



Sinem Öztürk,
Kemal Özyurt*,
Kader Köse**,
Ümit Ukşal***

Psoriaziste PUVA ve Dar Bant UVB Tedavilerinin Plazma ve Doku Adenozin Deaminaz Düzeylerine Etkisi

Effects of PUVA and Narrowband UVB on Tissue and Serum Adenosine Deaminase Levels of Patients with Psoriasis

Özet

Amaç: Psoriaziste T lenfosit aktivasyonunun spesifik olmayan bir göstergesi olarak kabul edilen adenozin deaminaz (ADA) düzeylerinin hastalığın aktivitesi ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma psoriazisi hastaların lezyonlu derilerinde de ADA seviyelerinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

Yöntemler: Bu çalışmaya 26'sı kronik plak tip ve sekizi guttat psoriazisi olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Hastalara PUVA veya dar bant UVB tedavisi verildi. Kontrol grubu travma nedeniyle ekstremitte amputasyonu yapılan 25 hastadan oluşmaktaydı. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda plazma ve doku ADA düzeyleri araştırıldı. Hastaların "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI) skorları belirlendi.

Bulgular: Plazma ve doku ADA düzeyleri psoriazisi hastalarda kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$). Aynı hastalarda, PUVA ve Dar bant UVB tedavileri sonucunda, ADA düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Ancak ADA düzeyleri ile PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar; T hücre aktivasyonunun psoriasis patogenezinde rol oynadığını gösteren immün mekanizmaları desteklemektedir. Ayrıca bu çalışma plazma ve doku ADA düzeylerinin hastalığın takibi için güvenilir birer biyokimyasal parametreler olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hücresel immünite, doku adenozin deaminaz, dar bant UVB, psoriasis, plazma adenozin deaminaz, PUVA

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

*Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

***Taksim Alman Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Kemal Özyurt
Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
E-posta: drkozyurt@gmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 04.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2013

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji Derneği Makale metnine www.turkdermatolojidergisi.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society of Dermatology - Available on-line at www.turkdermatolojidergisi.com

Abstract

Objective: Adenosine deaminase (ADA), which is accepted as a non-specific marker of T cell activation in psoriasis, has been shown to have an important role in determining activity of disease and efficacy of treatments. This is the first study investigating the levels of ADA in lesional skins of patients with psoriasis.

Methods: Thirty-four patients; 26 with chronic plaque type and eight with guttate psoriasis were enrolled in this study. Patients were treated with PUVA or narrowband UVB. Control group consisted of 25 patients who had an amputation of any extremity because of trauma. In this study, ADA activities were measured in plasma and tissue samples of patients and control group. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores of patients were determined.

Results: Plasma and tissue ADA levels of patients with psoriasis were higher than control group ($p<0.05$). Also in same patients, after PUVA and narrowband UVB treatments, plasma and tissue ADA levels were significantly lower than before treatments ($p<0.05$). However, no significant correlation was observed between levels of ADA and PASI scores. ($p>0.05$).

Conclusion: These results support the immunological mechanisms showing activation of T cell acts in the pathogenesis of psoriasis and also this study suggests that the levels of plasma and tissue ADA are reliable laboratory parameters in follow-up of the disease.

Key words: Psoriasis, plasma adenosine deaminase, tissue adenosine deaminase, PUVA, narrowband UVB, cellular immunity

Giriş

Psoriazis kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda immün sistemin patogeneizde primer rol oynadığı düşünülmektedir. Patogeneizde ilk değişikliklerin, T hücrelerine bağımlı olarak keratinosit proliferasyonunda aşırı derecede artış ve nötrofillerin epidermal birikimi sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (1-3).

Psoriazis tedavisinde birçok topikal ve sistemik ilaç kullanılmaktadır. Bu tedavilerden PUVA (Psoralen + Ultraviyole A) psoralen ve uzun dalga boylu UV ışığı olan UVA kombinasyonundan oluşur. Dar bant UVB; 311-313 nm dalga boyundaki ışıklardan oluşur. Dar bant UVB, PUVA ile kıyaslandığında kronik plak tipte etkisinin daha az olduğuna dair çalışmalar vardır (4-6). PUVA ve dar bant UVB tedavileri etkilerini T lenfositlerinde hücre siklusunu bloke ederek gösterir (7).

