



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PSORİASİS VULGARİS OLGULARINDA RAFTLİN, GPER-1
VE 8-İZOPROSTAGLANDİN F_{2α} DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yusuf AYDOĞAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TİBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2024

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

PSORİASİS VULGARİS OLGULARINDA RAFTLİN, GPER-1 VE 8-
İZOPROSTAGLANDİN F_{2α} DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yusuf AYDOĞAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Velid UNSAL

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Yusuf AYDOĞAN



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2023/3-4 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, akademik hayatımın en önemli basamaklarından biri olarak, bilgi birikimimi ve araştırma yetkinliğimi geliştirmeme olanak sağlamıştır. İlgili konuyu derinlemesine araştırmak, bilgiye dayalı bir yaklaşım geliştirmek ve bu çalışmayı somut bir eser haline getirmek, akademik yolculuğumun kıymetli bir parçası olmuştur.

Bu süreçte, akademik bir çalışmanın gerektirdiği titizlik ve disiplinin yanı sıra, bilimsel araştırmanın esaslarını daha iyi kavrama fırsatı buldum. Çalışmamın ilgili literatüre katkı sağlaması, okuyuculara fayda sunması ve ilerleyen araştırmalar için bir temel oluşturması en büyük dileğimdir.

Bu tezin ortaya çıkmasında destek ve katkılarını esirgemeyen birçok kişiye teşekkür etmek isterim. Öncelikle, çalışmalarımı yönlendiren ve bana sürekli rehberlik eden, değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Ergül Belge KURUTAŞ 'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik bilgi birikimi, tecrübesi ve yol göstericiliği, bu tezin her aşamasında bana ilham kaynağı olmuştur.

Ayrıca tez çalışmama önemli katkılarda bulunan Sayın Prof. Dr. Perihan ÖZTÜRK hocama, tez projesinin hazırlanmasında ve kanların toplanmasında yardımcı olan MEHMET ÖZYURT'a, İstatistiksel analizlerin yapılmasında tüm süreç boyunca katkılarını esirgemeyen Dr. Öğretim üyesi Erkan ÖNER hocama, Meslek dersleri Öğretmeni Yılmaz AYAZ hocama, tez çalışmalarım boyunca manevi desteklerini esirgemeyen babam İzzet AYDOĞAN, annem Fatma AYDOĞAN ve arkadaşlarıma teşekkür borçluyum.

Son olarak, araştırma sürecinde bana katkı sağlayan, öneri ve eleştirileriyle çalışmama değer katan herkese minnettarım. Çalışmamın, bilim dünyasına katkı sağlamasını temenni eder, bu sürece katkıda bulunan herkese içten teşekkür ederim.

KASIM-2024

Yusuf AYDOĞAN

PSORİASİS VULGARİS OLGULARINDA RAFTLİN, GPER-1 VE 8-İZOPROSTAGLANDİN F_{2α} DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Yusuf AYDOĞAN

ÖZET

Psoriasis, sıklığı bütün dünyada %2'yi bulan kronik seyirli ve nükseden bir deri hastalığıdır. Hiperemik plak ve papüller üzerinde yerleşmiş, keskin sınırlı, parlak, sedefi renkli skuamından dolayı halk arasında “sedef hastalığı” adıyla da bilinen hiperproliferatif inflamatuvar deri hastalığıdır. Psoriasisın etyopatogenezini anlamaya yönelik yapılan yoğun çalışmalara rağmen lezyonların oluşumu hala büyük ölçüde anlaşılamamıştır. G-protein bağlı östrojen reseptörü (GPER-1), östrojenin hızlı sinyal iletim yollarını aktive eden membran bağlı bir reseptördür. Geleneksel östrojen reseptörlerinden farklı olarak, GPER-1 aracılığıyla gerçekleşen sinyal iletimi, daha hızlı ve membran kaynaklı olaylar üzerinden gerçekleşir. Raftlin, B hücrelerinde bulunan ana lipid raft proteinidir ve B hücresi antijen reseptörünün sinyal iletimini düzenlemekten sorumludur. Raftlin, otoimmün yanıtın ve vasküler inflamatuvar yanıtın indüklenmesinde önemli bir rol oynar. 8-izoprostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), araşidonik asitin siklooksijenaz enzimine bağımlı olmayan serbest radikal peroksidasyonu sonucu üretilir ve oksidatif stresin güvenilir bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Bu çalışmanın amacı, psoriasis hastalarında raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerini belirlemek ve bu parametrelerin psoriasis patofizyolojisindeki olası rollerini araştırmaktır.

Çalışmaya 40 kontrol olgusu ve 40 psoriasisli hasta olmak üzere toplam 80 birey dahil edilmiştir. KSÜ SUA Hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden (dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldıktan sonra) klinik ve/veya histopatolojik olarak “psoriasis vulgaris” tanısı alan 18-45 yaşlarında (20 kadın ve 20 erkek), psoriasis nedeniyle sistemik tedavi alması planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunu sistemik ya da metabolik hastalığı olmayan 18-45 yaşlarında (21 kadın ve 19 erkek), sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Hastaların hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar, sigara-alkol kullanım durumları, boyları, kiloları ve Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) skorları kaydedilmiştir. Çalışmamızda hem hasta hem de kontrol bireylerden alınan kan örneklerinde raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ticari kitlerle ELISA cihazında ölçülmüştür.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p>0,05$). Öte yandan, psoriasis hastalarının serumunda kontrole kıyasla raftlin, 8-iso-PGF_{2α} ve GPER-1 düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Spearman korelasyon analizinde; GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,776$, $p<0,05$), GPER-1 ile Raftlin arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,739$, $p<0,05$) ve 8-iso-PGF_{2α} ve Raftlin arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0,771$, $p<0,05$) bulundu. Ayrıca, PASI skorlarıyla Raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (raftlin için: $r=-0,220$, $p>0,05$; GPER-1 için: $r=-0,068$, $p>0,05$; 8-iso-PGF_{2α} için: $r=0,266$, $p>0,05$).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar; raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin psoriasis patogenezinde önemli rol oynadıkları ve bu biyobelirteçlerin psoriasis tedavisinde potansiyel hedefler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

AnahtarKelimeler : Psoriasis, GPER-1, 8-iso-PGF_{2α}, Raftlin

Sayfa Adedi : 59

Danışman : Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

INVESTIGATION OF RAFTLIN, GPER, AND 8-ISOPROSTAGLANDIN F_{2α} LEVELS IN PSORIASIS CASES

(Master's Thesis)

Yusuf AYDOĞAN

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic and recurrent skin disease with a prevalence of around 2% worldwide. Known as “psoriasis” in layman's terms due to its sharply demarcated, hyperemic plaques and papules with shiny, silvery scales, it is a hyperproliferative inflammatory skin disease. Despite intensive studies aimed at understanding the etiopathogenesis of psoriasis, the formation of lesions is still largely unclear. G-protein-coupled estrogen receptor (GPER-1) is a membrane-bound receptor that activates estrogen's rapid signaling pathways. Unlike traditional estrogen receptors, signaling via GPER-1 occurs faster and through membrane-initiated events. Raftlin is the main lipid raft protein found in B cells and is responsible for regulating the signal transduction of the B cell antigen receptor. Raftlin also plays a crucial role in inducing autoimmune responses and vascular inflammatory responses. 8-izoprostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) is produced through free radical peroxidation of arachidonic acid independent of the cyclooxygenase enzyme and is considered a reliable biomarker of oxidative stress, widely used in clinical research. This study aims to determine the levels of raftlin, GPER-1, and 8-iso-PGF_{2α} in psoriasis patients and investigate their possible roles in the pathophysiology of psoriasis.

The study included a total of 80 individuals: 40 control subjects and 40 psoriasis patients. The patients were aged 18-45 (20 women and 20 men) who were diagnosed clinically and/or histopathologically with “psoriasis vulgaris” and planned to receive systemic treatment. They were recruited from the dermatology clinic of KSÜ SUA Hospital after consenting to participate (excluding those meeting exclusion criteria). The control group consisted of healthy individuals aged 18-45 (21 women and 19 men) with no systemic or metabolic diseases. Patients’ disease duration, medications, smoking and alcohol usage, height, weight, and Psoriasis Area Severity Index (PASI) scores were recorded. Serum levels of raftlin, GPER-1, and 8-iso-PGF_{2α} in both patient and control individuals were measured using ELISA with commercial kits.

There were no significant differences in age and gender between the patient and control groups ($p>0.05$). However, serum levels of raftlin, 8-iso-PGF_{2α}, and GPER-1 were significantly

higher in psoriasis patients compared to controls ($p<0.05$). Spearman correlation analysis revealed a strong positive correlation between GPER-1 and 8-iso-PGF_{2α} ($r=0.776$, $p<0.05$), GPER-1 and Raftlin ($r=0.739$, $p<0.05$), and 8-iso-PGF_{2α} and Raftlin ($r=0.771$, $p<0.05$). Additionally, no correlation was detected between PASI scores and Raftlin, GPER-1 and 8-iso-PGF_{2α} levels (for raftlin: $r=-0.220$, $p>0.05$; for GPER-1: $r=-0.068$, $p>0.05$; 8-iso-PGF_{2α} for: $r=0.266$, $p>0.05$).

The results obtained from our study show that raftlin, GPER-1 and 8-iso-PGF_{2α} levels play an important role in the pathogenesis of psoriasis and these biomarkers can be considered as potential targets in the treatment of psoriasis.

Keywords : Psoriasis, GPER-1, 8-iso-PGF_{2α}, Raftlin

Page Number : 59

Advisor : Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Psoriasis'in patofizyolojisi	4
2.1.1.1. Genetik faktörler	4
2.1.1.2. İmmünolojik faktörler.....	5
2.1.1.3. Çevresel faktörler.....	5
2.1.1.4. Keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu	5
2.1.1.5. Epidermal değişiklikler.....	5
2.1.1.6. İnflamasyonun rolü	5
2.1.1.7. Mikrobiyom ve psoriasis	6
2.1.1.8. Psoriasis ve sistemik hastalıklar	6
2.1.1.9. Psoriasis türleri	6
2.2. Serbest Radikaller	7
2.2.1. Antioksidan sistemlerin etki mekanizması	7
2.2.2. Oksidatif stres	8
2.2.3. Psoriasis'de oksidatif stres.....	8
2.2.4. Psoriasis'te inflamatuvar yanıtlar ve antioksidanlar	9
2.3. İzoprostanlar	10
2.3.1. İzoprostanların oluşumu ve psoriasisteki rolü	10
2.3.2. Psoriasisde izoprostanların klinik önemi	10
2.3.4. 8-izoprostaglandin F2 α	10
2.3.5. Ölçüm yöntemleri ve klinik kullanımı.....	11
2.4. Östrojen.....	11
2.4.1. Östrojenin biyolojik rolü ve mekanizması.....	12

2.4.3. Östrojen reseptörleri	12
2.5. G proteinine bağlı östrojen reseptörü-1 (GPER-1).....	13
2.5.1. GPER-1'in yapısı ve fonksiyonu	13
2.5.2. GPER-1 ve östrojen sinyali.....	13
2.6. Lipit Raftlar.....	14
2.6.1. Lipit raftlarının genel özellikleri.....	14
2.7. Raftlin	15
3. MATERYAL VE METOT.....	16
3.1. Antropometrik Ölçümler.....	16
3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması	17
3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri.....	17
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR.....	33
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	44
9. TABLOLAR DİZİNİ	45
10. EKLER.....	46
11. ÖZ GEÇMİŞ	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
AKŞ	: Açlık kan şekeri
PASI	: Psoriasis alan şiddet indeksi (Psoriasis Area and Severity Index)
VKİ	: Vücut kütle indeksi
GP	: Guttat psoriasis
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
GP-1	: G-protein bağlı östrojen reseptörü
ROT	: Reaktif oksijen türleri
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ER	: Östrojen reseptörü
GPCR	: G proteinine bağlı reseptörler
BCR	: B hücresi antijen reseptörü
GPR30	: G proteinine bağlı reseptör 30
MDA	: Malondialdehit
Th	: T helper
8-iso-PGF_{2α}	: 8-izoprostaglandin F _{2α}
PSORS1	: Psoriasis duyarlılık 1 (Psoriasis Susceptibility 1)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, deride en sık görülen hastalıklardan biri olmakla beraber ,beyazımsı pullu, keskin sınırlı, eritemli plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1,2). Psoriasis hastalığının prevalansı ülkeden ülkeye değişir ve psoriasis hastalığı her yaşta ortaya çıkabilir (3,4). Hastalık; deri tutulumu ve/veya eklem tutulumu ve/veya palmo-plantar bölgelerin tutulumu durumunda da işgücü kaybına neden olmaktadır. Hastalığın kendisi, komorbiditeleri 6ve hatta tedavisinin kronikliği ve zaman alıcılığı nedeniyle, psoriasis hastaların yaşam kalitesini en fazla bozan hastalıklardan biridir (5-6). Psoriasisin yaşam kalitesine etkilerinin kalp yetmezliği, diyabet, kanser ve majör depresyon gibi hastalıklar kadar çok olabildiği gösterilmiştir (7). Hafif şiddette deri bulguları ile seyreden psoriasis ağır psiko-sosyal etkilenmeye yol açabilir (8). Günümüzde hastalığın neden olduğu psikolojik etkilerin, bireyin hayat kalitesi üzerinde en az hastalığın beden tutulumu kadar etki sahibi olduğu bilinmektedir. Bu durum klinik pratiğe psoriatic hastaların değerlendirilme ve tedavi planlanma sürecinde hastalığın klinik şiddetinin yanı sıra, hastanın psiko-sosyal durumunun ve yaşam kalitesinin de değerlendirilmesinin önerilmesi olarak yansımıştır (9-10).

