiddetli (>10 ve ≤20 arası orta, >20 olanlar şiddetli) psöriasis olarak değerlendirildi ^(12,13).

Laboratuvar yöntemleri

Katılımcılardan intravenöz kan örnekleri en az 12 saat açlıktan sonra alındı. Alınan numuneler 30 dk. sonra +4°C'de (1000 rpm, 15 dk.) santrifüj edildi ve -80°C'de üç aydan uzun süre kalmayacak şekilde de-

polandı. Dondurulmuş ürün serumdu. Bu koşul ve zaman aralığında parametreler arasında hiçbir anlamlı fark belirlenmedi. Çalışmanın yapılacağı gün SOD, CAT ve GSH-ST aktivitelerinin yanı sıra MDA ve IMA düzeyleri hem hasta hem de kontrollerde test edildi. Tüm işlemler deney boyunca 4°C’de yapıldı. Tüm enzimler, MDA ve IMA tahlilleri ticari kit kullanılmadan manuel yöntemler kullanılarak çalışıldı.

Süper oksit dismutaz, CAT ve GSH-ST enzim analizleri sırasıyla Durak ⁽¹⁴⁾, Aebi ⁽¹⁵⁾ ve Habig ⁽¹⁶⁾ tarafından tanımlandığı şekilde gerçekleştirildi. Süper oksit dismutaz aktivitesi yöntemi için tahlil karışımı, 0.30 mM ksantin, 0.60 mM EDTA, 150 uM nitro mavi tetrazolyum (NBT), 400 mM Na₂CO₃, 167 U/L ksantin oksidaz, 1.0 g/L BSA, 8 mM CuCl₂, 150 mM NaCN ve 100 uL numune, 1.0 ml deneme karışımına ilave edildi ve vortekslendi. Aktivite 20 dk. sonunda NBT’nin NBTH₂’ye indirgenmesi nedeniyle 560 nm’de emilim artışının ölçülmesine dayanıyordu. Bir birim SOD aktivitesi, NBTH₂’ye indirgeme hızında %50 inhibisyona neden olan enzim protein miktarı olarak tanımlandı.

Katalaz aktivitesi, 240 nm’de H₂O₂ tüketimine bağlı emilim azalmasının ölçülmesiyle yapıldı. Ultraviyole aralığında, H₂O₂ azalan bir dalga boyuyla emilimde sürekli bir artış gösterdi. H₂O₂’nin ayrışması direkt olarak 240 nm’deki H₂O₂ tüketimi nedeniyle absorbans azalmasının ölçülmesine dayanıyordu. Absorbans farkı (ΔA 240) birim zaman başına CAT aktivitesinin bir ölçütüdür. Kullanılan tepkime maddeleri, bir fosfat tamponu (50 mmol/L, Ph 7.0) ve her deneyden önce taze olarak hazırlanan bir fosfat tamponu içinde 30 mmol/L H₂O₂ idi. Reaksiyon, 20 ml’lik numunelere 1 ml 30 mmol/L H₂O₂ ilavesiyle başlatıldı. Herhangi bir enzimatik olmayan reaksiyonu düzeltmek için substrat yerine tampon ve 20 µL numune kullanılarak boş bir test kullanıldı. Emilim yaklaşık 180 saniye boyunca gözlemlendi.

Son olarak, GSH-ST aktivite yöntemi, bir GSH-CDNB kompleksinin oluşması nedeniyle 340 nm’de absorbans değişikliklerinin ölçülmesine dayanıyordu. Glutasyon-S-transferaz aktivitesinin bir birimi, deney koşulları altında 1 mmol CDNB-GSH konjüguatı üreten enzim miktarı olarak tanımlandı.

Malondialdehid tahlili, tiyobarbitürik asit metodu

(TBA) kullanılarak lipid peroksidasyonunu belirlemek için yapıldı ⁽¹⁷⁾. Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ölçümleri, asit pH’da 532 nm’de maksimum absorbans ile birlikte pembe bir pigment oluşturan MDA’nın tiyobarbitürik asit ile tepkimesine dayanılarak ve 1,1,3,3-tetraetoksipropanın standart MDA çözeltisi olarak kullanıldığı reaksiyona dayanarak yürütüldü.

İskemik modifiye albumin testi, Co (II) -albümin bağlama deneyi olarak bilinen Bar-Or ve ark. ⁽¹⁸⁾ tarafından tanımlanan manuel bir kolorimetrik ölçümle belirlendi. Bu yöntem bilinen bir miktarda ekzojen Co (II)’yi bir plazma örneğine ekleyerek ve dithiothreitol (DTT) kullanarak spektrofotometrik olarak bağlanmamış Co (II)’yi ölçmeye dayanır.

Enzim aktiviteleri, MDA ve IMA seviyeleri Shimadzu UV-1601 (Kyoto, Japonya) spektrofotometre kullanılarak 25°C’de absorbanstaki son nokta değişimlerini sürekli olarak izleyerek belirlendi. Sonuçlar CAT ve GSH-ST enzimleri için IU/mL cinsinden ifade edilirken, SOD aktiviteleri U/mL cinsinden verildi. MDA ve IMA sonuçları sırasıyla nmol/mL ve serumda absorbans ünitesi(Δ ABSU) olarak gösterildi.