Psoriazisin klinik olarak değerlendirilmesinde subjektif bir yöntem olarak 'Psoriasis Area and Severity Index' (PASI) skora sistemi kullanılır. Ancak hastalığın aktivitesinde ve tedavi takibinde kullanılabilir objektif bir gösterge bulunmamaktadır (8,9).

Adenozin deaminaz (ADA), immün sistemin gelişmesinde önemli olan pürin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. Bu enzim tüm insan dokularında yaygın olmakla beraber özellikle lenfoid dokularda ve timusta yüksek, eritrositlerde ise daha düşük düzeydedir (10-15). ADA'nın fizyolojik aktivitesi lenfositlerin mitojenik ve antijenik aktivasyonu, farklılaşması ve proliferasyonu ile ilişkilidir (16). ADA epidermiste de saptanmıştır. Epidermis içindeki adenozin ve deoksiadenozin metabolizmasının hücre proliferasyonu ve matürasyonu için önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Normal epidermiste ADA aktivitesi görece düşüktür, ancak skuamöz hücreli karsinom ve psoriaziste yapılan çalışmalarda epidermiste ADA aktivitesi yüksek bulunmuştur (17-19).

Tüberküloz, tifo, enfeksiyöz mononükleoz, karaciğer hastalıkları, sarkoidoz, akut lösemi, pnömoni, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve hematolojik malignitelerde artmış ADA serum aktivitesi saptanır (11,20,21).

Psoriaziste T lenfosit aktivasyonunun spesifik olmayan bir göstergesi olarak kabul edilen ADA düzeyleri serumda ve dokuda yüksek bulunmuştur (18,22-24). Birçok çalışmada ADA düzeylerinin, hastalığın aktivitesi ve tedavi etkinliğinin tayininde önemli olduğu gösterilmiştir (23,25,26). Koizumi ve ark. (19) psoriazisli hastalarda lezyonlu deri epidermis ADA düzeylerinin lezyonsuz deri ve kontrol grubu deri örneklerindeki ADA düzeylerinden yüksek olduğunu göstermişlerdir. Literatürde tedavi etkinliğinin izlenmesi için doku ADA düzeylerinin yer aldığı çalışmaya

rastlanmamıştır. Oysa serum ADA düzeyleri birçok sistemik hastalıkta ve pek çok faktöre bağılı olarak yükselmektedir. Bu testin özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmak için psoriazisli hastaların lezyonlu derilerinde de ADA seviyelerinin ölçülmesi değerli olacaktır. Bu çalışmada psoriazisli hastalarda, PUVA ve dar bant UVB tedavileri öncesi ve sonrası serum ve doku ADA düzeyleri araştırılmıştır.

Yöntemler

Dermatoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarında yürütülen bu çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na kabul edildi. Hastalara uygulanacak tetkikler, girişimler ve tedavilerin etkileri ve yan etkileri hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Klinik olarak kronik plak tipi ve guttat tip psoriazis tanısı alan, 12 yaşından büyük ve topikal kortikosteroid tedavisine dirençli ve/veya vücudunun %20'sinden fazlası etkilenmiş hastalar çalışmaya alındı. Kalp hastalığı, üremi, karaciğer yetersizliği, epilepsi, katarakt, glokom, fotoduyarlılık, pemfigus ve deri tümörü olan hastalar; mental retardasyon, gebelik ve laktasyon hikayesi olan hastalar; önceden psoriazise yönelik sistemik tedavi ve UV alan hastalar; serum ADA düzeylerini etkileyen hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Travma nedeniyle ekstremitte amputasyonu yapılan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu için tanımlanmış çalışmaya alınmama kriterlerine sahip olan ve yumuşak doku veya kemik tümörü nedeniyle amputasyon yapılan ve ödem gibi deride sekonder değişikliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (PUVA grubu) 0.6 mg/kg dozunda oral 8-metoksipsoralen verildikten iki saat sonra Waldman UVA 800 UK cihazı ile 0.3-0.5 joule/cm² dozlarından başlayarak seanslar halinde UVA verildi. İkinci gruba (dar bant UVB grubu) Cosmedico fototerapi cihazı ile 0.05-0.1 joule/cm² dozlarında dar bant UVB tedavisi seanslar halinde verildi. Her iki gruba da haftada dört seans olacak şekilde toplam 20 seans tedavi uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastalık süresi, ailede psoriazis hikayesi ve varsa diğer hastalıkları kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dermatolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. Psoriazisin klinik tipi, tırnak ve saçlı deri tutulumları kaydedildi. Lezyonların yaygınlığı ve şiddeti tedavi öncesi ve sonrası PASI skora sistemine göre değerlendirildi (8,9).