Son yıllarda, psoriasis patogenezi daha iyi anlamak amacıyla, hastalıkla ilişkili yeni biyobelirteçlerin araştırılması büyük önem kazanmıştır. Bu bağlamda, raftlin, G-protein bağlı östrojen reseptörü (GPER-1) ve 8-izoprostaglandin $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF $_{2\alpha}$) üzerinde yoğunlaşan çalışmalar, hastalığın mekanizmalarını daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Hücre zarında yer alan ve lipid rafları olarak bilinen mikrodomanler, sinyal iletimi, hücre içi iletişim ve çeşitli biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Lipid raflar, özellikle sfingolipitler ve kolesterol gibi moleküllerin zengin olduğu bölgelerde yoğunlaşır ve bu yapılar, hücre zarında belirli proteinleri bir araya getirerek işlevsel mikro-ortamlar oluşturur (11). Bu özellikleri sayesinde, lipid raflar hücre zarında sinyal iletiminde düzenleyici bir rol oynar ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir yer tutar (12).

Lipid rafların işlevselliğiyle doğrudan ilişkili olan raftlin, bu yapılara özgü bir protein olarak tanımlanır ve lipid raftar üzerinde yer alan proteinlerin stabilize edilmesi ve sinyal yollarının düzenlenmesi gibi görevler üstlenir. Raftlin, özellikle bağışıklık yanıtı ve hücre göçü gibi süreçlerde etkin bir rol oynar ve lipid raft yapılarına bağlanarak bu alanlarda proteinlerin daha etkili bir şekilde fonksiyon görmesini sağlar (13). Yapılan araştırmalar, raftlinin lipid

raftlar üzerinde sinyal iletimini düzenleyici bir mekanizma olarak işlev gördüğünü ve lipid raftlar ile ilişkili hastalık süreçlerinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (14).

GPER-1, hücre zarında yer alan ve östrojen sinyal iletiminde rol oynayan bir reseptördür. GPER-1, özellikle hücre içi hızlı östrojen sinyal yollarını düzenleyerek çeşitli biyolojik işlevlerin kontrolünde kritik bir göreve sahiptir (15). Son yıllarda, GPER-1'in kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi birçok sağlık sorunuyla ilişkili olduğu ortaya konmuş ve bu reseptör, potansiyel bir terapötik hedef olarak ilgi çekmiştir (16).

İzoprostaglandinler, prostaglandinlere yapısal olarak benzeyen ancak enzimatik olmayan oksidatif süreçler yoluyla oluşan moleküllerdir. Özellikle lipid peroksidasyonu sonucunda meydana gelirler ve oksidatif stresin biyolojik belirteçleri olarak işlev görürler (17). İzoprostaglandinler, serbest radikal hasarının bir göstergesi olarak biyolojik sistemlerde yaygın olarak incelenmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir (18).

Literatür taramalarında psoriasis, hastalarında raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin araştırılan herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle, İlk defa yapılan bu çalışmada psoriasis hastalarının serumunda raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin araştırılması ve bu biyobelirteçlerin hastalığın patogeneziindeki rolünü belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

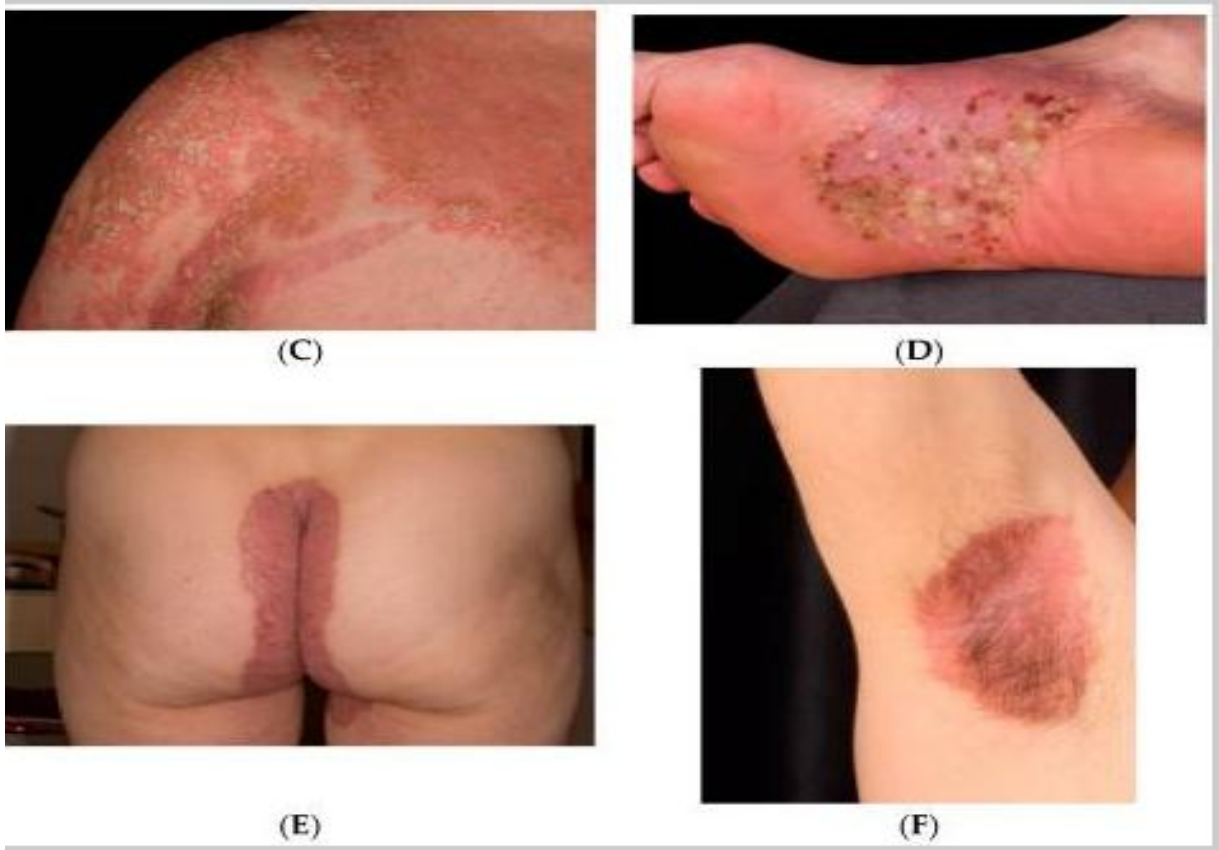
2.1. Psoriasis

Psoriasis, deri ve eklemleri tutan ve diğer sistemlerin anormallikleri ile ilişkili en yaygın bağışıklık aracılı inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir. Plak, psoriasis hastalığının en sık görülen klinik türüdür. Durum yaşamı tehdit etmese de tedavisi zordur ve yanıt oranları büyük ölçüde değişir (19, 20). Bu plaklar genellikle dirsekler, dizler, saçlı deri, eller ve ayaklar gibi bölgelerde görülür, ancak herhangi bir vücut bölgesinde ortaya çıkabilir (21). Psoriasis hastalığının belirtileri genellikle deride oluşan kalın, kırmızı plaklar ve üzerlerinde gümüşü pullanma şeklinde görülür. Bu plaklar genellikle diz, dirsek, saçlı deri gibi bölgelerde yoğunlaşır ve kaşıntıya neden olabilir. Ayrıca tırnaklarda çukurlaşma, kalınlaşma ve sarımsı renk değişiklikleri görülebilir. Bazı hastalarda eklem ağrıları, şişlik gibi romatizmal belirtiler de ortaya çıkabilir. Psoriasis hastalığı, alevlenme ve yatışma dönemleriyle ilerler ve stres, enfeksiyonlar, alkol kullanımı gibi faktörler hastalığı kötüleştirebilir (22-24).

Etiyolojisi henüz tam olarak netliğe kavuşturulamamışsa da genetik, immünolojik, fiziksel ve psikolojik travmalar, biyokimyasal değişiklikler, çevresel faktörler, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara, alkol başta olmak üzere birçok faktör, psoriasis etyolojisinde ve hastalığın tetiklenmesinde etkili olmuştur (25).

Psoriyasinin patogenezinde, keratinositlerin (derinin üst tabakasındaki hücrelerin) hızlı büyümesi ve diferansiyasyonunda bozukluklar, bağışıklık sistemi hücrelerinin (T lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar vb.) aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-17, IL-23) artışı ve derideki damarların genişlemesi gibi faktörler önemlidir (26). Bu süreçlerin bir

araya gelmesi sonucu deride kaşıntılı, kızarıklıkla belirgin plaklar oluşur.



Şekil 1. Psoriasis hastalığının klinik belirtileri.

(A,B) Psoriasis vulgaris, ekstremitelerin gövde ve ekstansör yüzeylelerinde eritemli pullu plaklar ile kendini gösterir. (C) Jeneralize püstüler psoriasis hastalığı. (D) Ayak tabanlarına lokalize püstüler psoriasis hastalığı. Bu varyant tipik olarak ellerin avuç içlerini de etkiler; Bu nedenle, psoriasis hastalığı pustulosa palmoplantaris. (E,F) Ters psoriasis hastalığı cildin kıvrımlarını etkiler (27).

2.1.1. Psoriasis'in patofizyolojisi

Psoriasis patofizyolojisi, T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve epidermal hücre proliferasyonunun hızlanmasıyla ilişkilidir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle tetiklenen bu süreç, ciltte kronik inflamasyon ve plak oluşumuna yol açar. Tropikal ve sistemik tedaviler, semptomların yönetilmesi ve hastalığın kontrol altına alınması için etkilidir (26, 28-29).

2.1.1.1. Genetik faktörler

Psoriasis hastalarının yaklaşık %30-40'ında aile öyküsü bulunmaktadır, bu da genetik yatkınlığın önemini vurgulamaktadır. Hastalıkla ilişkili birçok gen belirlenmiştir. En güçlü ilişki, PSORS1 (Psoriasis Susceptibility 1) geniyle ilgilidir. Bu gen, HLA-C*06:02 alleli ile ilişkilidir ve psoriasis hastalarının yaklaşık %50'sinde bulunur (30). Ayrıca, IL23R, IL12B ve TNFAIP3 gibi genler de hastalıkla ilişkilendirilmiştir (31).

2.1.1.2. İmmünolojik faktörler

Psoriasisin patofizyolojisinde T hücreleri, özellikle T helper (Th) hücreleri, merkezi bir rol oynar. Th1 ve Th17 hücreleri, inflamatuvar süreçte önemli araçlardır. Th17 hücreleri, IL-17 salgılar ve bu sitokin, keratinosit proliferasyonunu artırır, böylece deri lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunur (32). Ayrıca, dendritik hücreler ve makrofajlar da inflamasyon sürecinde rol oynar. Bu hücreler, TNF- α , IL-23 ve IL-12 gibi sitokinler salgılar, bu da Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonuna yol açar (33).

2.1.1.3. Çevresel faktörler

Psoriasisin ortaya çıkışında çevresel faktörler de önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlar, özellikle streptokokal enfeksiyonlar, hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Stres, travma (Koebner fenomeni) ve bazı ilaçlar (örneğin, beta blokerler, lityum) da hastalığın tetikleyicileri arasında yer alır (34).

2.1.1.4. Keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu

Psoriasisiste keratinositlerin proliferasyonu artar ve diferansiyasyonu bozulur. Normal deri döngüsü yaklaşık 28 gündür, ancak psoriasis hastalarında bu döngü 3-4 güne düşer. Bu hızlanmış hücre döngüsü, kalınlaşmış deri plakları ve gümüşü-beyaz kepeklenme ile sonuçlanır (35).

2.1.1.5. Epidermal değişiklikler

Psoriasis plaklarında, epidermis kalınlaşır ve akantoz (epidermal hücre tabakasının kalınlaşması) görülür. Stratum corneum'da parakeratoz (keratinizasyonun bozulması) ve stratum granulosum'da azalma veya kaybolma gibi histolojik değişiklikler gözlemlenir (36). Bu değişiklikler, deri bariyerinin bozulmasına ve inflamasyona katkıda bulunur.

2.1.1.6. İnflamasyonun rolü

Psoriasisiste kronik inflamasyon, deri lezyonlarının oluşumunda kritik bir rol oynar. İnflamatuvar süreçte, çeşitli sitokinler ve kemokinler salgılanır. IL-23/Th17 aksı, inflamatuvar yanıtın merkezinde yer alır ve IL-17A, IL-22, IL-23 gibi sitokinler bu süreçte rol oynar (37). Bu sitokinler, keratinosit proliferasyonunu ve inflamasyonu artırarak, hastalığın karakteristik lezyonlarının oluşumuna neden olur (37).

2.1.1.7. Mikrobiyom ve psoriasis

Son yıllarda yapılan araştırmalar, cilt mikrobiyomunun da psoriasisin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Psoriasis hastalarının cilt mikrobiyomunda, sağlıklı bireylere göre farklılıklar gözlemlenmiştir(38).

2.1.1.8. Psoriasis ve sistemik hastalıklar

Şu anda mevcut olan epidemiyolojik veriler, psoriasis hastalığının kardiyometabolik hastalık için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ortaya çıkan veriler aynı zamanda psoriasis hastalığı ile psoriatik artritin ötesinde kronik böbrek hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer hastalığı, bazı maligniteler, enfeksiyonlar ve duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere diğer komorbiditeler arasındaki ilişkileri de ortaya koymaktadır. Psoriasis hastalığının eşlik eden hastalık yükünün bilinmesi, psoriasis hastalığı olan hastaların kapsamlı bakımının sağlanması açısından önemlidir (39).