İstatistik analiz

İstatistik analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluk durumunu belirlemek için Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilks testi kullanıldı. Student’s t test normal dağılımlı verilerin analizi için kullanılırken, Mann Whitney U testi normal dağılımı olmayan verilerin hesaplanmasında kullanıldı. Korelasyon analizleri uygunluğuna göre Spearman veya Pearson testleri ile yapıldı. Tek değişkenli analizlerle tanımlanan cinsiyet, yaş, SOD, CAT, GSH-ST, MDA ve IMA gibi olası faktörler, psöriasisin bağımsız öngörücülerini belirlemek için lojistik regresyon analizinde Backward-LR metodu ile çok değişkenli analize sokuldu. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı klinik faktörlerin antioksidan enzim ve oksidan belirteçler üzerine bağımsız etkileri incelendi. Enzim aktivitelerinin ve biyobelirteçlerin psöriasteki oksidatif stres varlığını öngörmeye tanınan karar verdirici özellikleri işlem karakteristik eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerinin varlığında bu sınırların duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü

ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. Eğri altındaki alanın (EAA) değerlendirilmesinde (>0.5) Tip 1 hata düzeyinin % 5 altında olan durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 14 (%45,2) kadın, 17 (%54,8) erkek has-

tadan oluşmak üzere toplam 31 psöriasis hastası dâhil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 38,9±8,3 (20-57) olarak saptandı. Kontrol grubu ise 16 (%51,6) kadın, 15 (%48,4) erkek olmak üzere toplam 31 katılımcıdan oluştu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 38,8±10,5 (19-57) olarak saptandı.

Ortalama hastalık süresi 6,1±6,8 yıl (1 ay-23 yıl)

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri.

		Hasta (n=31)			Kontrol (n=60)			p	
Cinsiyet	Erkek	17 (%54,8)			15 (%48,4)			0,61	
	Kadın	14 (%45,2)			16 (%51,6)				
Hastalığın şiddeti	Hafif	20 (%64,5)							
	Orta	6 (%19,4)							
	Ağır	5 (%16,1)							
		Ortalama	±SS	Arahık	p	Ortalama	±SS	Arahık	p
Yaş	Yıl	38,9	±8,3	20-57		38,8	±10,5	19-57	0,90
Hastalık süresi	Yıl	6,1	±6,8	1 ay-23 yıl					
PAŞI skoru		13,1	±10,6	5-52,6					
	Toplam	2,6	±0,9	0,5-5,3		1,8	±0,6	0,7-2,9	<0,0001
	Hafif	2,3	±0,6	1,4-3,8	0,002				
	Orta-ağır	3,2	±1,3	0,5-5,3					
SOD (U/mL)	Erkek	2,9	±1,1	0,5-5,3	0,11				
	Kadın	2,3	±0,7	1,4-4,3					
	≤3 yıl HS	2,3	±0,8	0,5-5,3	0,01				
	>3 yıl HS	3,2	±1,1	1,4-4,3					
	Toplam	32,9	±8,3	20,4-51		25,1	±5,9	12,8-38,3	<0,0001
	Hafif	28,9	±6,1	20,4-40,8	<0,0001				
	Orta-ağır	40,1	±7,1	28,1-51					
CAT (IU/mL)	Erkek	35,5	±8,7	22,9-51	0,049				
	Kadın	29,7	±6,7	20,4-40,8					
	≤3 yıl HS	29,4	±7,4	22,9-51	0,07				
	>3 yıl HS	37,2	±7,4	20,4-40,8					
	Toplam	3,4	±1,1	1,9-6,5		2,5	±0,6	1,4-3,9	0,002
	Hafif	2,7	±0,7	1,9-4,2	<0,0001				
	Orta-ağır	4,5	±0,8	3,7-6,5					
GSH-ST (IU/mL)	Erkek	3,6	±1,3	1,9-6,5	0,25				
	Kadın	3,2	±0,8	2,1-4,2					
	≤3 yıl HS	3,0	±1,2	1,9-6,5	0,02				
	>3 yıl HS	3,9	±0,9	2,1-4,2					
	Toplam	29,3	±7,7	12,9-47,3		23,6	±4,2	17,2-32,3	0,001
	Hafif	25,7	±3,9	19,4-34,4	<0,0001				
	Orta-ağır	35,8	±8,9	12,9-47,3					
MDA (nmol/mL)	Erkek	28,5	±8,2	12,9-47,3	0,59				
	Kadın	30,1	±7,3	21,5-43					
	≤3 yıl HS	26,8	±6,2	12,9-47,3	0,05				
	>3 yıl HS	32,2	±8,6	21,5-43					
	Toplam	0,58	±0,03	0,46-0,64		0,52	±0,02	0,51-0,57	<0,0001
	Hafif	0,57	±0,02	0,51-0,59	<0,0001				
	Orta-ağır	0,61	±0,02	0,59-0,64					
IMA (ΔABSU)	Erkek	0,59	±0,03	0,51-0,64	0,57				
	Kadın	0,58	±0,03	0,55-0,64					
	≤3 yıl HS	0,57	±0,03	0,51-0,64	0,01				
	>3 yıl HS	0,60	±0,03	0,55-0,64					

CAT: katalaz, GSH-ST: glutatyon-S transferaz, IMA: iskemik modifiye albumin, MDA: malondialdehid, PAŞI: psöriasis alan şiddet indeksi, SOD: süperoksit dismutaz

idi. Ortalama PAŞİ skoru 13,1±10,6 (5-52.6) olarak hesaplandı. Hastaların 20'si (%64,5) hafif, 11'i (%35,5) orta-şiddetli [6'sı (%19,4) orta ve 5'i (%16,1) şiddetli] psöriasis olarak değerlendirildi. Kadın ve erkek hastalar arasında sırasıyla hastalık şiddeti ve süresi açısından fark saptanmadı (Hastalık şiddeti: Kadın, 12,2±12,0 vs. Erkek, 13,7±9,7, p=0,49; hastalık süresi: Kadın; 6,1±6,9 vs. Erkek; 5,9±7,0 yıl, p=0,95).