Psoriazisli hastalarda ve kontrol grubunda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. Hasta grubundan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez ve kontrol grubundan 8 ml heparinize

kan alınarak santrifüje edilerek plazma süspansiyonları elde edildi. Polistren tüplere aktarılan örnekler çalışma gününe kadar -70 °C'de saklandı. Doku örnekleri hastalarda tedavi öncesi lezyonlu bölgeden, tedavi sonrası postinflamatuvar hipopigmente bölgeden olmak üzere iki defa insizyonel biyopsi ile alındı. Kontrol grubundaki hastalarda operasyon sırasında ampute yara dudaklarından sağlam doku ve kan örnekleri alındı. Kontrol ve hasta gruplarının doku örnekleri -70 °C'de saklandı.

Hasta ve kontrol gruplarının serum örneklerinde ve homojenize edilmiş doku örneklerinde ADA düzeyleri Giusti ve Galanti (27) tarafından tanımlanan spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 17.0 (Statistical Packages for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin analizinde student-t testi, orantısal değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında yaş ve PASI skoru değerlendirmesinde eşleştirilmemiş-t testi; tedavi öncesi ve sonrası plazma ve doku ADA düzeylerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. Tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri eşleştirilmemiş t-testi ve cinsiyetleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri ile PASI skoru ve yaş arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi.

Bulgular

Dermatoloji polikliniğinde klinik olarak psoriasis tanısı konan ve tedavilerini tamamlayan 34 hastanın verileri değerlendirmeye alındı. Hastaların 26'sı (%76.4) kronik plak tip ve sekizi (%23.6) guttat psoriazisli idi. Kontrol grubu 25 hastadan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların, tedavi gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları karşılaştırılmıştır. Cinsiyet açısından hasta grupları arasında ($\chi^2=0.538$, $p=0.722$) ve tüm hastalarla kontrol grubu arasında ($\chi^2=0.596$, $p=0.590$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Yaş ortalaması açısından hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark yoktu ($p=0.425$), ancak PUVA grubunun yaş ortalaması, dar bant UVB grubundan yüksekti ($p=0.049$).

Hastalık süreleri PUVA grubundaki hastalarda 68.54 ± 116.24 ay ve dar bant UVB grubundaki hastalarda 67.29 ± 23.54 ay idi. Her iki tedavi grubu arasında hastalık süreleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.97$). Hastaların beşinde (%14.7) tırnak tutulumu ve dördünün (%11.7) birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü vardı. PASI skorları PUVA grubunda tedavi öncesi 7.78 ± 5.10 ve tedavi sonrası 0.68 ± 0.33 ve dar bant UVB grubunda tedavi öncesi 4.2 ± 0.97 , tedavi sonrası 0.4 ± 0.32 idi. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.0001$ ve $p=0.0001$). Aynı zamanda her iki tedavi grubundaki hastalar tedavi öncesi PASI skorları ve tedavi sonrası PASI skorları açısından birbiriyle karşılaştırıldı. PUVA grubunun tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları dar bant UVB grubundaki hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.003$).

Tedavi ve kontrol grubu laboratuvar değerleri (tam kan sayımı [lökosit, trombosit, hemoglobin] kan üre azotu, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri) açısından karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun plazma ve doku ADA düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların tedavi öncesi plazma ve doku ADA düzeyleri tedavi sonrası değerlerden yüksekti (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$). Benzer şekilde tedavi öncesi plazma ve doku ADA düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$). Hastaların tedavi sonrası plazma ve doku ADA düzeyleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.363$, $p=0.919$) (Tablo 1).

PUVA grubunda plazma ve doku ADA düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi değerler tedavi sonrasına göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$). Benzer şekilde dar bant UVB grubunda da tedavi öncesi ADA düzeyleri tedavi sonrasına göre yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$) (Tablo 2).