2.1.1.9. Psoriasis türleri

Psoriasis, keratinositlerin T hücre aracılı hiperproliferasyonu ile karakterize yaygın bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalığın kronik plak lezyonları (psoriasis vulgaris), akut ve genellikle kendi kendini sınırlayan guttat tipi döküntüler, seboreik psoriasis, püstüler lezyonlar dahil olmak üzere belirli farklı ancak örtüşen klinik fenotipleri vardır (40). Bu klinik tipler arasında en yaygın %80 ile %90 arasında psoriasis hastalarını etkileyen plak psoriasis bulunur. Plak psoriasisin ayırt edici özelliği, keskin sınırlı, simetrik ve eritemli plaklardır ve üzerinde gümüşü pullanmalar vardır. Bu plaklar tipik olarak kafa derisi, gövde, kalçalar ve ekstremitelerde bulunur ancak vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir (41). Psoriasis'in çeşitli tipleri vardır ve belirtileri bulunduğu bölgeye göre değişir. En yaygın türler arasında plak psoriasis, guttat psoriasis, invers ve eritrodermik psoriasis bulunur (42, 43). Bunlar;

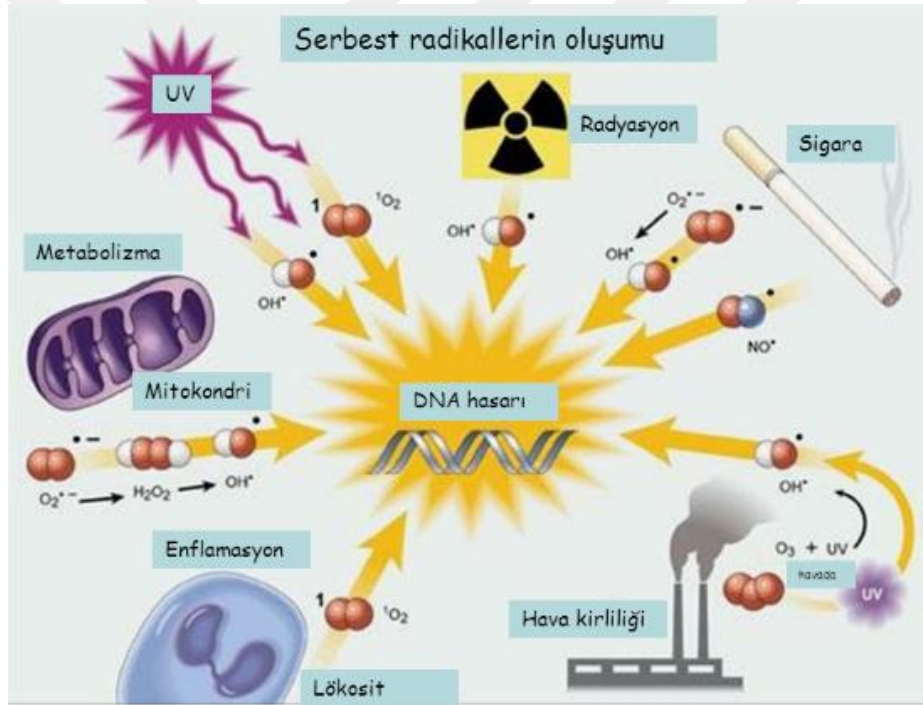
1.Plak Psoriasis: Sınırları keskin, hastalığa ismini veren gümüş rengine skuamaların eritemli plakların üstünü kapadığı klinik türüdür. Kuru olan bu skuamalar kazındıkça kolay dökülür (42). Psoriasis için yapılan sıklık çalışmalarının büyük ölçüde plak psoriasis ait sonuçları yansıttığını söylemekte fayda vardır (44).

2.Guttat Psoriasis (GP): Plak tipi psoriasisin bir alt türü olarak kabul edilebilir. İsmi aldığı Guttat kelimesi damla anlamına gelir ve ilk kez winfield tarafından 1916 yılında tanımlanmıştır. Akut başlangıçlı sıklıkla 30 yaş altı bireylerde görülsede yaşlılarıda etkileyebilmektedir. Ekstremiteler ve gövde de çok sayıda damla şeklinde hafif skuamlı papüllerle ayırt edilen psoriasis çeşididir (45).

3.Eritrodermik Psoriasis: Psoriasisin az görülen bu formunda hastaların %1-3 etkilenir. Vücudun %90'ından fazlasının etkilendiği bu formda eritem yanı sıra skuam ve eksudasyon izlenir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde 50 li yaşlarda görülme sıklığının arttığı ve hastaların %80'inde daha önce psoriasis öyküsü olduğu ortaya konmuştur (46).

2.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller normal hücresel metabolizmanın ürünleridir. Son yörüngesinde bir veya daha çok sayıda eşlenmemiş elektron bulunan atom ya da moleküle serbest radikal (veya radikal) denir. Çok reaktif maddelerdir, çeşitli tepkimelerde oksidan ve redüktan olarak görev yapabilirler. Serbest radikallerin çeşitli kimyasalların toksisitesinde ve pek çok hastalığın patogeneğinde rolü olduğu öne sürülmektedir (47).



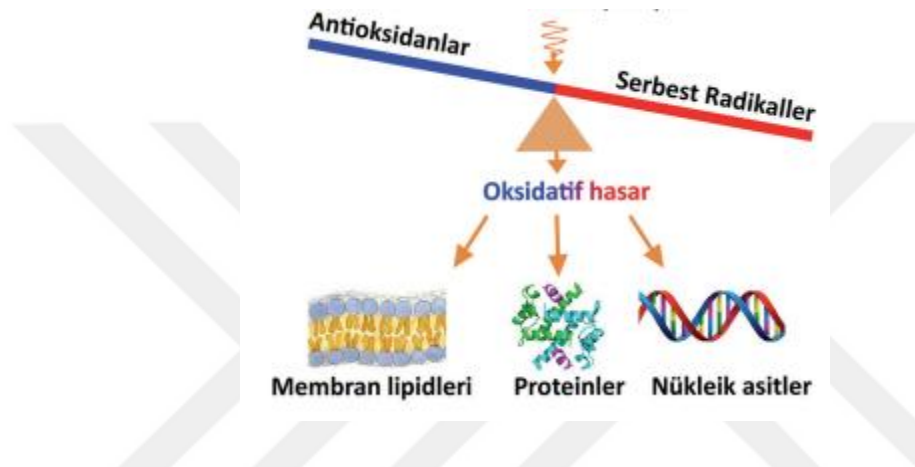
Şekil 2. Serbest radikallerin oluşumu ve kaynakları (48).

2.2.1. Antioksidan sistemlerin etki mekanizması

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin daha spesifik bir alt grup olarak ise reaktif oksijen türleri (ROT)'nin hücresel yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (49).

Antioksidanların etki mekanizmaları;

- a) Oksijeni ortamdan uzaklaştırır veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar,
- b) Katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırırlar,
- c) Süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROT'u ortamdan uzaklaştır veya daha zayıf moleküllere çevirirler,
- d) Serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler,
- e) Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterirler.



Şekil 3. Antioksidanlar ve serbest radikallerin reaksiyona girme mekanizması (50).

2.2.2. Oksidatif stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (50). Oksidatif stres, hücresel metabolizma sırasında oluşan (hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit vb.) ROT'un artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Psoriasisli hastaların derilerinde yüksek düzeyde oksidatif stres belirlenmiştir, bu da serbest radikallerin cilt hücrelerinde birikmesine ve hücresel bileşenlere zarar vermesine yol açar (50).

2.2.3. Psoriasis'de oksidatif stres

Psoriasis, kronik bir inflamatuvar cilt hastalığı olup, oksidatif stres ve serbest radikallerin bu hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Serbest radikaller, özellikle ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT), hücre bileşenlerine zarar vererek hastalığın ilerlemesine

katkıda bulunur. Psoriasis patogenezinde serbest radikallerin rolü aşağıda belirtildiği şekilde özetlenebilir:

1. Oksidatif Stres ve Cilt Hasarı: Psoriasis hastalarının derisinde yüksek düzeyde oksidatif stres belirlenmiştir. Bu durum, serbest radikallerin cilt hücrelerinde birikmesine ve hücresel bileşenlere zarar vermesine neden olur. Oksidatif stres, hücre zarlarının lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açarak ciltte inflamatuvar yanıtları tetikler (51).
2. Lipit Peroksidasyonu: Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre zarındaki yağ moleküllerine saldırması sonucu oluşur. Bu süreç, hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü bozar ve hücrelerin işlevlerini yerine getirmesini engeller. Psoriasisli hastalarda lipit peroksidasyon ürünlerinin artmış olduğu gösterilmiştir, bu da cilt hücrelerinin oksidatif hasara maruz kaldığını göstermektedir (52).
3. DNA Hasarı ve Mutasyonlar: Serbest radikaller, DNA moleküllerine saldırarak baz modifikasyonları, zincir kırılmaları ve çapraz bağlanmalara neden olabilir. psoriasis hastalarında, cilt hücrelerinde artmış DNA hasarı tespit edilmiştir. Bu hasar, hücrelerin kontrolsüz proliferasyonuna ve inflamatuvar yanıtların artmasına yol açar. DNA hasarının bir sonucu olarak psoriasis plaklarındaki hücrelerin hızlı ve düzensiz bir şekilde çoğaldığı gözlemlenmiştir (53).
4. Protein Oksidasyonu: Serbest radikaller, hücre içindeki proteinlerle reaksiyona girerek onların yapısını ve işlevini bozabilir. Protein oksidasyonu, enzimlerin inaktivasyonuna ve hücresel sinyal yollarının bozulmasına neden olur. Psoriasis hastalarında, özellikle keratinositlerde protein oksidasyonu belirgin düzeydedir. Bu durum, hücresel işlev bozukluklarına ve inflamasyonun artmasına katkıda bulunur (54).

2.2.4. Psoriasis'te inflamatuvar yanıtlar ve antioksidanlar

Psoriasis, kronik inflamatuvar yanıtlarla ilişkili bir deri hastalığıdır. Bu süreçte, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-17, IL-23) aşırı üretimi, bağışıklık sisteminin bozulmasına ve keratinositlerin hızlı çoğalmasına neden olur (55). Araştırmalarda, psoriasisli hastalarda özellikle Th17 hücrelerinin rolünün kritik olduğunu ve IL-17'nin bu hastalığın önemli bir markırı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda, bu inflamatuvar yanıtların deride kalınlaşma ve plak oluşumuna yol açtığı açıklanmıştır.

Psoriasisite oksidatif stresin rolü de araştırılmıştır (56). Psoriasisli hastalarda artan oksidatif stres seviyelerinin, hücresel hasarı tetiklediğini ve antioksidan savunmanın yetersiz

kaldığını vurgulamışlardır. Bu durum, serbest radikallerin hücrelere zarar vermesiyle sonuçlanmakta ve hastalığın ilerlemesine sebep olmaktadır (56).

2.3. İzoprostanlar

İzoprostanlar, çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli bir biyomarkeri olarak öne çıkmaktadır. İzoprostanlar, ROT'un hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerine ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan bir lipid peroksidasyon ürünü olup kronik inflamatuvar hastalıklarda ciddi artış gösterir (57).

2.3.1. İzoprostanların oluşumu ve psoriasisteki rolü

İzoprostanlar, özellikle araşidonik asidin non-enzimatik oksidasyonu sonucu oluşan prostanoidlerdir. Bu bileşikler, ROT'un aşırı üretimiyle ilişkilidir ve oksidatif stresin yaygın bir göstergesi olarak kabul edilir. Psoriasis hastalarında artan izoprostan düzeyleri, hastalığın oksidatif stres temelli mekanizmalarının bir yansımasıdır (57).

2.3.2. Psoriasiste izoprostanların klinik önemi

Psoriasiste izoprostan düzeylerinin artışı, hastalığın oksidatif stres kaynaklı hasar düzeyini ve inflamatuvar yanıtın şiddetini gösterebilir. Oksidatif stres, serbest radikallerin hücre zarlarına zarar vermesi ile karakterizedir ve izoprostanlar bu sürecin bir yan ürünü olarak ortaya çıkar. Yapılan çalışmalar, psoriasisli hastalarda izoprostanların klinik bulgularla değerlendirildiğinde, hastalık progresyonunun izlenmesinde kullanılabilecek bir biyomarker olabileceğini göstermiştir (58).

2.3.4. 8-izoprostaglandin F2 α

8-iso-PGF_{2 α} , oksidatif stresin bir sonucu olarak araşidonik asidin serbest radikaller tarafından oksidasyonu ile meydana gelen bir izoprostan türevidir (59). İzoprostanlar, lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak oluşur ve oksidatif stresin biyolojik bir göstergesi olarak işlev görür (60). Hücrelerde serbest radikallerin yol açtığı hasarın hassas bir ölçümü olarak kabul edilir ve lipid peroksidasyonu süreçlerinde önemli bir rol oynar (61).

8-iso-PGF_{2 α} laboratuvar ortamında yapılan deneylerde hem de insan vücudunda serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı gösterebilen spesifik ve güvenilir bir biyomarkerdir

(59). 8-iso-PGF_{2α}, oksidatif stresin bir sonucu olarak, araşidonik asidin serbest radikaller tarafından non-enzimatik oksidasyonu sonucu üretilir (59). Serbest radikaller, dokularda lipid, protein ve DNA ile birleşerek, normal fonksiyonlarını yapamaz hale getirir (62). Serbest radikallerin lipitler üzerinde önemli bir etkisi söz konusudur. Bu olay, hücre zarlarını ve diğer lipit içeren yapıları doğrudan etkiler ve 8-iso-PGF_{2α}'nın üretilmesiyle sonuçlanır (59). 8-iso-PGF_{2α}, serbest radikallerin hücre fosfolipidlere saldırısı sonucu oluşan lipit peroksidasyonu sürecinde ortaya çıkar ve bu süreç oksidatif stresin biyomarkeri olarak işlev görür (61). Yapılan araştırmalar, 8-iso-PGF_{2α}'nın çeşitli hastalarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanıldığını ve bu biyomolekülün vücuttaki oksidatif hasarın düzeyleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (59-62).