Hastaların ortalama SOD, CAT, GSH-ST enzim aktiviteleri ve MDA ve IMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti (SOD: 2,6±0,6 vs. 1,8±0,6 U/ml, p<0,0001; CAT: 32,9±8,3 vs. 25,1±5,9 IU/mL, p<0,0001; GSH-ST: 3,4±1,1 vs. 2,5±0,6 IU/mL, p=0,002; MDA: 29,3±7,7 vs. 23,6±4,2 nmol/mL, p=0,001; IMA: 0,58±0,03 vs. 0,52±0,02 ΔABSU, p<0,0001). Orta-ağır psöriasis hastalarında ortalama SOD, CAT, GSH-ST enzim aktiviteleri ve MDA ve IMA düzeyleri hafif psöriasis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti (SOD: 3,2±1,3 vs. 2,3±0,6 U/mL, p=0,02; CAT: 40,1±7,1 vs. 28,9±6,1 IU/mL, p<0,0001; GSH-ST: 4,5±0,8 vs. 2,7±0,7 IU/mL, p<0,0001; MDA: 35,8±8,9 vs. 25,7±3,9 nmol/mL, p<0,0001; IMA: 0,61±0,02 vs. 0,57±0,02 ΔABSU, p<0,0001). Erkeklerde kadınlara göre ortalama SOD, CAT, GSH-ST enzim aktiviteleri yüksek ve MDA ve IMA düzeyleri düşüktü (SOD: 2,9±1,1 vs. 2,3±0,7 U/mL, p=0,11; CAT: 35,5±8,7 vs. 29,7±6,7 IU/mL, p=0,049; GSH-ST: 3,6±1,3 vs. 3,2±0,8 IU/mL, p=0,25; MDA: 28,5±8,2 vs. 30,1±7,3 nmol/mL, p=0,59; IMA: 0,59±0,03 vs. 0,58±0,03 ΔABSU, p=0,57). Hastalık süresine göre ortalama SOD, CAT, GSH-ST enzim aktiviteleri ve MDA ve IMA düzeyleri tanıdan itibaren 3 yıl ve altında olanlar >3 yıldan olanlara göre düşüktü (SOD:

2,3±0,8 vs. 3,2±1,1 U/mL, p=0,01; CAT: 29,4±7,4 vs. 37,2±7,4 IU/mL, p=0,07; GSH-ST: 3,0±1,2 vs. 3,9±0,9 IU/mL, p=0,02; MDA: 26,8±6,2 vs. 32,2±8,6 nmol/mL, p=0,05; IMA: 0,57±0,03 vs. 0,60±0,03 ΔABSU, p=0,01) (Tablo 1).

Antioksidan enzim ve oksidatif ürünler incelendiğinde, SOD ile CAT (r=0,5, p=0,004), SOD ile GSH-ST (r=0,36, p=0,04), SOD ile MDA (r=0,5, p=0,002), SOD ile IMA (r=0,44, p=0,02), CAT ile GSH-ST (r=0,87, p<0,0001), CAT ile MDA (r=0,52, p=0,003), CAT ile IMA (r=0,62, p<0,0001), GSH-ST ile MDA (r=0,52, p=0,002), GSH-ST ile IMA (r=0,71, p<0,0001), MDA ile IMA (r=0,64, p<0,0001) arasında pozitif korelasyon vardı. PAŞİ skoru ile hastalık süresi (r=0,54, p=0,002), SOD (r=0,62, p<0,0001), CAT (r=0,83, p<0,0001), GSH-ST (r=0,90, p<0,0001), MDA (r=0,78, p<0,0001) ve IMA (r=0,89, p<0,0001) arasında pozitif korelasyon saptandı. Hastalık süresi ile yaş (r=0,64, p<0,0001), SOD (r=0,38, p=0,04),

Tablo 2. Psöriasisli hastalarda bazı parametreler arası önemli korelasyonlar.

Parametre	r	p	Parametre	r	p
SOD-CAT	0,50	0,004	PAŞİ-SOD	0,62	<0,0001
SOD-GSH-ST	0,36	0,04	PAŞİ-CAT	0,83	<0,0001
SOD-MDA	0,50	0,002	PAŞİ-GSH-ST	0,90	<0,0001
SOD-IMA	0,44	0,02	PAŞİ-MDA	0,78	<0,0001
CAT-GSH-ST	0,87	<0,0001	PAŞİ-IMA	0,89	<0,0001
CAT-MDA	0,52	0,003	HS-yaş	0,64	<0,0001
CAT-IMA	0,62	<0,0001	HS-SOD	0,38	0,04
GSH-ST-MDA	0,52	0,002	HS-CAT	0,59	<0,0001
GSH-ST-IMA	0,71	<0,0001	HS-GSH-ST	0,56	0,001
MDA-IMA	0,64	<0,0001	HS-MDA	0,40	0,03
PAŞİ-HS	0,54	0,002	HS-IMA	0,56	0,001

CAT: katalaz, GSH-ST: glutatyon-S transferaz, HS: hastalık süresi, IMA: iskemik modifiye albumin, MDA: malondialdehid, PAŞİ: psöriasis alan şiddet indeksi, r: korelasyon katsayısı, SOD: süperoksit dismutaz

Tablo 3. Çok değişkenli analizde psöriasisli hastalarda oksidatif stresi belirlemede SOD, CAT, GSH-ST, MDA, IMA, yaş ve cinsiyetin etkinliği.

Belirteçler	Kategori	Tek değişkenli analiz			Tek değişkenli analiz		
		p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA
SOD	U/mL	0,001	4,4	1,7-10,9	0,11	7,7	0,61-98
CAT	IU/mL	0,001	1,1	1,1-1,3			
GSH-ST	IU/mL	0,002	3,2	1,5-6,6			
MDA	nmol/L	0,003	1,2	1,1-1,3	0,03	0,62	0,4-0,95
IMA	ΔABSU	<0,0001	2,6	1,6-4,3	<0,0001	3,9	1,8-8,2
Yaş	yıl	0,95	1,0	0,95-1,1			
Cinsiyet	Erkek/Kadın	0,61	0,77	0,29-2,1			

p<0,05: istatistiksel anlamlı, CAT: katalaz, GA: güven aralığı (Lojistik regresyon analizi ile hesaplandı, Kategorik incelemelerde Simple: first seçeneği kullanıldı), GSH-ST: glutatyon-S transferaz, IMA: iskemik modifiye albumin, MDA: malondialdehid, OR: odds ratio (olasılık oranı).