PUVA ve dar bant UVB grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında tedavi öncesi plazma ve doku ADA düzeyleri arasında

Tablo 1. Tedavi grupları ve kontrol grubu ADA düzeylerinin karşılaştırılması

	Tedavi grubu		Kontrol grubu	p		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		TÖ ve TS	TÖ ve kontrol	TS ve kontrol
Kan ADA düzeyi (ort±SD)	19.59 ± 5.96	13.57 ± 4.21	12.91±3.31	0.0001	0.0001	0.363
Doku ADA düzeyi (ort±SD)	5.27 ± 1.72	2.29±1.01	2.29±1.02	0.0001	0.0001	0.0919

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Tablo 2. Tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası ADA düzeylerinin karşılaştırılması

	PUVA grubu			Dar bant UVB grubu		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kan ADA düzeyi (ort±SD)	19.06±6.02	12.48±3.06	0.0001	20.06±6.01	14.56±5.01	0.0001
Doku ADA düzeyi (ort±SD)	5.16±1.67	2.52±0.90	0.0001	5.37±1.72	2.11±1.13	0.0001

Tablo 3. PUVA ve dar bant UVB grupları ile kontrol grubunun ADA düzeylerinin karşılaştırılması

	PUVA grubu TÖ	Kontrol grubu	p	PUVA grubu TS	Kontrol grubu	p
Kan ADA düzeyi (ort±SD)	19.07±6.02	12.91±3.31	0.0001	12.48±3.06	12.91±3.31	0.963
Doku ADA düzeyi (ort±SD)	5.16±1.67	2.29±1.02	0.0001	2.52±0.90	2.29±1.02	0.247
	Dar bant UVB grubu TÖ	Kontrol grubu	p	Dar bant UVB grubu TS	Kontrol grubu	p
Kan ADA düzeyi (ort±SD)	20.06±6.01	12.91±3.31	0.0001	14.56±5.01	12.91±3.31	0.142
Doku ADA düzeyi (ort±SD)	5.37±1.72	2.29±1.02	0.0001	2.11±1.13	2.29±1.02	0.269

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.781$, $p=0.906$). Her iki tedavi grubu arasında tedavi sonrası plazma ve doku ADA değerleri açısından da anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.181$ ve $p=0.091$).

PUVA grubunun tedavi öncesi plazma ve doku ADA düzeyleriyle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$), ancak tedavi sonrası ADA değerleri ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.963$, $p=0.247$) (Tablo 3). Benzer şekilde, dar bant UVB grubunun plazma ve doku ADA düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$), tedavi sonrasında ADA düzeyleri iki grup arasında benzer olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.142$, $p=0.269$) (Tablo 3).

Çalışmaya alınan hastaların yaşları ile plazma ve doku ADA düzeyleri değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı (sırasıyla $r=0.173$, $p=0.344$ ve $r=0.010$, $p=0.955$). Benzer şekilde hastaların PASI skorlarıyla plazma ve doku ADA düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon saptanamadı (sırasıyla $r=0.164$, $p=0.369$ ve $r=0.043$, $p=0.817$).

Çalışmaya alınan guttat psoriazisli sekiz hastanın plazma ADA düzeyleri $19.74±6.16$ U/L, doku ADA düzeyleri $4.85±1.92$ U/mg protein ve kronik plak tipi psoriazisli 26 hastanın plazma ADA düzeyleri $19.55±5.54$ U/L, doku ADA düzeyleri $5.4±1.63$ U/mg protein idi. Hastalar tırnak tutulumları ve ailelerinde psoriazis öykülerine göre sınıflandırılarak ADA düzeyleri değerlendirildi. Tırnak tutulumu olan beş hastanın plazma ADA düzeyleri $20.36±6.29$ U/L, doku ADA düzeyleri $4.95±1.77$ U/mg protein ve tırnak tutulumu olmayan 27 hastada plazma

ADA düzeyleri $19.39±5.79$ U/L, doku ADA düzeyleri $5.33±1.77$ U/mg protein bulundu. Ailesinde psoriazis öyküsü olan dört hastanın plazma ADA düzeyleri $22.55±9.37$ U/L, doku ADA düzeyleri $5.36±1.66$ U/mg protein ve aile öyküsü olmayan 30 hastanın plazma ADA düzeyleri $19.17±4.69$ U/L, doku ADA düzeyleri $5.26±1.85$ U/mg protein olarak bulundu. Hasta sayılarının alt gruplarda yetersiz olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı; ancak psoriazisin klinik tipleri, tırnak tutulumu ve aile hikayesi olmasına göre hastalar sınıflandırıldığında, plazma ve doku ADA düzeyleri benzerdi.