2.3.5. Ölçüm yöntemleri ve klinik kullanımı

8-iso-PGF_{2α} idrar, plazma veya serum örneklerinde ölçülür ve bunun için en yaygın kullanılan yöntem enzim bağımlı immünoabsorbent testi (ELISA) yöntemidir (59). Bu biyomarkerin oksidatif stresin göstergesi olarak ölçülmesi, çeşitli durumlarda oldukça önemlidir. Örneğin, oksidatif stresin belirgin olduğu hastalıklarda, 8-iso-PGF_{2α}'nın izlenmesi hem hastalığın seyrini takip etmek hem de teşhis koymak açısından kritik bir rol oynar (60). Yapılan çalışmalar, 8-iso-PGF_{2α}'nın kardiyovasküler hastalıklar, dejeneratif bozukluklar gibi hastalıklarda oksidatif stresin önemli bir biyomarkeri olarak kullanıldığını ortaya koymaktadır (59, 60). Bu biyomarker, klinik uygulamalarda oksidatif stresin takibinde sıkça kullanılmakta olup serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı belirlemek için güvenilir bir biyokimyasal parametre olarak kabul edilmektedir (59). 8-iso-PGF_{2α}'nın artışı, oksidatif stresin bir sonucu olarak vücutta serbest radikal üretiminin ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kaldığını gösterir. Bu nedenle, oksidatif stresin yoğun olduğu birçok klinik durumda (örneğin preeklamps, ateroskleroz, diyabet) bu biyomarkerin düzeyleri yakından izlenmektedir (61-62).

2.4. Östrojen

Östrojen, vücudumuzda çeşitli biyolojik süreçleri yöneten temel bir hormon'dur. Hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmakla birlikte, kadınların üreme sistemi üzerinde daha belirgin etkileri vardır. Özellikle yumurtalıklar tarafından üretilen bu hormon, kadınların adet döngüsünü, doğurganlık seviyelerini ve genel üreme sağlığını düzenler. Bununla birlikte, cilt elastikiyeti, kemik yoğunluğu ve kardiyovasküler sağlık gibi birçok diğer vücut fonksiyonuna

da katkıda bulunur. Östrojenin sadece kadınların değil, erkeklerin de vücut sağlığı için önemlidir (63).

2.4.1. Östrojenin biyolojik rolü ve mekanizması

Östrojenler, insan vücudundaki çok çeşitli hedef dokularda büyümeyi, farklılaşmayı ve işlevi düzenleyen steroid hormonlardır. Kadınlarda bulunan üç ana östrojen, östradiol, östriol ve östron'dur. Menarş (ilk adet döngüsü) ile menopoz arasında başlıca östrojen östradiol'dür. Vücutta bunlar enzim reaksiyonları sonucu androjenlerden sentezlenir (63). Östradiol testosterondan, östron da androstenedion'dan sentezlenir. Östron östradioldan daha zayıf etkilidir ve menopoz sonrası kadınlarda östradioldan çok östron bulunur. Östrojenler, dolaşımda çoğunlukla albumin ve spesifik östrojen ve progesteron bağlayıcı globulinlere zayıf bir şekilde bağlanarak taşınırlar ve dokulara kısa bir sürede geçerler. Karaciğer, östrojenleri glukoronidler ve sülfatlara bağlayarak safra içine verir. Kalan kısım ise idrarla atılır. Karaciğer güçlü etkili östrojenler olan östradiol ve östronu etkisi az olan östriole çevirir. İnsanlarda en güçlü ve baskın östrojen 17 β -östradiol'dür, ancak östrojenler östron ve östriolün daha düşük düzeyleri de mevcuttur (63-64).

2.4.3. Östrojen reseptörleri

Östrojen reseptörleri (ER) ER α , ER β ve G proteinine bağlı östrojen reseptörü-1 (GPER-1), östrojen moleküllerinin hedef dokuları üzerindeki etkilerini düzenler (65-66). Östrojenler biyolojik etkilerini genomik ve non- genomik mekanizmalarla ile gerçekleştirir. Östrojenin genomik etkilerini, büyük bir nükleer reseptör süper ailesinin üyeleri olan ER α ve ER β aracılığıyla oluşur. Bu reseptörler, ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür. Bu ER'nin klasik mekanizması östrojenin çekirdekteki reseptörlere bağlanmasını, ardından reseptörlerin dimerize olmasını ve hedef genlerin promotörlerinde bulunan östrojen yanıt elemanları olarak bilinen spesifik yanıt elemanlarına bağlanmasını içerir. Östrojen non-genomik etkilerini yeni keşfedilen bir ER olan GPER-1 aracılığıyla gerçekleştirir. Östrojenin genomik olmayan etkileri arasında hücre içi kalsiyumun harekete geçirilmesi ve adenilat siklaz aktivitesinin ve cAMP üretiminin uyarılması yer alır (66-67). ER'ler dışı üreme sistemi, meme, kemik, beyin, karaciğer, kolon, cilt ve tükürük bezi gibi çeşitli dokularda da bulunur (66).

2.5. G proteinine bağılı östrojen reseptörü-1 (GPER-1)

GPER-1, G proteinine bağılı reseptör 30 (GPR30) olarak da bilinir, insanlarda GPER-1 geni tarafından kodlanır (66, 68-70). Bu gen, endoplazmik retikulumda lokalize olan ve GPER-1 ailesinin bir üyesi olan çok geçişli bir membran proteini kodlar. Mevcut veriler, GPER-1'in spesifik olarak östrojenlere bağılandığını ve böylece G proteinine bağılı reseptörlerle (GPCR) yaygın olarak ilişkilendirilen hücre içi sinyalleme kaskadlarını aktive etmesi nedeniyle, 2007'de Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği tarafından GPER-1 olarak tanımlanmasına yol açmıştır (71). GPCR'lerin yedi transmembran bölgesinin organizasyonu, amino terminalinin genellikle glikozillendiğı hücre dışında yer alması ve karboksi terminalinin sitoplazmada yer alması şeklindedir; burada, GPCR kinazlar ve ayrıca ikincil sinyalleme kaskadlarını başlatan arrestinler tarafından fosforilasyon yoluyla reseptör desensitizasyonunda ve internalizasyonunda önemli bir rol oynar (72-76).

2.5.1. GPER-1'in yapısı ve fonksiyonu

GPER-1, tipik bir GPCR için karakteristik olan yedi transmembran bölgesine sahiptir. GPER-1 geni tarafından kodlanır ve bu gen, insanın 7. kromozomunda yer alır (77). GPER-1, başta beyin, kalp, rahim ve karaciğer gibi dokularda olmak üzere birçok dokuda bulunur (77). GPER-1, geleneksel östrojen reseptörlerinin genomik yollarıyla değil, hücre içi kalsiyum mobilizasyonu, cAMP üretimi ve protein kinaz aktivasyonu gibi yolları aracılığıyla hızlı sinyal yollarını yönlendirir (78).

2.5.2. GPER-1 ve östrojen sinyali

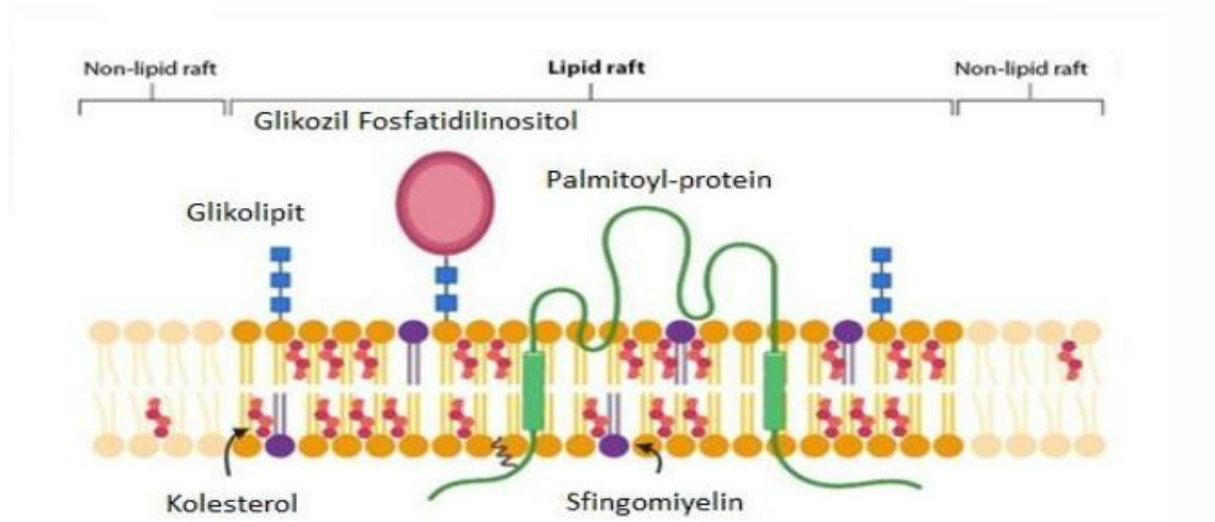
GPER-1, östrojenin non-genomik etkilerinde önemli bir rol oynar, bu etkiler klasik, genomik etkilerden çok daha hızlı gerçekleşir. Östrojen, GPER-1'e bağılandığında, hücresel süreçleri modüle eden MAPK/ERK gibi içsel sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. Bu hızlı etkiler, östrojenin genomik etkilerinin daha uzun sürede ortaya çıkacağı dokularda önemli olabilir. Bu genomik olmayan sinyaller, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejenerasyon gibi durumlarda özellikle önemlidir (78).

2.6. Lipit Raftlar

Lipit raftlar, 1997 yılında Simons ve Ikonen tarafından, sterol ve sfingolipid açısından zengin, küçük ve dinamik, heterojen yapılar olarak tanımlanmıştır (79). Bu yapılar, özellikle kaveola içermeyen nöronlarda yoğun olarak bulunur. Ayrıca, son yapılan araştırmalar virüslerin hücrelere giriş yapmak için lipit raftları da dahil olmak üzere belirli membran mikro-ortamlarını hedef aldığını göstermektedir (79).

2.6.1. Lipit raftlarının genel özellikleri

Plazma zarının başlıca özelliği, çift katmanlı, kavisli yapısının varlığıdır. Şekil 4'te gösterilen raft bileşimi, Raft modeline göre, lipit raftlarının oluşturduğu yatay lipit heterojenliğinin, bu yapılarla ilişkili proteinlerde de benzer bir heterojenliği tetiklediğini ortaya koymaktadır. Bu heterojenlik, biyolojik lipit kümelerinin fonksiyonel merkezini oluşturur; çünkü raftların biyofiziksel ve biyokimyasal koşulları (membranın akışkanlığı ve bileşimi gibi), raft proteinlerinin fonksiyonlarını önemli derecede etkileyebilir. Ayrıca, proteinlerin bu mikro-ortamlarda nasıl dağıldığı, onların düzenleyici ya da efektör moleküllerle olan etkileşimlerini de şekillendirebilir (80).



Şekil 4. Lipid raft yapısı (81).

2.7. Raftlin

Lipid raftlar, hücre zar yapılarında bulunan, küçük, heterojen ve son derece dinamik alanlardır. Bu yapılar, kolesterol, sfingolipidler ve çeşitli proteinler bakımından zengin olup, hücre aktivite bölge olarak düzenler (82). Lipid sallarında, sinyal iletimi yapan proteinler, G-proteinlerine bağlı reseptörler, kolesterol ile ilişkilenen proteinler ve palmitoillenmiş proteinler gibi birçok farklı protein yer alır (83). Bu proteinler arasında, Raftlin adlı molekül, lipid sallarında bulunan önemli ve yeni bir bileşendir (83). Raftlin, ilk kez Raji B hücrelerinde tanımlanmış ve lipid sallarının stabilitesinin korunması, aynı zamanda B ve T hücrelerinin antijen reseptörlerinden gelen sinyallerin aktarılması için olduğu bulunmuştur (84-85). Güncel araştırmalar, Raftlin'in Th17 ile ilgili otoimmün tepkileri artırdığını ve interleukin 17 (IL-17) sitokin üretimini teşvik ettiğini göstermektedir (83). Raftlin genindeki bozulmaların, Lyn ve gangliosid GM1 gibi lipid raft bileşenlerinin miktarlarında belirgin bir azalmaya yol açtığı, buna karşın Raftlin'in aşırı ekspresyonunun ise raft proteinlerinin içeriğini artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, B hücre antijen reseptörü (BCR) aracılı tirozin fosforilasyonu ve kalsiyum mobilizasyonunun Raftlin eksikliği nedeniyle bozulduğu ve bu süreçlerin Raftlin'in aşırı ekspresyonu ile güçlendiği bildirilmiştir (86).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmaya Nisan 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran 40 “Psoriasis vulgaris” tanısı alan, 18-45 yaşları arasında, 20 kadın ve 20 erkekten oluşan hastalar ile 18-45 yaşları arasında 21 kadın ve 19 erkekten oluşan sistemik veya metabolik hastalığı olmayan 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışma kapsamına giren tüm bireylerin (hasta ve kontrol) ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı ve tüm olgulardan ayrıntılı anamnez alındı, cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), boyun, bel ve kalça çevresi ölçümleri, hastalık hikayeleri, aile hikayesi, sigara bağımlılıkları, kullanılan ilaçlar, almış oldukları diğer tedaviler kaydedildi. Çalışmamız, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul (01.11.2022 tarih, oturum no: 2022/31 ve karar no:12) onayı ile yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında, 18 yaşından küçük olanlar, son 3 ay içerisinde psoriasis tedavisi için sistemik tedavi almış olanlar, hipertansiyonu bulunanlar (sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diastolik kan basıncı >90 mmHg), hiperlipidemi, diabetes mellitus (venöz açlık kan şekeri >110 mg/dL), VKİ >30, kronik böbrek hastalığı (serum kreatinin düzeyi >1.3 mg/dL), sigara ya da alkol kullananlar, kronik karaciğer hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, otoimmün hastalıklar, tiroid bozuklukları, immünosupresif hastalıklar ve bilinen malignite öyküsü olanlar ile başvurusu sırasında mevcut bir infeksiyon odağı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan hastaların tamamından bilgilendirme içeren yazılı onam alındı. Hastaların başvurularında tansiyon ölçümü yapıldı ve hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla PASI kullanıldı. Hasta ve kontrol bireylerinin rutin biyokimya sonuçları (açlık kan şekeri, HbA1c, kan üre azotu, kreatin, AST, ALT, Total Kolesterol, LDL, Trigliserit ve HDL değerleri) hastane kayıt sisteminden kaydedildi. Çalışmaya katılan gönüllü bireylere, çalışmanın amacı, içeriği ve uygulanışı hakkında bilgilendirilme yapıldı ve onayları alındı.