CAT ($r=0,59$, $p<0,0001$), GSH-ST ($r=0,56$, $p=0,001$), MDA ($r=0,40$, $p=0,03$), IMA ($r=0,56$, $p=0,001$) arasında pozitif korelasyon vardı (Tablo 2).

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre psöriasisdeki oksidatif stresi göstermede IMA ($p<0,0001$, OR=3,9, Güven aralığı [GA]: 1,8-8,2), MDA ($p=0,03$, OR=0,62, GA: 0,4-0,95) ve istatistik olarak anlamlı olmasa da SOD ($p=0,11$, OR=7,7, GA: 0,61-98) etkin belirteçlerdi (Tablo 3).

Çok değişkenli lineer regresyon modeline göre antioksidan sistemde SOD ($\beta_0=0,76$ U/mL) için hastalık süresi ($\beta_1=0,078$, $p=0,002$), PAŞİ ($\beta_1= -0,031$, $p=0,002$), cinsiyet ($\beta_1=-0,744$, $p=0,006$), MDA ($\beta_1=0,075$, $p=0,001$), CAT ($\beta_0=20,7$ IU/mL) için PAŞİ ($\beta_1=0,3$, $p=0,021$), cinsiyet ($\beta_1=-5,9$, $p=0,01$),

MDA ($\beta_1=0,4$, $p=0,03$), GSH-ST ($\beta_0=-7,4$ IU/mL) için PAŞİ ($\beta_1=0,04$, $p=0,04$), IMA ($\beta_1=17,6$, $p=0,02$), oksidan sistemde MDA ($\beta_0=24,1$ nmol/mL) için PAŞİ ($\beta_1=0,4$, $p=0,002$), IMA ($\beta_0=0,6$ ΔABSU) için yaş ($\beta_1=0,001$, $p=0,04$), hastalık süresi ($\beta_1=0,002$, $p=0,014$) ve PAŞİ ($\beta_1=0,001$, $p=0,004$) bağımsız prediktörler olarak bulundu (Tablo 4).

Psöriasisli hastalarda oksidatif stresin varlığını öngörmekte IMA'nın kapasitesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve diğer çalışılan biyobelirteçlerden ve enzim aktivitelerinden daha yüksekti (EAA: 0,96, %95 GA: 0,90-0,99, $p<0,0001$). IMA'nın duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri sırasıyla 0,55 ΔABSU sınır değerinde her biri için %94 olup, diğerlerinden yüksekti (Tablo 5) (Şekil 1).

Tablo 4. Farklı değişkenlerin antioksidan enzim ve oksidan belirteçler üzerine bağımsız etkileri.

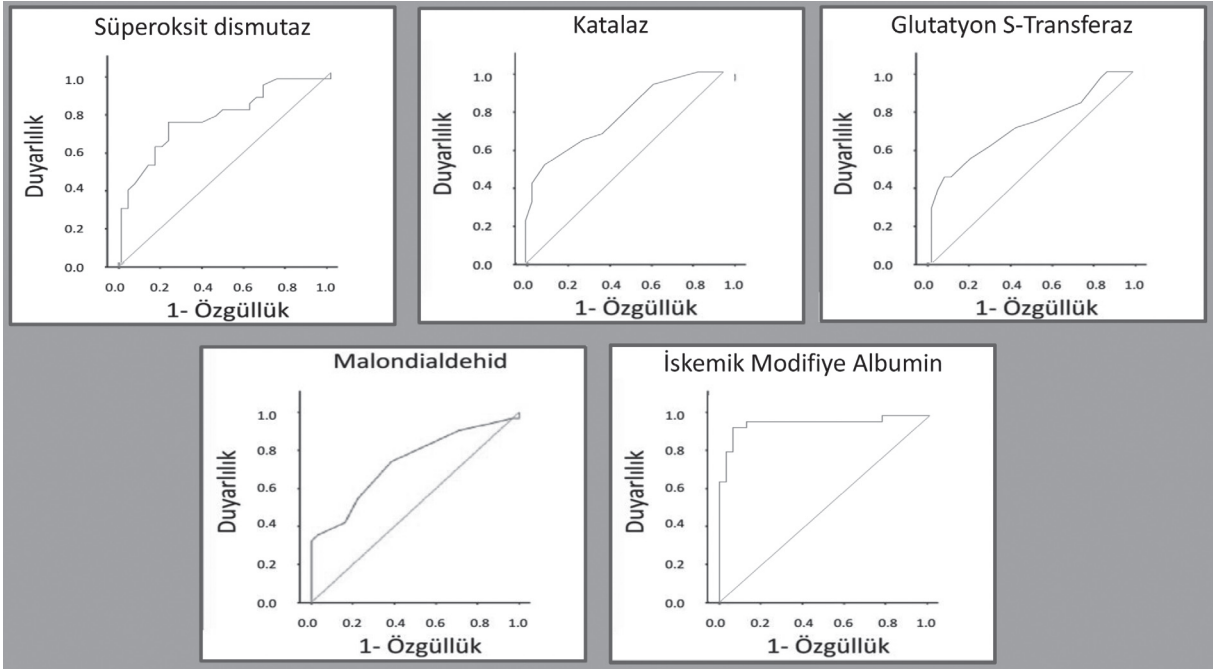
Bağımlı değişken	β_0	Bağımsız değişken	β_1	p	β için %95 GA
Antioksidan sistem		Hastalık süresi	0,078	0,002	0,03-0,12
		PAŞİ	-0,031	0,07	-0,06-0,002
SOD (U/mL)	0,76	Cinsiyet	-0,744	0,006	-1,26- -0,23
		MDA	0,075	0,001	0,04-0,12
		PAŞİ	0,3	0,021	0,05-0,6
CAT (IU/mL)	20,7	Cinsiyet	-5,9	0,01	-10,4- -1,5
		MDA	0,4	0,03	0,03-0,7
		PAŞİ	0,04	0,04	0,001-0,08
GSH-ST (IU/mL)	-7,4	IMA	17,6	0,02	3,3-31,9
Oksidan sistem	24,1	PAŞİ	0,4	0,002	0,2-0,6
MDA (nmol/mL)		Yaş	0,001	0,04	0,0001-0,002
IMA (ΔABSU)	0,6	Hastalık süresi	0,002	0,014	0,0001-0,004
		PAŞİ	0,001	0,004	0,0001-0,002