3.1. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler hata oranını azaltmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Ceket ve üstteki fazla giysiler, ayakkabılar çıkarılarak; boyları duvar tipi boy ölçer, ağırlıkları standart baskül ile ölçüldü. VKİ, kilo (kg)/boy uzunluğunun karesi (m^2) formülü ile hesaplandı. Boyun çevresi, boyun eksenine dik olarak prominentia laryngea hemen altından; bel çevresi, arcus costarum

ve spina iliaca anterior superior arası mesafenin orta noktasından; kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus'un önde ise simfiz pubis'in üzerinden geçen en geniş çaptan şerit metre ile ölçülerek kaydedildi. Arteriyel tansiyon ölçümleri katılımcı en az beş dakika oturur pozisyonda dinlendikten sonra, kilo ve yaşına uygun manşona sahip kalibre edilmiş ölçüm aleti ile dominant olmayan koldan yapıldı.

3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması

Psoriasis hastalarında lezyondaki eritem (E), İnfiltrasyon (I), deskaumasyon (D) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek değerlendirildi. Alan değerlendirilmesi yapılırken ise tutulan alan yüzdeleri dikkate alındı (Tutulan Alanın Değeri (A): 0=%0, 1=<%10, 2=%10-29, 3=.%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6= %90-100). PASI skorları aşağıdaki formüller ile hesaplandı (87).

Tablo 1. PASI skrolama sistemi

Baş	$0,1 \times [E(0-4) + I(0-4) + D(0-4)] \times A (1-6) =$
Gövde	$0,3 \times [E(0-4) + I (0-4) + D(0-4)] \times A (1-6)=$
Üst Ekstremiteler	$0,2 \times [E(0-4) + I (0-4) + D(0-4)] \times A (1-6)=$
Alt Ekstremiteler	$0,4 \times [E(0-4) + I (0-4) + D(0-4)] \times A (1-6)=$
	+.....PASI skoru
Değerlendirme	0=semptom yok, 1= hafif düzeyde semptomlar, 2= orta düzeyde semptomlar, 3= belirgin düzeyde semptomlar, 4=çok belirgin düzeyde semptomlar.

3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri

Psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerden bir gecelik açlığın ardından, poliklinikte 15 dakikalık dinlenme sonrası antekübital venden vacutainer sistemi ile toplam 5 ml olmak üzere, serum için antikoagülansız vakumlu düz tüplere kan alındı. Alındıktan sonra 3-4 kez yavaşça hafif bir şekilde alt üst edilerek karıştırıldı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma başlamadan önce örnekler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Tüm analizler, Kahramanmaraş Sütçü İmam

Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Serum örneklerinde Raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ticari kitler (Mybiosource, USA) kullanılarak ELISA cihazında ölçüldü. Her bir parametrenin absorbensları bir mikropłaka okuyucu (ChemWell 2910 Automated EIA ELISA Bio Chemistry Analyzer) kullanılarak 450 nm’de ölçüldü.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen veriler istatistiksel analiz için SPSS 27.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesi tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) yapıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p değeri 0,05’in altındaysa, sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 40 psoriasis tanısı konmuş hasta ve 40 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Psoriasis tanısı alan bazı hastaların görüntüleri Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Tez çalışmamız kapsamına alınan bazı hastalarda baş ve alt ekstremitelerde oluşan psoriasis görüntüleri.

Tablo 2 ve 3'de hasta ve kontrol bireylerine ait demografik-antropometrik ve rutin biyokimyasal analizlerin sonuçları verilmiştir. Hastalarımızın yaş ortalamaları $37,92 \pm 13,65$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,08 \pm 16,09$ idi. Hasta grubu 20 (%50) erkek ve 20 (%50) kadın hastadan oluşan 40 kişilik grup ve kontrol grubu ise 19'u (%38) erkek, 21'si (%42) kadından oluşan 40 kişilik grup olarak alındı. Çalışmaya alınan psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından p değeri $p= 0,425$ ve yaş açısından p değeri $p=0,153$ olarak istatistiksel olarak anlamsız değerlendirildi. Psoriasis hastalarının VKİ'si $28,92 \pm 6,87$ kontrol grubunun ise VKİ'si $25,02 \pm 2,65$ olarak bulundu ve psoriasis hastaları lehine anlamlı fark tesbit edildi ($p=0,045$). Psoriasis hastalarının bel çevresi $94,87 \pm 14,87$ cm kontrol grubunun bel çevresi ise $92,35 \pm 10,02$ cm olarak ölçüldü ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,631$). Yine psoriasis hastalarında ölçülen kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlendi ($p<0,05$) (Tablo 2). Psoriasis hastalarında oniki saat açlık sonrası trigliserit düzeyi kontrol grubuna göre (hasta grubunda $171,09 \pm 124,02$ mg/dl; kontrol

grubunda $149,05 \pm 78,61$ mg/dl; $p=0,047$) anlamlı şekilde yüksek olarak izlendi ($p=0,047$). HDL psoriasis hastalarında ($41,32 \pm 10,58$ mg/dl) kontrol grubuna göre ($46,08 \pm 7,95$ mg/dl) daha düşük saptandı ($p=0,041$). Bunun yanı sıra, psoriasis hastalarında Glukoz (AKŞ), AST, ALT, BUN ve Kreatinin değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmasa da yüksek olduğu gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Katılımcıların demografik ve antropometrik ölçüm sonuçları

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p değeri
Cinsiyet E/K	20 (%50)/20 (%50)	19 (%38)/21 (%42)	0,425
Yaş (yıl)	$37,92 \pm 13,65$	$39,08 \pm 16,09$	0,153
Sigara İçimi E/K	5(%4)/0	3 (%3,3)/0	
Alkol Kullanımı E/K	0/0	0/0	
VKİ (kg/m ²)	$28,92 \pm 6,87$	$25,02 \pm 2,65$	0,045*
Belçevresi>102cm	$94,87 \pm 14,87$	$92,35 \pm 10,02$	0,631
Erkek;>88cm Kadın			
Hastalık süresi (yıl)	15 ± 12	0	
Hipertansiyon>130/85 mmHg	$135,09 \pm 19,05/ 85,01 \pm 15,95$	$120,51 \pm 21,04/72,09 \pm 11,89$	0,049*
PASI Skorları	$21,02 \pm 6,55$	0	

* $p<0,05$ anlamlı.

Yaş, VKİ, Bel çevresive PASI skorlarının sonuçları ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların rutin biyokimyasal analiz sonuçları

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p değeri
Trigliserid	$171,09 \pm 124,02$	$149,05 \pm 78,61$	0,047*
HDL	$41,32 \pm 10,58$	$46,08 \pm 7,95$	0,041*
LDL	$113,22 \pm 23,52$	$102,32 \pm 25,01$	0,134
Total Kolesterol	$184,54 \pm 39,64$	$162,65 \pm 38,05$	0,407
Glukoz	$110,69 \pm 8,15$	$93,01 \pm 4,55$	0,384
HbA _{1c}	$6,22 \pm 2,05$	$5,25 \pm 2,70$	0,097
AST	$20,64 \pm 17,19$	$17,01 \pm 8,45$	0,245
ALT	$11,44 \pm 3,98$	$9,77 \pm 2,98$	0,405
BUN	$24,54 \pm 8,77$	$19,01 \pm 9,33$	0,104
Kreatinin	$0,79 \pm 0,15$	$0,52 \pm 0,23$	0,362

*Psoriasis Hastaları ile kontrol bireyler arasında trigliserit açısından anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$).

GPER-1 (ng/ml); GPER-1 bakımından hasta bireylerin medyan değeri 3,47ng/ml, minimum GPER-1 değeri 2,46 ng/ml, maksimum GPER-1 değeri 4,08 ng/ml'dir. Kontrol bireylerin GPER-1 medyan değeri 1,52 ng/ml, minumum GPER-1 değeri 1,02 ng/ml, maksimum GPER-1 değeri 2,05'dir. GPER-1 düzeyleri psoriasis hastalarında kontrole kıyasla yaklaşık 2-kat yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta ve kontrol bireylere ait GPER-1 düzeylerinin istatistik sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının GPER-1düzeylerinin dağılımı Şekil 6'da sunulmuştur.

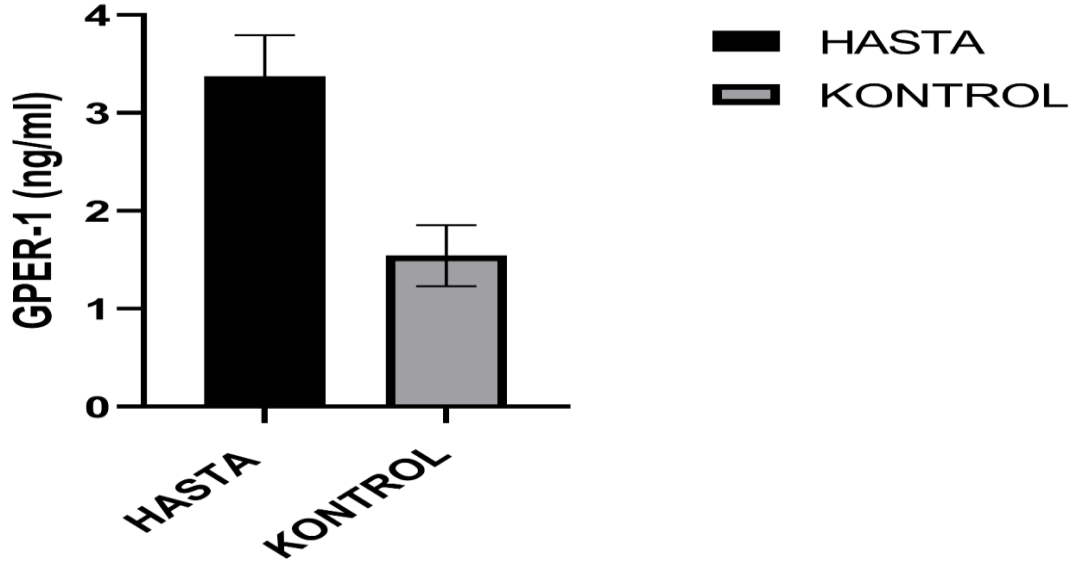
Raftlin (ng/ml); Raftlin bakımından hastaların medyan değeri 21,65 ng/ml'dir. Hasta bireylerin minimum Raftlin değeri 15,34 ng/ml, maksimum Raftlin değeri 25,44 ng/ml'dir. Kontrol bireylerin Raftlin medyan değeri 10,32 ng/ml, minumum Raftlin değeri 8,03 ng/ml, maksimum Raftlin değeri 15,62 ng/ml'dir. Raftlin düzeyleri psoriasis hastalarında kontrole göre oldukça yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta ve Kontrol bireylere ait Raftlin düzeylerinin istatistik sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. Raftlin düzeylerinin dağılımı Şekil 7'da gösterilmiştir.

8-iso-PGF_{2α} (pg/ml); 8-iso-PGF_{2α} bakımından hastaların medyan değeri 529,50 pg/ml'dir. Hasta bireylerin minimum 8-iso-PGF_{2α} değeri 402,00pg/ml, maksimum 8-iso-PGF_{2α} değeri 696,00 pg/ml'dir. Kontrol bireylerin 8-iso-PGF_{2α} medyan değeri 287,00 pg/ml, minumum 8-iso-PGF_{2α} değeri 206,00 pg/ml, maksimum 8-iso-PGF_{2α} değeri 395,0 pg/ml'dir. 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri psoriasis hastalarında kontrole göre oldukça yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta ve Kontrol bireylere ait 8-iso-PGF_{2α} istatistik sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin dağılımı Şekil 8'de gösterilmiştir.

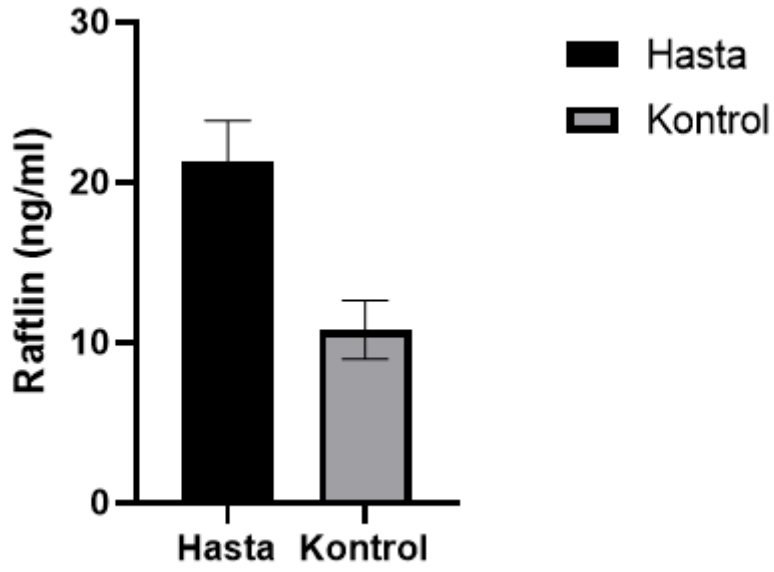
Tablo 4. Psoriasis Hastalarında ve kontrol bireylerinde GPER-1, Raftlin ve 8-iso-PGF_{2α} Düzeyleri

	Hasta (n=40) medyan (ortalama±SD) (min.-max.)	Kontrol (n=40) medyan (ortalama±SD) (min.-max.)	p değeri
GPER-1 (ng/ml)	3,47 (3,37±0,42)* (2,46-4,08)	1,52 (1,54±0,31) (1,02-2,05)	0,001
Raftlin (ng/ml)	21,65 (21,36±2,49)* (15,34-25,44)	10,32 (10,80±1,84) (8,03-15,62)	0,000
8-iso-PGF _{2α} (pg/ml)	529,50(522,85±80,34)* (402,00-696,00)	287,00(287,45±49,98) (206,00-395,00)	0,000

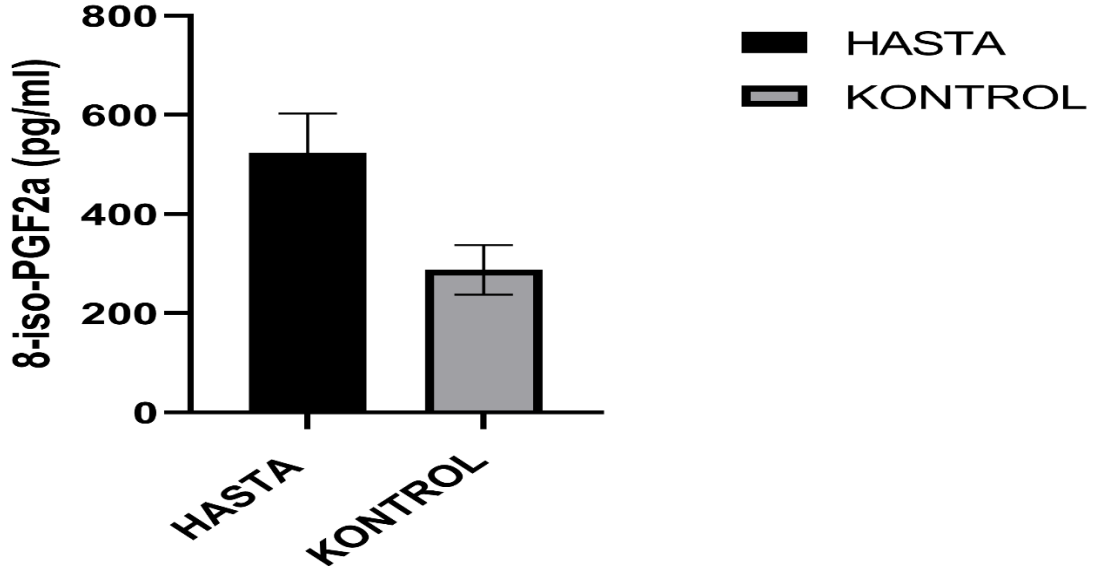
*Kontrol ve hasta grubu arasında GPER-1, Raftlin ve 8-iso-PGF_{2α} yönünden anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$) (t-test).