CAT: katalaz, GA: güven aralığı, GSH-ST: glutatyon-S transferaz, IMA: iskemik modifiye albumin, MDA: malondialdehid, SOD: süperoksit dismutaz, PAŞİ: psöriazis alan şiddet indeksi, β_0 : Sabit, β_1 : regresyon katsayısı.

Tablo 5. Psöriazis hastalarında oksidatif stresin belirlenmesinde kullanılan enzim biyobelirteçlerin kapasitesi.

	EAA	p	95% GA	Sınır değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif öngörü değeri	Negatif öngörü değeri
					%	%	%	%
SOD	U/mL	0,77	<0,0001	0,66-0,89	2,2	74	77	75
CAT	IU/mL	0,77	<0,0001	0,66-0,89	26,7	68	61	66
GSH-ST	IU/mL	0,73	0,002	0,60-0,85	2,7	71	58	67
MDA	nmol/mL	0,73	0,002	0,61-0,86	24,7	74	61	70
IMA	ΔABSU	0,96	<0,0001	0,90-0,99	0,55	94	94	94

CAT: katalaz, EAA: eğri altındaki alan, GA: güven aralığı, GSH-ST: glutatyon-S transferaz, IMA: iskemik modifiye albumin, MDA: malondialdehid, SOD: süperoksit dismutaz.



Şekil 1. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon-S-transferaz, malondialdehid, iskemik modifiye albumin için işlem karakteristik analiz eğrileri.

TARTIŞMA

Hücrelerdeki oksidatif hasar birikimi, protein, lipid ve membran yapısı ile birlikte hücre onarım mekanizmalarında bozulmaya bağlı olarak bazı hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir ^(19,20). Eski çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, oksidatif stresin neden olduğu hastalıklardan birinin de psöriasis olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur ^(4,6-9). Oksidatif stres psöriasis patogenezi için temel teorilerden biridir. Reaktif oksijen türevleri psöriasisde keratinositlerde anjiyogenez ve kontrolsüz transkripsiyon artışından sorumludur ^(21,22). Çalışmamızda, oksidatif biyobelirteçlerin kontrol grubuna göre yüksek olması psöriasisdeki oksidatif stresi desteklemektedir. Patogeneizde oksidatif stres ile ilgili çelişkili sonuçların yeni tanı almış hasta, çalışma metodu, alınan örnek veya ilaç kullanan hastalar nedeni ile olabileceği belirtilmiştir ⁽⁹⁾. Bu yüzden çalışmamızdaki hasta grubu son üç ayda herhangi bir tedavi almamış psöriasisli hastalardan seçildi.

Birçok hastalıkta biyobelirteçlerin prognostik rolü çok geniş bir şekilde araştırılmıştır. İlk değerlendirmeden tedavi bitimine kadarki süreçte biyobelirteçler hastalığa yaklaşımda yön verebilir. Bu nedenle biyobelirteçlerin yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün

olması hastalığın değerlendirmesinde ve takibinde gerekli özelliklerdir. Bu çalışmada diğer enzim aktivitelerinde ve oksidatif biyobelirteçte artma olmasına rağmen, yeni oksidatif stres belirteçlerinden olan serum IMA'daki artışların psöriasisdeki oksidatif stres ile yakından ilişkili olduğu açıkça gösterildi. Belirtilen stresteki artış patogeneizde ve durumun ilerlemesinde önemli bir belirti olabilir.

Sağlıklı bir organizmada açığa çıkan reaktif oksijen türevleri (ROT) ile antioksidan aktivite arasındaki hassas denge nedeniyle ROT'un zararlı etkileri gözlenmez ⁽²³⁾. Süperoksit dismutaz süperoksit radikalini H_2O_2 'ye çeviren reaksiyonu katalizleyerek süperoksit anyonunun hidroksil radikali gibi daha toksik bir ürüne dönüşmesini engeller ⁽²⁴⁾. Yapılan çalışmalarda, genel olarak SOD aktivitesi düşük olarak bildirilmiştir ^(11,25). Bu düşüklük antioksidan sistem yetersizliğine bağlanmıştır. Ayrıca artmış süperoksitten oluşan H_2O_2 SOD enzim aktivitesini oksidatif hasar ile düşürebilir ⁽²⁶⁾. Therond ve ark. ⁽²⁷⁾ SOD değerlerini artmış olarak bildirmesine karşılık hastalık şiddeti ile korele bulamadı. Toksik H_2O_2 ise CAT enziminin katalizörülüğünde gerçekleşen reaksiyonla H_2O ve O_2 'ye dönüşmektedir ⁽²⁸⁾. Katalaz bazı çalışmalarda, yüksek bazı çalışmalarda değişmemiş, bazı çalışmalarda ise düşük bulunmuştur ^(25,27,29). Katalaz aktivitesi artışının