Şekil 6. Hasta ve Kontrol gruplarında GPER-1 düzeyleri



Şekil 7. Hasta ve Kontrol gruplarında Raftlin düzeyleri



Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri

Tablo 5’de görüldüğü gibi, katılımcıların 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ile GPER-1 düzeyleri arasında 0,776 büyüklüğünde, güçlü bir pozitif korelasyon bulunmaktadır ($p < 0,001$). Bunun yanısıra, 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ile Raftlin düzeyleri arasında 0,771 büyüklüğünde, güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). Üstelik, katılımcıların GPER-1 düzeyleri ile Raftlin düzeyleri arasında 0,739 büyüklüğünde, güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 5. 8-iso-PGF_{2α}, GPER-1 ve Raftlin düzeyleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları

			8-iso-PGF _{2α}	GPER-1	Raftlin
Spearman's rho	8-iso-PGF _{2α}	Korelasyon katsayısı	1,000	0,776**	0,771**
		Anlamlılık	.	0,000*	0,000*
		N	80	80	80
	GPER-1	Korelasyon katsayısı	0,776**	1,000	0,739**
		Anlamlılık	0,000*	.	0,000*
		N	80	80	80
	Raftlin	Korelasyon katsayısı	0,771***	0,739**	1,000
		Anlamlılık	0,000*	0,000*	.
		N	80	80	80

** korelasyon katsayısı (r değeri); *(p değeri) $p < 0,05$ anlamlı.

PASI skorları ile 8-iso-PGF_{2α}, GPER-1 ve Raftlin düzeyleri (sadece hasta grubu değerlendirmey alınarak) arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 6’da verilmiştir. Buna göre, PASI skorları ile 8-iso-PGF_{2α}, GPER-1 ve Raftlin arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 6. PASI skorlarıyla 8-iso-PGF_{2α}, GPER-1 ve Raftlin düzeyleri arasındaki Spearman korelasyon analiz sonuçları

			PASI	GPER-1	Raftlin	8-iso-PGF _{2α}
Spearman's rho	PASI	Korelasyon katsayısı	1,000	-0,068	-0,220	0,266
		Anlamlılık	.	0,691	0,190	0,111
		N	40	40	40	40
	GPER-1	Korelasyon katsayısı	-0,068	1,000	-0,057	0,134
		Anlamlılık	0,691	.	0,723	0,405
		N	40	40	40	40
	Raftlin	Korelasyon katsayısı	-0,220	-0,057	1,000	0,069
		Anlamlılık	0,190	0,723	.	0,670
		N	40	40	40	40
	8-iso-PGF _{2α}	Korelasyon Katsayısı	0,266	0,134	0,069	1,000
		Anlamlılık	0,111	0,405	0,670	.
		N	40	40	40	40

PASI skorları ile VKİ ve trigliserit arasında korelasyon analizi yapılmış ve Tablo 7’de sunulmuştur. Buna göre PASI skorlarıyla VKİ arasında ve PASI skorlarıyla Trigliserit arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 7. PASI skorlarıyla VKİ ve Trigliserit arasındaki korelasyon analiz sonuçları

		PASI	VKİ	Trigliserit
Spearman's rho	PASI	Korelasyon katsayısı	1,000	0,738
		Anlamlılık	.	0,025*
		N	40	40
	VKİ	Korelasyon katsayısı	0,702	0,525
		Anlamlılık	0,025*	0,620
		N	40	40
	Trigliserit	Korelasyon katsayısı	0,738	1,000
		Anlamlılık	0,032*	.
		N	40	40

* PASI skorlarıyla VKİ ve Trigliserit arasında pozitif korelasyonlar saptandı (p<0,05)

5. TARTIŞMA

Psoriasis hastalarında serum raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ve bu düzeylerin PASI ile ilişkisinin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışma, literatürde bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda, psoriasis hastalarının serumunda raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin artışı; bu parametrelerin psoriasis patogeneğinde kritik bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır.

Psoriasis, ciltte inflamasyon ve aşırı keratin üretimi ile karakterize edilen, kronik ve tekrarlayan bir otoimmün hastalıktır. Psoriasis, genellikle deride kırmızı, kabuklu lezyonlar şeklinde kendini gösterir ve bu lezyonlar sıklıkla dirsekler, dizler, kafa derisi ve bel gibi vücut bölgelerinde bulunur. Hastalığın semptomları arasında kaşıntı, yanma ve pul pul deri dökülmesi yer alır (88). Psoriasis'in tam nedeni henüz tam olarak anlaşılmamıştır; ancak genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonunun hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (89).

Yapılan araştırmalarda, psoriasis ve obezite arasında bir ilişki olduğu bildirilmiş, obezitenin psoriasisten önce başlayabileceği ve hastalığın gelişmesi için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (90). Klinik bir çalışmada, psoriasis hastalarının normal popülasyona oranla daha fazla obez olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmada yer alan 3700 hastanın %46'sının obez olduğu (VKİ>30) saptanmıştır. Ayrıca, obez olan bireylerde psoriasis semptomlarının daha şiddetli seyrettiği gözlemlenmiştir. Psoriasis hastalarının, psoriasis olmayanlara oranla obez olma olasılığının daha yüksek olduğu ve şiddetli psoriasis vakalarında obezitenin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (91). Azfar ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında ise 4000 psoriasis olgusu incelenmiş ve obezitenin psoriasis gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlendiği ortaya konmuştur. Artan VKİ'nin, psoriasis şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğu da saptanmıştır (92). Çalışmamızda, VKİ>30 olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmış, hasta ve kontrol grup arasında ortalama VKİ değerlerinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Üstelik, çalışmamızda psoriasisli hastalarda VKİ ile PASI arasında pozitif bir korelasyon bulunması, obezitenin hastalığın seyri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Geniş kapsamlı yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında (93), psoriasisli hastalarda hipertansiyon sıklığı %20, kontrol grubunda %11 oranında saptanmıştır (93). Yapılan bir diğer çalışmada, 6 yıllık süre içerisinde hastaneye yatırılan erişkin (>18 yaş) psoriasis hastalarının %22'sinde hipertansiyon saptanırken, kontrol grubunda %10 oranında hipertansiyon

bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada, sistolik ve diastolik tansiyon değerleri ve hipertansiyon sıklığı psoriasis hastalarında belirgin olarak yüksek olarak saptanmıştır (95). Özet olarak, birçok çalışmada psoriasis hastaları ile kontrol bireyler karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarında daha yüksek oranda arteriyel hipertansiyon bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu olguları arasında sistolik arteriyel tansiyon değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmazken, psoriasisli hastalarda diastolik arteriyel tansiyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerin normal sınırlardaki sistolik ve diastolik arteriyel tansiyon değerlerine sahiptir ve diastolik tansiyondaki yüksekliği iki şekilde açıklanabilir: Birincisi; hipertansiyonun bilinen geleneksel risk faktörlerine sahip hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır fakat psoriasis'deki sistemik inflamasyona bağlı olarak gelişen aterosklerotik süreç diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak devam etmektedir. Psoriasisle bağlı sistemik inflamasyona bağlı ateroskleroz arteriyel kompliance bozmaktadır ve bu bozulmuş arteriyel kompliance'nin daha çok diastolik hipertansiyona neden olduğu iyi bilinen bir durumdur (96). İkincisi; diastolik hipertansiyon ve psoriasis ortak risk faktörlerine sahip olabilir. Nitekim, anjiyotensin dönüştürücü enzimin bir ürünü olan anjiyotensin II'nin vasküler tonüsü düzenlediği ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyardığı bilinmektedir. Salınan bu pro-inflamatuar sitokinlerin vasküler tonüsü psoriasisde ki inflamatuvar sitokinlerin de katkısıyla diastolik fazda daha belirgin olacak şekilde arttırdığı düşünülmektedir (97-98). Son yıllarda yapılan bir araştırmada, çalışma kapsamına 84 psoriasis hastası, 40 kontrol bireyi dahil edilmiş ve psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre HDL kolesterol düşüklüğü ve tüm diğer lipidlerde yükseklik saptanmışlardır (99). Başka bir çalışmada 50 psoriasisli hasta ve 50 kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Psoriasisli grupta total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL kolesterolü yüksek bulmuşlar; fakat HDL kolesterol düzeyinde gruplar arasında farklılık tespit etmemişlerdir (100). Buna karşın, başka bir çalışmada ise 30 psoriasisli hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalığın süresi ile LDL kolesterol arasında korelasyonu anlamlı olmasına rağmen gruplar arasında lipid profilleri açısından anlamlı görülmemiştir (101). Çalışmamızda, psoriasisli hastalar ile kontrol grubu olguları arasında trigliserit ve HDL hariç diğer lipid parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın, çalışmamızda psoriasisli hastalarda trigliserid düzeyi ile PASI arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, psoriasis hastalarının hastalık süresi ve VKİ'si ile ilişkili olabilir.

Wakkee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, psoriasis vulgaris tanılı 2941 hastanın incelendiği bir çalışmada psoriasis hastalarında AKŞ, HbA_{1c} düzeyi ve DM prevalansı kontrol

grubuna oranla anlamlı yüksek bulunmuştur (102). Başka bir çalışmada, en az bir kez hastanede yatarak tedavi gören psoriasis hastalarında diyabet prevalansı, psoriasis olmayan kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (103). Bunun aksine, 44 obez olmayan hastanın alındığı bir çalışmada insülin sekresyonu ve duyarlılığı açısından psoriasis olan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (104). Başka bir çalışmada plak tip psoriasisli 581 hastanın verilerini, 1044 psoriasis olmayan olgu ile karşılaştırmış, psoriasisli hastalarda ortalama AKŞ düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuş ve diyabetes mellitus prevalansını yaklaşık 2 kat fazla saptamışlardır (94). Çalışmamızda AKŞ'i >110 mg/dL olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır ancak değerler normal sınırlarda da olsa sonuçlarımız önceki yapılan bazı çalışmalar ile benzerdir ve psoriasisli hastalarda AKŞ ve HbA_{1c} düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı saptanmamıştır. Bunun olası nedeninin psoriasisli hastalarının hastalık şiddetine ve süresine göre değişebileceği ve sistemik inflamatuvar sitokinlere bağlı olarak artan periferik insülin direnci ve buna bağlı olarak bu hastalardaki diyabetojenik yatkınlık olduğu düşünülmektedir.

Raftlin, hücre membranlarındaki lipid raftlarında yer alan ve hücrel sinyal iletiminde önemli bir rol oynayan bir proteindir. Lipid raftları, hücrel süreçleri düzenleyen ve hücre içi sinyal iletimine katkıda bulunan lipid ve protein bileşenlerinin yoğunlaştığı özel bölgelerdir (14). Raftlin'in, inflamatuvar yanıtlar üzerindeki etkisi, özellikle psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda dikkat çekmektedir. Bu tez çalışmamızda, psoriasis hastalarında raftlin düzeylerinin yaklaşık 2-kat arttığı saptanmıştır. Artmış raftlin düzeylerinin psoriasis hastalığının patogenezin merkezi rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bilindiği gibi, kronik hastalığın hem başlangıcında hem de ilerlemesinde ROT önemli bir faktör olarak gösterilmektedir (105). Artmış ROT üretimi, apoptozu veya nekrozu indükleyen lipid peroksidasyonuna neden olabilir ve bir enflamatuvar süreçte indüklenen aşırı ROT üretimi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak, inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunabilir. Nitekim, raftlin'in pro-inflamatuvar etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, raftlinin Th17 hücrelerinin aktivasyonunu teşvik ederek IL-17 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırabileceği gösterilmiştir (106). Bu sitokinler, keratinosit proliferasyonunu artırarak psoriatik lezyonların gelişimini destekleyebilir. Örneğin, IL-17'nin keratinositlerin proliferasyonunu artırdığı ve dermisteki inflamatuvar hücrelerin sayısını artırarak lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (107). Raftlin'in bu süreçteki rolü, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve sitokin üretimi üzerindeki etkisi ile belirgin hale gelmektedir. Raftlinin lipid raftlarındaki varlığı, hücre membranındaki proteinlerin organizasyonunu etkileyerek, hücrel sinyal iletim yollarını değiştirebilir (106). Raftlin, özellikle TNF- α gibi

pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak, inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunabilir. Nitekim, Bilal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası IL-6, IL-8, TNF- α ve raftlin serum düzeylerini araştırmışlardır (108). Bu araştırmacılar, ameliyat öncesi kontrol grubu ile karşılaştırılan hasta gruplarında (hafif, orta, şiddetli) Raftlin düzeylerinde kademeli olarak anlamlı artış saptamışlardır. Kumbul ve arkadaşlarının bir çalışmasında; Lipit raftlarının vasküler inflammatuar yanıtların patofizyolojisindeki merkezi rolü nedeni ile, raftlinin nazal polipli kronik rinosinüzitli hastalarda hastalığın patogenezinde rolünü araştırmışlardır (109). Bu çalışmada, nazal polip dokusundaki raftlin düzeylerinde düşüklüğü tespit edilmiş ve raftlin eksikliğinin nazal polipli kronik sinüzitin gelişmesinin nedenlerinden biri olabileceğini açıklamışlardır. Bilgen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaralı hastaların yara dokusunda Raftlin düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olarak saptanmıştır (110). Bunun yanı sıra, negatif basınçlı yara tedavisi ile rutin pasuman değişimlerinin yara iyileşme süreci üzerine etkisinin inceleyen bir hayvan çalışmasında; negatif basınçlı yara tedavisinin raftlin'in upregulasyonunu azaltarak ve oksidatif stres düzeylerini inhibe ederek yara iyileşmesini destekleyebileceğini öne sürmektedirler (111). Özer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; Lipit raftlarının vasküler inflammatuar yanıtların patofizyolojisindeki merkezi rolü nedeni ile raftlinin akut apandisit patogenezinde katılmış olabileceği varsayımına götürmüştür. Akut apandisit olan hastalarda raftlin düzeyleri kontrol hastalarına göre daha yüksek olarak saptamışlardır. Akut apandisitte çok farklı biyobelirteçler kullanılmakta fakat henüz çok duyarlı ve spesifik bir belirteç bulunmamaktadır. Araştırmacılar, raftlinin, inflammatuar hastalıkları teşhis etmek ve gerçek bağışıklık tepkisini karakterize etmek için kullanılabilecek yeni bir tanı parametresi olabileceğini savunmuştur (112). Bizim çalışmamızda, raftlin düzeylerinin psoriasisli hastalarda yaklaşık 2-kat artışı, bu proteinin inflammatuar yanıtın bir modülatörü olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yeni lipit raft proteini olan Raftlin'in yüksek düzeyleri, inflammatuar yanıt nedeniyle psoriasis iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, raftlin'in psoriasis'in prognoz sürecini belirlemede önemli bir parametre olabilir. Raftlin'in pro-inflamatuar etkileri, psoriasiste görülen ciltteki iltihaplanma ve lezyon oluşumunun anlaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, raftlinin hedef alınması, psoriasis tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

GPER-1, östrojenin hücrel yanıtını düzenleyen bir G proteinine bağlı reseptördür. Bu reseptör, östrojenin klasik nükleer reseptörler aracılığıyla sağladığı etkilerin ötesinde, hızlı ve çeşitli hücrel yanıtları tetikleyebilme yeteneğine sahiptir. GPER-1, birçok doku ve organda bulunarak, geniş bir biyolojik etki yelpazesi sunmaktadır (113). GPER-1'in psoriasis gibi

kronik inflamatuvar hastalardaki rolü, son yıllarda önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Psoriasisli bireylerde ilk kez yaptığımız bu tez çalışmasında, GPER-1 düzeylerinin yaklaşık 2-kat arttığı ve bu durum, inflamasyonun sürdürülmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda, yüksek GPER-1 düzeylerinin, Th17 hücrelerinin aktivasyonunu etkileyerek, IL-17 ve IL-23 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırabilir ve bu da sitokinlerin yüksek düzeyleri, keratinosit proliferasyonunu ve inflamasyonun daha da artmasını tetikleyebilir. Araştırmalar, GPER-1'in aktivasyonunun anti-inflamatuvar etkiler de gösterebileceğini ortaya koymaktadır. GPER-1'in mekanizması östrojenin, GPER-1 aracılığıyla etkili olduğu durumlarda, anti-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-10) salınımını artırarak inflamasyonu azaltabileceği gösterilmiştir (114). Bu bağlamda, GPER-1'in potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmesi, psoriasis tedavisinde yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyabilir. GPER-1'in aktivasyonu, MAPK ve PI3K/Akt yollarını aktive ederek hücrel proliferasyonu etkileyebilir (112). Ayrıca, bu reseptörün aktivasyonu, NF- κ B gibi inflamatuvar yanıtları yöneten transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonuna da katkı sağlayabilir. Bu bağlamda, GPER-1'in psoriasis patofizyolojisindeki rolü, hastalığın yönetiminde önemli bir alan sunmaktadır. Özellikle, GPER-1'in modüle edilmesi, östrojenin anti-inflamatuvar etkilerinin artırılması yoluyla psoriasisteki inflamasyonun yönetilmesine yardımcı olabilir. GPER-1'in mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, klinik uygulamalarda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Hücre içerisinde aşırı üretilen lipid peroksidasyon ürünlerinin (MDA, 8-iso-PGF_{2 α}) psoriasis hastalığının patogenezinde rol oynadığı günümüzde artık kabul edilmektedir (17, 115). Lipid peroksidasyonu, hidroperoksil radikali ve hidroksil radikali gibi prooksidan ROT moleküllerinin, karbon-karbon (C-C) çift bağları olan lipitlerle, örneğin çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile reaksiyona girdiği bir oksidatif zincir sürecidir (105, 113-114). Birincil lipid peroksidasyon ürünleri olan lipid hidroperoksitler ve MDA düzeyleri psoriasis hastalarında çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmıştır (105, 115-116). Psoriasis hastalarında plazma MDA düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ve MDA düzeyinin lezyonlu psoriatik ciltte lezyonlu olmayan cilde kıyasla yükseldiği gösterilmiştir (117-118), ancak aksini gösteren bazı çalışmalar da vardır (119). Araştırmacılar, MDA düzeyleri ile PASI arasında pozitif bir korelasyon ve hastalık süresi ile korelasyon bulmuşlardır (120). Dahası, MDA düzeyleri hastalığın remisyon evresinde, ortalama PASI değeri >6 olan hastalarda daha yüksek ve bu, orta ila şiddetli psoriasis hastalığı olan hastalarda oksidatif stresin remisyon evresinin başlangıcında hala mevcut olduğunu gösterdiğini beyan etmişlerdir (121-122). Son yıllarda, araşidonik asidin bir başka lipid peroksidasyon ürünü olan 8-iso-PGF_{2 α} , oksidatif stres için

özellikle hassas ve spesifik bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (105, 123). 8-iso-PGF_{2α}, psoriasis gibi inflamatuvar hastalardaki rolü oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada, 8-iso-PGF_{2α}'nın serumda ve psoriasis plaklarından alınan fibroblastlarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, şiddetli psoriasis hastalığı olan psoriasis hastalarında, hafif veya orta dereceli psoriasis hastalığı olan hastalara göre daha yüksek 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri gösterilmiş ve PASI, 8-iso-PGF_{2α} düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (124).

Bu tez çalışmamızda, 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin psoriasisli bireylerin serum örneklerinde kontrole kıyasla yaklaşık 2-kat arttığı saptandı. Bu durum, yüksek 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri, inflamasyonun sürdürülmesi ve hücresel hasarın artması ile ilişkili olabilir. Üstelik, 8-iso-PGF_{2α}'nın, keratinositlerin aktivasyonunu artırarak ve inflamatuvar hücrelerin birikimini teşvik ederek psoriatik lezyonların gelişimine katkıda bulunabilir. 8-iso-PGF_{2α}'nın düzeylerinin izlenmesi, psoriasisin tedavisinde önemli bir gösterge olabilir. Yüksek 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri, hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Özellikle, bu molekülün antioksidan tedavilerle birlikte değerlendirilmesi, psoriasisde oksidatif stresin yönetiminde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Psoriasis hastalarında cilt değişikliklerinin kendisi de düşük yaşam kalitesine, düşük özgüven gibi psikolojik sorunlara, sosyal sorunlara ve hatta depresyona yol açmaktadır. Bu nedenle psoriasis hastalığının tedavisi, özellikle bu hastalığın çok yaygın olması ve nüfusun %3'ünü etkilemesi nedeniyle sağlık sistemleri için gerçek bir zorluktur. Ayrıca psoriasis hastalığının tedavisine yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi veya tanıtılması yönündeki büyük çabalara rağmen, günümüzde kullanılan tedaviler özellikle uzun vadede etkisizdir, pahalıdır ve kullanımı zordur ve/veya ciddi yan etkilere neden olur. Bu nedenle, yalnızca psoriasis hastalığının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması hastaların yaşam standartlarının iyileştirilmesine gerçek bir katkı sağlayabilir.

Bu tez çalışmamız kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır ve az sayıda hasta ve kontrol bireylerini içermektedir. Bu nedenle, bu tip çalışmaların daha fazla sayıda Vaka-Kontrol içeren çalışmalarla desteklenmesi ve/veya yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, psoriasis vulgaris hastalarında serum raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin araştırılması üzerine odaklanmıştır. Elde edilen bulgular, bu biyobelirteçlerin psoriasis'in patogenezinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Psoriasis hastalarında serum raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ve bu düzeylerin PASI ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışma, literatürde bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu tez çalışma sonuçlarımız aşağıda özetlenmiştir:

1-Çalışmamızda VKİ >30 olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmış olup hasta ve kontrol grupları arasında ortalama VKİ değerleri anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,05$). Bunun yanısıra, psoriasisli hastalarında VKİ ile PASI arasında pozitif korelasyon saptanmış olması ($r=0,702$ $p=0,025$), obezitenin hastalığın seyrinde önemli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

2-Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu olguları arasında sistolik arteriyel tansiyon değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmazken ($p>0,05$), psoriasisli hastalarda diastolik arteriyel tansiyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

3-Çalışmamızda hiperlipidemik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır ve psoriasisli hastalar ile kontrol grubu arasında HDL ve trigliserit hariç diğer lipid parametreleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın, psoriasisli hastalarda trigliserid düzeyi ile PASI arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,738$, $p=0,032$).

4-Çalışmamızda AKŞ'i >110 mg/dL olan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır ancak değerler normal sınırlarda da olsa sonuçlarımız önceki bazı araştırmacıların çalışmalarına benzerdir ve psoriasisli hastalar ile kontrol grubu arasında AKŞ ve HbA_{1c} düzeyleri anlamlı farklılıklar göstermemiştir ($p>0,05$).

5-Çalışmamızda psoriasis hastaların serumunda raftlin düzeyleri kontrole göre yaklaşık 2-kat artmıştır ($p<0,05$). Bu çalışmanın raftlin bulguları, raftlin'in Th17 hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonu üzerindeki pozitif etkileri olduğu düşünülmektedir.

6- GPER-1'in psoriasis gibi inflamatuvar hastalardaki rolü, son yıllarda önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Çalışmamızda psoriasisli bireylerde, GPER-1 düzeylerinin yaklaşık 2-kat arttığı saptanmıştır. Bu durum, inflamasyonun sürdürülmesi ile ilişkili olabilir ve GPER-1'in, Th17 hücrelerinin aktivasyonunu etkileyerek, IL-17 ve IL-23 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırabileceği düşünülmüştür.

7-Çalışmamızda psoriasis'li hastalarda 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin de yaklaşık 2-kat arttığı saptanmıştır (p<0,05). Yüksek 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri psoriasisde inflamasyona bağlı olarak oluşan ROT artışına bağlı olarak arttığı ve psoriasis patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

8-Çalışmamızda, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} arasında güçlü pozitif korelasyon (r=0,776, p<0,05), GPER-1 ile Raftlin arasında güçlü pozitif korelasyon (r=0,739, p<0,05) ve 8-iso-PGF_{2α} ve Raftlin arasında güçlü pozitif korelasyon (r=0,771, p<0,05) saptanmıştır.

9- Çalışmamızda psoriasisli hastalarda Raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ile PASI skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (raftlin için: r=-0,220, p>0,05; GPER-1 için: r=-0,068, p>0,05; 8-iso-PGF_{2α} için: r=0,266, p>0,05).

Sonuç olarak, raftlin, GPER-1 ve 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin psoriasis patogenezindeki etkileri incelenmiş ve bu biyobelirteçlerin psoriasis tedavisinde potansiyel hedefler olarak değerlendirilebileceği ortaya konmuştur. Bu bulgular, psoriasis tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesi ve mevcut tedavi seçeneklerinin optimize edilmesi için yol gösterici olabilir. Ancak, daha fazla klinik araştırma yapılması ve bu biyobelirteçlerin tedaviye entegrasyonunun güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386 (9997):983-94
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and management of psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377-85.
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(2):205-212.
5. Kirby B, Richards HL, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CE. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1):72-6.
6. Metin A. Psoriasisde psikolojik faktörler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:28-35.
7. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3Pt1):401-7.
8. Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. Patients' strategies for coping with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(3):177-84.
9. de Arruda LH, De Moraes AP. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001;144 Suppl 58:33-6.
10. Ozturkcan S, Bilac C. Quality of Life in Psoriasis. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2008;1(3):82-90
11. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997;387(6633): 569-72
12. Pike LJ. Lipid rafts: bringing order to chaos. *J Lipid Res* 2003;44(4):655-67.
13. Pierce SK. Lipid rafts and B-cell activation. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):96-105.