antioksidan sistemdeki yetersizliğe karşı bir savunma mekanizması olarak yüksek olma olasılığı vardır. Genel olarak incelendiğinde SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzim aktiviteleri düşük bulunmuştur ⁽⁷⁾. Serbest radikallerdeki aşırı miktardaki artış, antioksidan savunma kapasitelerini aşarak lipid peroksidasyonunu gerçekleştirir ⁽³⁰⁾. Çalışmamızda, psöriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede SOD, CAT ve GSH-ST enzim aktivite artışının gerçekleşmesine rağmen, lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA ve IMA düzeylerindeki artış, psöriasis hastalarında antioksidan savunma kapasitelerinin aşıldığını düşündürdü. Lipit peroksidasyonu haricinde başka yollardan gelen artmış serbest radikal miktarı etkili olarak oksidatif stresin ve ürünlerinin artışı ile açıklanabilir.

Glutatyon-S-transferaz geninin polimorfizmi aktivitesini düşürebilir ⁽³¹⁻³³⁾. Bu gen glutatyonun (GSH) serbest radikallere bağlanmasını katalize eder, fakat H₂O₂ için aktif değildir ve gerekli durumda vücuttaki organik hidroperoksiti düşürebilir. Polimorfizm olmadığında katalizör amaçlı GSH-ST aktivitesinin artması normal bir şekilde saptanabilir. Çalışmamızda, GSH-ST'nin artmış enzim aktivitesi tespit edildi. Glutatyon seviyesi bize yardımcı olabilirdi, ancak biz bunu değerlendirmedik. Çünkü Hamzah MI ⁽³⁴⁾ çalışmasında, psöriasisde azalmış GSH seviyesi bildirilmiştir. Çalışmamızda, ROT nedeniyle IMA ve MDA gibi artmış oksidatif biyolojik ürünler belirlendi. Artmış GSH-ST, GSH ile ROT'u azaltmaya çalıştı. Bu, ROT'u gidermek için yapılan bir reaksiyondur. Bunlar GSH-ST'nin oksidasyona karşı artmış enzim aktivitesini açıklayabilir. Buna karşılık, çalıştığımız üç antioksidan enzim aktivitesinin oksidan stresi belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü oksidan biyobelirteçlere göre daha düşüktü. Çünkü bu enzim aktiviteleri vücuttaki birçok nedenden etkilenebilmektedir.

Psöriasisde artmış MDA ve azaltılmış total antioksidan kapasite (TAK) Priya ve ark. ⁽²⁶⁾ tarafından bildirildi. Oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonun nihai ürününün bir göstergesi olan MDA seviyesi psöriasisde kontrollerden daha yüksekti. Hastalığın şiddeti MDA seviyesini ayrıca daha çok artırmaktaydı ⁽³⁵⁾. Süperoksit dismutaz, CAT ve GSH-ST enzim aktivite artışının gerçekleşmesine rağmen, lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA düzeylerindeki artış, psöriasis hastalarında antioksidan savunma kapasitelerinin aşıldığını dü-

şündürdü. Bununla birlikte, çalışmamızda psöriasisde oksidatif stresin öngörülmesinde MDA'nın kapasitesi IMA'ninkine göre daha düşüktü. Albümin negatif yüklü protein olmasına rağmen, katyonları veya anyonları zayıf ve geri dönüşümlü olarak bağlar. Kanada bulunan ağır metallerin seviyelerini kontrol eder. Albümin kobalt bağlanma testi ile ölçülen IMA, iske mi için yeni bir biyolojik belirteçtir. İskemik durumda albümin, aspartik asitin silinmesine bağlı olarak N-terminal uçlarında geçiş metallerini bağlama kapasitesini ve yeteneklerini kaybeder ⁽¹⁸⁾. Oksidatif strese bağlı hastalıklarda artmış IMA seviyesi, psöriasis hastalarında artmış olarak bulunmuştur ^(36,37). Çalışmamızda artmış miktarda IMA psöriasis hastalarında saptandı. Ayrıca IMA psöriasisli hastalarda oksidatif stresi belirlemede yararlı ve ilişkili bir belirteç olarak bulundu ($p < 0,0001$, $OR = 3,9$). Hangi hastaların başvuru anında progresyon ve tedaviye direnç açısından yüksek risk altında olduğunu belirlemek önemlidir. Çalışmamıza göre, IMA'nın duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif öngörü değerleri ve kapasitesi 0,55 Δ ABSU değerinde her biri için %94 idi. Bunlar diğer belirteçlerin yüzdelere göre daha yüksekti. Bu yüzden 0,55 Δ ABSU üzerindeki IMA seviyeleri psöriasisde yüksek oksidatif stres riski taşıdığı şeklinde değerlendirilebilir. Bu hastalar için antioksidan profilaksi kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda, hastalık şiddeti ile oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif, antioksidan belirteçler arasında negatif korelasyon bulunmuştur ^(4,9). Çalışmamızda, hem antioksidatif enzim aktiviteleri hem de oksidasyon biyobelirteç düzeyleri orta-şiddetli psöriasis hastalarında daha yüksek saptandı. Hastalık şiddeti azaldıkça oluşan oksidasyon ürünü azalmakta ve bunu dengeleyecek anti oksidan enzim düzeyleri de buna paralel olarak daha düşük düzeylerde artmış aktivite ile dengelyi sağlayabilmektedir. Şiddet arttıkça enzim aktivitesi daha çok artmasına rağmen, den genin kurulması zorlaşmaktadır. Çalışmamızda, hem antioksidan enzim düzeylerinin birbiri ile ve oksidan ürünlerle olan pozitif korelasyonu bu iki sistemin birbiri ile olan yakın ilişkisini destekledi. PAŞI skoru, hastalık süresi ve bu iki sistem arasındaki pozitif korelasyon hastalık şiddetinin ve süresinin oksidasyonda önemli olduğunu ve vücut homeostazının her dönemde sağlanmaya çalışıldığını göstermektedir.