14. Saeki K, Miura Y, Aki D, Kurosaki T, Yoshimura A. The B cell-specific major raft protein, Raftlin, is necessary for the integrity of lipid raft and BCR signal transduction. *EMBO J* 2003;22(12):3015-26.
15. Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 2005;307(5715):1625-30.
16. Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: an update. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19 (7):407-424.
17. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(23):9383-7.
18. Roberts LJ 2nd, Milne GL. Isoprostanes. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl (Suppl): S219-23.
19. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018 ;14(9):719-730.
20. Staubach P, Zimmer S. Plaque psoriasis – more than a skin disorder. *Med Monatsschr Pharm* 2017;40(6):231-3.
21. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller. AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-94.
22. Tüzün Y, Serdaroğlu S , Aksungur VL , İnalgöz HS, Metin A, Engin B ve ark.. *Makro Dermatoloji Eğitim Atlası*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013; 1(1): 1-841.
23. Aydın F. Psoriasis Tedavisinde Yerel Tedavi Seçimi. “Dermatolojide Gelişmeler 10” içinde. (eds) Tuzun Y, Serdaroğlu S, Göksügür N, Engin B, Kutlubay Z. İstanbul, Veritas Basım Merkezi Ltd. Şti. 2013.
24. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGrawHill, 8 edition, p:197, 2013.
25. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):e370-5.

26. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509.
27. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019 Mar; 20(6): 1475.
28. Özbağcıvan Ö, Akarsu S, İlknur T, Maden S, Fetil E. Psoriyazis vulgarisli olgularda kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2015;29 (1):23-30.
29. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445(7130):866-73.
30. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113(12):1664-75.
31. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014;32:227-55.
32. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol* 2018;27(4):409-417.
33. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):645-653.
34. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):393-403.
35. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370 (9583):263-271.
36. Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech* 2012;5(4):423-33.
37. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(9):699-711.
38. Tett A, Pasolli E, Farina S, Truong DT, Asnicar F, Zolfo M, et al. Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017;3:14.

39. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Drugs Dermatol*. 2008;58(6):1031–1042.
40. Espinoza, LR, Cuellar, ML, Silveira, LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 470–8.
41. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Ottawa, ON: Canadian Society of Dermatology; 2009.
42. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386 (9997): 983-94.
43. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):510-8.
44. Yaylı S, Topbas M, Arıca DA, Tugcugil S, Capkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:141-4
45. Koca R. Tüm Yönleriyle Psoriasis-Klinik (Tanım, Klinik Özellikler, Ayırıcı Tanı)- A. plak tipi psoriasis (psoriasis vulgaris)- II. Guttat Psoriasis. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N., Türk Dermatoloji Derneği Yayınları syf.47-51-, cilt.7 ISBN: 978-605-06264-0-7 Galenos Yayınevi, İstanbul, 2020.
46. Gündüz K. Tüm Yönleriyle Psoriasis-Klinik (Tanım, Klinik Özellikler, Ayırıcı Tanı)- A. plak tipi psoriasis (psoriasis vulgaris)- III. Eritrodermik Psoriasis. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N., Türk Dermatoloji Derneği Yayınları syf.52-57, cilt.7 ISBN: 978-605-06264-0-7, Galenos Yayınevi, İstanbul, 2020.
47. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem* 2015;30(1):11-26.
48. Devaki SJ, Raveendran RL. Vitamin C : Sources, Functions, Sensing and Analysis. Ed: Hamza AH., IntechOpen Book Series, Egypt, 2017
49. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(11):4405-9
50. Ozcan O, H Erdal, Cakırca G, Yonden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (3): 331-336.

51. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med* 2009;47(7):891-905.
52. Sorokin AV, Remaley AT, Mehta NN. Oxidized lipids and lipoprotein dysfunction in psoriasis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2020;5(4):139-146.
53. Valdimarsson H, Bake BS, Jónsdóttir I, Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal Keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol Today* 1986;7(9):256-9.
54. Yazici C, Köse K, Utaş S, Tanrikulu E, Taşlıdere N. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress. *Arch Dermatol Res* 2016 Apr;308(3):207-12.
55. Kim J, Bissonnette R, Lee J, Correa da Rosa J, Suárez-Fariñas M, Lowes MA, et al. The Spectrum of Mild to Severe Psoriasis Vulgaris Is Defined by a Common Activation of IL-17 Pathway Genes, but with Key Differences in Immune Regulatory Genes. *J Invest Dermatol* 2016;136(11):2173-2182.
56. Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative stress as an important contributor to the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(17):6206.
57. Milne GL, Dai Q, Roberts LJ 2nd. The isoprostanes--25 years later. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851(4):433-45.
58. Péter I, Jagicza A, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. [Psoriasis and oxidative stress]. *Orv Hetil* 2016;157(45):1781-1785.
59. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000 15;28(4):505-13.
60. Roberts LJ 2nd, Morrow JD. Products of the isoprostane pathway: unique bioactive compounds and markers of lipid peroxidation. *Cell Mol Life Sci* 2002;59(5):808-20.
61. Davies SS, Roberts LJ 2nd. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50(5):559-66.
62. Karakan H, Nazlıkul H. Oksidatif stres ve serbest radikallerin vücut üzerindeki etkisi. *BARNAT* 2017; 11 (2): 7-11.

63. Altunkaynak ZB, Ünal D, Aksak S, Ünal B. Östrojen hormonu ve menopoiz. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi* 2012; 29(4), 252-256.
64. Levin ER. Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors. *Steroids* 2002; 67:471–475.
65. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 2007;87(3):905-31.
66. Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: an update. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19(7):407-424.
67. Carmeci C, Thompson DA, Ring HZ, Francke U, Weigel RJ. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics* 1997;45(3):607-17.
68. Takada Y, Kato C, Kondo S, Korenaga R, Ando J. Cloning of cDNAs encoding G protein-coupled receptor expressed in human endothelial cells exposed to fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240 (3):737-41.
69. O'Dowd BF, Nguyen T, Marchese A, Cheng R, Lynch KR, Heng HH, et al. Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics* 1998 Jan 15;47(2):310-3.
70. Feng Y, Gregor P. Cloning of a novel member of the G protein-coupled receptor family related to peptide receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Feb 24;231(3):651-4.
71. Alexander SP, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, McGrath JC, et al. CGTP Collaborators; The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: overview. *Br J Pharmacol* 2013;170(8):1449-58.
72. Gurevich EV, Tesmer JJ, Mushegian A, Gurevich VV. G protein-coupled receptor kinases: more than just kinases and not only for GPCRs. *Pharmacol Ther* 2012;133(1):40-69.
73. Luttrell LM, Miller WE. Arrestins as regulators of kinases and phosphatases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013;118:115-47.
74. Moreira IS. Structural features of the G-protein/GPCR interactions. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(1):16-33.
75. Salom D, Wu A, Liu CC, Palczewski K. The Impact of Nanobodies on G Protein-Coupled Receptor Structural Biology and Their Potential as Therapeutic Agents. *Mol Pharmacol* 2024;106(4):155-163.

76. Khan SU, Ahemad N, Chuah LH, Naidu R, Htar TT. G protein-coupled estrogen receptor-1: homology modeling approaches and application in screening new GPER-1 modulators. *J Biomol Struct Dyn* 2022;40(7):3325-3335.
77. Mizukami Y. In vivo functions of GPR30/GPER-1, a membrane receptor for estrogen: from discovery to functions in vivo. *Endocr J* 2010;57(2):101-7.
78. Sharma G, Mauvais-Jarvis F, Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018 Feb;176:31-37.
79. Lee W, Yoo H, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Raftlin: a new biomarker in human sepsis. *Inflammation* 2014;37(3):706-11.
80. Ripa I, Andreu S, López-Guerrero JA, Bello-Morales R. Membrane Rafts: Portals for Viral Entry. *Front Microbiol* 2021;12: 631274.
81. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature* 2009 May 21;459(7245):356-63.
82. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000 Oct;1(1):31-9. doi: 10.1038/35036052. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 Mar;2(3):216. PMID: 11413487.
83. Saeki K., Fukuyama P., Ayada T., Nakaya M., Aki D., Takaesu G., et al. (2009). A major lipid Tumor protein, raftlin, modulates T cell receptor signaling and enhances th17-mediated autoimmune responses. *J Immunol* (Baltimore, Md. : 1950), 182(10), 5929–5937.
84. Saeki K, Miura Y, Aki D, Kurosaki T, Yoshimura A. The B cell-specific major raft protein, Raftlin, is necessary for the integrity of lipid raft and BCR signal transduction. *EMBO J* 2003;22(12):3015-3026.
85. Kabouridis PS. Lipid rafts in T cell receptor signalling. *Mol Membr Biol* 2006;23(1):49-57
86. Tanrıverdi R, Balcı S, Tamer L. Lipit raftlar ve bir lipit raft proteini olan Raftlin'in yapısı ve klinik kullanım. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2023; 16(3), 513-524.
87. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 67-72.

88. Rameessur R, Corbett M, Marshall D, Acencio M. L, Barbosa I. A, Dand N, et al. BIOMAP consortium. Biomarkers of disease progression in people with psoriasis: a scoping review. *Br J Dermatol* 2022; 187(4): 481–493.
89. Li L, Lu J, Liu J, Wu J, Zhang X, Meng Y, et al. Immune cells in the epithelial immune microenvironment of psoriasis: emerging therapeutic targets. *Front Immunol* 2024;14:1340677.
90. Vata D., Tarcau B. M., Popescu I. A., Halip I. A., Patrascu, A. I., Gheuca Solovastru D. F., et al. (2023). Update on Obesity in Psoriasis Patients. *Life* (Basel, Switzerland), 13(10), 1947.
91. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157; 649-55.
92. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Cur Opin Rheumatol* 2008; 20: 416-22.
93. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
94. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298(7): 321–328.
95. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159200 middle- aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
96. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities –The role of insuline resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-82.
97. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
98. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2399-403.

99. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 78454.
100. Akhyani M, Ehsani AH. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 330-2.
101. Farshchian M, Zamanian A. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 802-5.
102. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
103. Summer D, Jenisch J, Suchan M, Cristophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis *Arch Dermatol Res* 2006; 10: 298-321.
104. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar- Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 882-5.
105. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J* 2016 ;15(1):71.
106. Saeki K, Fukuyama S, Ayada T, Nakaya M, Aki D, Takaesu G, et al. A major lipid raft protein raftlin modulates T cell receptor signaling and enhances th17-mediated autoimmune responses. *J Immunol* 2009;182(10):5929-37.
107. Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1275.
108. Bilal N, Kurutas EB, Orhan I, Bilal B, Doganer A. Evaluation of preoperative and postoperative serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor α and raftlin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021;25(2):819-826.
109. Kumbul YÇ, Yasan H, Okur E, Tüz M, Sivrice ME, Akın V, et al. The role of raftlin in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279 (7):3519-3523.
110. Bilgen F, Ural A, Kurutas EB, Bekerecioglu M. The effect of oxidative stress and Raftlin levels on wound healing. *Int Wound J* 2019;16(5):1178-1184.

111. Qiu X, Wu Y, Zhang D, Zhang H, Yu A, Li Z. Roles of Oxidative Stress and Raftlin in Wound Healing Under Negative-Pressure Wound Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021;14:1745-1753.
112. Ozer OF, Guler EM, Kocyigit A, Selek S, Yigit M, Meral I et al. Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study. *J Pak Med Assoc* 2018;68(11):1660- 1665.
113. Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:839005.
114. Xue Y, Zhang Y, Wu Y, Zhao T. Activation of GPER-1 Attenuates Traumatic Brain Injury-Induced Neurological Impairments in Mice. *Mol Neurobiol* 2024;61(8):5614-5627.
115. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Med Cell Longev* 2014;2014:360438.
116. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219:1–14.
117. Szepietowski JC, Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G. Lipid disturbances in psoriasis: An update. *Mediat Inflamm* 2010;2010:535612.
118. Akturk SA, Ozdoğan HK, Bayramgurler D, Cekmen MB, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:833–837.
119. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akçay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2009;27:176–180.
120. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:782–787.
121. Relhan V, Gupta SK, Dayal S, Pandey R, Lal H. Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. *J Dermatol* 2002;29:399–403.
122. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:451–457.

123. Wiswedel I. F(2)-isoprostanes: Sensitive biomarkers of oxidative stress in vitro and in vivo: A gas chromatography-mass spectrometric approach. *Methods Mol Biol* 2009;580:3–16.
124. Becatti M, Barygina V, Mannucci A, Emmi G, Prisco D, Lotti T, et al. Sirt1 protects against oxidative stress-induced apoptosis in fibroblasts from psoriatic patients: A new insight into the pathogenetic mechanisms of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2018;19:1572.



8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Psoriasis hastalığının klinik belirtileri.	4
Şekil 2. Serbest radikallerin oluşumu ve kaynakları	7
Şekil 3. Antioksidanlar ve serbest radikallerin reaksiyona girme mekanizması.....	8
Şekil 4. Lipid raft yapısı.....	14
Şekil 5. Tez çalışmamız kapsamına alınan bazı hastalarda baş ve alt ekstremitelerde oluşan psoriasis görüntüleri.	19
Şekil 6. Hasta ve Kontrol gruplarında GPER-1 düzeyleri	22
Şekil 7. Hasta ve Kontrol gruplarında Raftlin düzeyleri.....	22
Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında 8-iso-PGF _{2α} düzeyleri	23

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. PASI skarlama sistemi	17
Tablo 2. Katılımcıların demografik ve antropometrik ölçüm sonuçları	20
Tablo 3. Katılımcıların rutin biyokimyasal analiz sonuçları	20
Tablo 4. Psoriasis Hastalarında ve kontrol bireylerinde GPER-1, Raftlin ve 8-iso-PGF _{2α} Düzeyleri	21
Tablo 5. 8-iso-PGF _{2α} , GPER-1 ve Raftlin düzeyleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları .	23
Tablo 6. PASI skorlarıyla 8-iso-PGF _{2α} , GPER-1 ve Raftlin düzeyleri arasındaki Spearman korelasyon analiz sonuçları	24
Tablo 7. PASI skorlarıyla VKİ ve Trigliserit arasındaki korelasyon analiz sonuçları	24

10. EKLER