Antioksidan ve oksidan sistem üzerine psöriasisli

hastalarda etkili faktörler incelendiğinde antioksidan sistemde hastalık süresi, PAŞİ skoru, cinsiyet, MDA ve IMA düzeyleri etkili iken, oksidan sistem ürünleri üzerinde ise PAŞİ, yaş, hastalık süresi etkiliydi. Hastalık süresinin çalışmamızda olduğu gibi özellikle 3 yılın üzerinde seyretmesi, oksidatif stresin kronikleşmesine ve serbest radikal ürünlerinin yüksek seyretmesine neden olacaktır. Süperoksit anyonu salınımı psöriatik dermal fibroblastlarda artmış olup, psöriasisin inflamatuvar mekanizmalarında merkezi rol alabileceği düşünülmektedir⁽³⁸⁾. Buna karşılık vücut savunması olarak SOD süperoksit radikaline ilk yanıt verecek enzim olmasından dolayı artacaktır. Ancak PAŞİ gibi hastalık şiddetinin artmaya devam etmesi ile bir süre sonra SOD ($\beta 1 = -0,031$) enziminin azalmaya başlaması bunun artmış H_2O_2 ile direkt oksidatif hasarı veya değişen gen ekspresyonu ile ilgili olabilir. PAŞİ skoru ile SOD enzim aktivitesindeki azalmaya karşılık CAT ($\beta 1 = 0,3$) ve GSH-ST'de ($\beta 1 = 0,04$) bunun olmaması dört protoporfirin grubu içeren CAT'ın oksijen radikalleri ile kolay kolay doygunluğa girmemesi ve GSH-ST'nin sadece glutatyonun serbest radikallere bağlanmasını katalizlemesi, H_2O_2 için inaktif olup, gerekli durumlarda yalnızca organik hidroperoksit için indirgen olması ile açıklanabilir.

Malondialdehid, IMA artışına karşı SOD, CAT, GSH-ST'nin aktivitesinin artması vücudun doğal savunma mekanizmasıdır. SOD ($\beta 1 = -0,744$) ve özellikle CAT ($\beta 1 = -5,9$) enzim aktivitesinin cinsiyetin kadın olması durumunda azalması kadın cinsiyetinde artmış oksidatif strese verilen yanıtın erkekler kadar güçlü olmaması ile açıklanabilir. Çünkü çalışmamızda her iki cinsiyet açısından PAŞİ skorları ve hastalık süreleri arasında fark yoktu. GSH-ST'nin cinsiyetten etkilenmemesi bu enzimin daha çok detoksifikasyonda görev alması, yalnızca katalizör olması ve oksidasyonda gerekli durumlarda aktive olması ile açıklanabilir. Oksidan sistem üzerine etkili prediktörlerden hastalık süresinin ve PAŞİ skorunun artması hastalık şiddeti ile orantılı olarak oksidan ürünlerin artmasını sağlayacaktır. Yaşın IMA üzerindeki etkisi yaş ile azalan antioksidan sistemin zayıflaması ile açıklanabilir. Bu sonuçla yaş artışı ile vücuda antioksidan desteğin verilmesinin vücut savunması açısından önemi ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılığı hastalarımızın remisyondan sonra serum CAT, SOD, GSH-ST enzim aktiviteleri,

MDA ve IMA düzeylerinin çalışılmamış olmasıdır. Çünkü metotreksat, dar bant UVB fototerapi, anti-tümör nekrozis faktör- α PAŞİ skorlarında düzelme, oksidasyon ve lipit peroksidasyon ürünlerinde azalma ile birlikte (39-41). Oksidatif stresin daha yüksek saptandığı uzun hastalık süresi ve PAŞİ skorlarının karşılaştırılması ile bu kısıtlılığı azaltmaya çalıştık. Etik sorunlar olabileceği için antioksidatif destek tedavilerinin bu hastalarda etkinliği değerlendirilemedi. Ayrıca çalışmada kullanılan kimyasallar pahalı ve ulaşılması zordu. Gelecekteki çalışmalarda daha fazla sayıda hasta değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, çalışmamız psöriasis etyopatogenezinde oksidatif stresin önemini araştıran bir çalışmadır. Çalışmamızda vücudun kendini korumak için oksidan strese karşı antioksidan enzim aktivitesini arttırmaya çalıştığımızı belirledik. Elbette çalışmamızda olduğu gibi vücut enzim aktivitesini arttırmasına karşın oksidan ürün miktarını her zaman düşüremeyebilir. Vücutta en az zararlı olacak şekilde ürünleri belli düzeyde sabit tutmaya da çalışabilir. Ancak oksidan stresin devam ettiği hastalık süresinin uzun, şiddetinin fazla olduğu, kronik durumlarda bu biraz daha zordur. Özellikle uzun hastalık süresi, yüksek PAŞİ skoru, kadın cinsiyet, artmış yaş ve çok yüksek oksidan ürün durumunda antioksidan desteğin düşünülmesi yararlı olacaktır. İskemik modifiye albumin psöriasis hastalarında daha önce çalışılmış olmasına rağmen, diğer oksidatif ve antioksidatif biyobelirteçlerle karşılaştırılması yapılmamıştır. Çalışmamıza göre IMA, psoriasis hastalığında oksidatif stres durumunda tespit edilebilir ve diğer biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında biyolojik belirteç olarak yüksek potansiyele sahiptir. Oksidan belirteçler antioksidan belirteçlere göre daha duyarlı ve özgüldür. Bununla birlikte, belirteçlerin kullanılabilirliği ön hazırlık çalışmaları, müdahale çalışmaları ve/veya sonuçları uzun süre sonrasında elde edilen bilimsel çalışmalar ile desteklenerek önerilmelidir. Çalışmamızın sonuçları genelleştirilemez. Bu nedenle psöriasisli daha büyük hasta grupları için ek çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>
2. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and

- systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151(1):3-15.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06009.x>
3. Simeoni L, Bogeski I. Redox regulation of T-cell receptor signaling. *Biol Chem* 2015;396(5):555-68.
<https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0312>
 4. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem* 2010;25(4):388-92.
<https://doi.org/10.1007/s12291-010-0043-9>
 5. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(6):663-9.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2003.00751.x>
 6. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med* 2009;47(7):891-905.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.06.033>
 7. Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res* 2016;50(6):585-95.
<https://doi.org/10.3109/10715762.2016.1162301>
 8. Barygina VV, Becatti M, Soldi G, et al. Altered redox status in the blood of psoriatic patients: involvement of NADPH oxidase and role of anti-TNF-alpha therapy. *Redox Rep* 2013;18(3):100-6.
<https://doi.org/10.1179/1351000213Y.0000000045>
 9. Nemati H, Khodarahmi R, Sadeghi M, et al. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2014;32(3):268-73.
<https://doi.org/10.1002/cbf.3011>
 10. Peluso I, Cavaliere A, Palmery M. Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis. *J Biomed Sci* 2016;23(1):52.
<https://doi.org/10.1186/s12929-016-0268-x>
 11. Rashmi R, Rao KS, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(6):658-63.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03410.x>
 12. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008;216(4):366-72.
<https://doi.org/10.1159/000119415>
 13. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10.
<https://doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>
 14. Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Ozturk HS, Yurtarslani Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996;10(1):17-20.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2825\(1996\)10:1<17::AID-JCLA4>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2825(1996)10:1<17::AID-JCLA4>3.0.CO;2-I)
 15. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
 16. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249(22):7130-9.
 17. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, et al. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. *J Surg Res* 1993;55(5):553-8.
<https://doi.org/10.1006/jsre.1993.1183>
 18. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-5.
[https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(00\)00255-9](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(00)00255-9)
 19. Reynolds A, Laurie C, Mosley RL, Gendelman HE. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Int Rev Neurobiol* 2007;82:297-325.
[https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)82016-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(07)82016-2)
 20. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 5th edition. New York, NY, United States of America: Oxford University Press; 2015, 199-283.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.003.0005>
 21. Bito T, Nishigori C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. *J Dermatol Sci* 2012;68(1):3-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.06.006>
 22. West XZ, Malinin NL, Merkulova AA, et al. Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with novel endogenous ligands. *Nature* 2010;467(7318):972-6.
<https://doi.org/10.1038/nature09421>
 23. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26(5):351-7.
[https://doi.org/10.1016/0009-9120\(93\)90111-I](https://doi.org/10.1016/0009-9120(93)90111-I)
 24. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988;63(4):390-408.
[https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)64862-9](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)64862-9)
 25. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(1):34-6.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2003.00641.x>
 26. Priya R, Kumar U, Saran A, Kumari R, Kishore C. Oxidative stress in psoriasis. *Biomed Res-India* 2013;25(1):132-4.
 27. Therond P, Gerbaud P, Dimon S, et al. Antioxidant enzymes in psoriatic fibroblasts and erythrocytes. *J Invest Dermatol* 1996;106(6):1325-8.
<https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12349055>
 28. Duthie GG, Wahle KW, James WP. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1989;2(1):51-62.
<https://doi.org/10.1079/NRR19890007>
 29. Polkanov VS, Bochkarev Iu M, Shmeleva LT, Kipper SN. Lipid peroxidation and the blood antioxidant activity in psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol* 1987(7):42-6.
 30. Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch Biochem Biophys* 1990;282(1):78-83.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(90\)90089-H](https://doi.org/10.1016/0003-9861(90)90089-H)
 31. Sravani PV, Babu NK, Gopal KV, et al. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(3):268-71.
<https://doi.org/10.4103/0378-6323.48427>
 32. Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(3):99-120.
<https://doi.org/10.1042/CS20090603>

33. Jain A, Mal J, Mehndiratta V, Chander R, Patra SK. Study of oxidative stress in vitiligo. *Indian J Clin Bioc-chem* 2011;26(1):78-81.
<https://doi.org/10.1007/s12291-010-0045-7>
34. Hamzah MI. Oxidative stress markers (MDA, SOD &GSH) and proinflammatory cytokine (interleukine-18) in Iraqi patients with psoriasis vulgaris. *Karbala J Med* 2014;7(2):1912-8.
35. Keerthana BL, Kumar TA. Serum biomarkers for diagnosis and assessment of severity in psoriasis. *IJBAR* 2016;7(1):17-21.
<https://doi.org/10.7439/ijbar.v7i1.2868>
36. Isik S, Kilic S, Ogretmen Z, et al. The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33(4):290-3.
<https://doi.org/10.5114/ada.2016.61606>
37. Ozdemir M, Kiyici A, Balevi A, Mevlitoglu I, Peru C. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(6):610-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04384.x>
38. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz* 2010;1(2):91-108.
39. Boda D, Negrei C, Nicolescu F, Balalau C. Assessment of Some Oxidative Stress Parameters in Methotrexate Treated Psoriasis Patients. *Farmacia* 2014;62(4):704-10.
40. Gu X, Nylander E, Coates PJ, Nylander K. Oxidation reduction is a key process for successful treatment of psoriasis by narrow-band UVB phototherapy. *Acta Derm Venereol* 2015;95(2):140-6.
<https://doi.org/10.2340/00015555-1905>
41. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, et al. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment. *Br J Dermatol* 2013;168(5):984-9.
<https://doi.org/10.1111/bjd.12144>