Tartışma

Psoriazisin patogenezinde T hücrelerin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Patogenezdaki ilk değişikliklerin T hücresine bağımlı keratinosit proliferasyonunda aşırı derecede artış ve nötrofillerin epidermal birikmesi olduğu düşünülmektedir (3). Psoriaziste hastalıklı deride dermiste CD4+ T hücreleri, epidermiste CD8+ T hücreleri birikir. Ligresti ve ark. periferik kanda Th hücrelerinde artma, Ts hücrelerinde ise azalma olduğunu bildirmişlerdir (28). Guilhou ve ark. psoriaziste T hücre alt gruplarında defekt saptamışlar ve hastalığın otoimmün bir patogeneze sahip olduğunu göstermişlerdir (29).

Psoriazisin klinik şiddetini belirlemede en sık kullanılan metot PASI skorlama sistemidir. Subjektif verilere dayanması nedeniyle hastalığın aktivasyonunu gösteren ve tedavi takibinde kullanılabilir olan laboratuvar göstergesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla Sanchez-Regeno ve ark. psoriazisli hastalarda T hücre aracılı aktivasyonun spesifik olmayan göstergesi olan neopterin kan ve idrar düzeylerini

değerlendirmişlerdir. Psoriatik hastalarda kontrole göre serum neopterin düzeylerini daha yüksek bulmuşlar ve topikal tedavi ile neopterin düzeylerinde düşme saptamışlardır. Ancak neopterin psoriazise spesifik değildir ve idrardaki ölçümler anlamlı bulunmamıştır (30).

ADA birçok immünolojik olay mekanizmasında rol oynayan pürin metabolitlerindedir (10,31). Sarkoidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada ADA seviyelerinin yüksek olduğu ve neopterin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (32). T hücrelerinin aktif olarak yer aldığı hastalıklarda ADA düzeyleri artmaktadır (11,12,20). Koizumi ve ark. psoriazis, mikozis fungoides ve T hücreli lösemide serum ADA düzeylerini değerlendirmişlerdir (18). Mikozis fungoides ve T hücreli lösemili hastalarda serum ADA düzeyleri yüksek değerlere ulaşırken, psoriazisli hastalarda normal değerlerden farklılık göstermemiştir. Ayrıca hastalığın yaygınlığı ile ADA seviyeleri arasında korelasyon saptayamamışlardır, ancak bu çalışmada ADA değerlerinin karşılaştırıldığı kontrol grubunun olmaması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır (18). Hashemi ve ark. (24) da psoriazisli hastalarda serum ADA düzeylerini kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Erbağcı ve ark. şiddetli psoriatik vakalarda ADA'nın hastalık aktivitesi ve izleminde kullanılabilir serolojik bir gösterge olarak kabul etmişlerdir (26).

ADA'nın epidermis nükleik asit metabolizmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Normal epidermiste ADA aktivitesi göreceli olarak düşüktür, ancak deri hastalıklarında enzim aktivitesinin varlığı tam olarak bilinmemektedir. Psoriaziste etkilenen epidermis proliferatif hücre sayısı normalden 12 kat yükselmiştir ve pürin nükleotid yıkım yolundaki enzim aktivitesi yükselmiştir. Yüksek ADA aktivitesi belirgin DNA senteziyle birlikte keratinositlerdeki hiperproliferatif evre ile eş zamanlıdır. Bu nedenle dokuda da ADA seviyeleri araştırılmıştır. Koizumi ve ark. (19) psoriazisli hastalarda epidermiste ADA düzeylerini etkilenmeyen alana göre daha yüksek bulmuşlardır. Tikhanov ve ark. (22) ise psoriazisli hastalarda lenfosit, eritrosit ve epidermiste pürin yıkım yolundaki maddeleri değerlendirmişlerdir. AMP, GMP ve pürin monofosfatın epidermis ve eritrositlerde azaldığını ve bunların sonuç ürünleri ksantin, hipoksantin, ürik asit birikimi ile ADA ve pürin nükleozid fosforilazın epidermiste arttığını saptamışlardır.

Bu çalışmada, psoriazisli hastalarda T lenfosit aktivasyonunun spesifik olmayan bir göstergesi olarak kabul edilen ADA'nın hastalığın aktivasyonu ve tedavi yanıtını izlemede kullanılabilir bir gösterge olabileceğini düşündük. Bu amaçla plazma ADA düzeyinin yanı sıra hastaların lezyonlu derilerinde de ADA seviyeleri ölçüldü. Doku ADA düzeyleri pek çok hastalıkta yükselebilen plazma ADA aktivitesine göre daha özgül ve duyarlı bir yöntem olarak düşünüldü. Diğer

çalışmalarla benzer şekilde bu çalışmada da tedavi öncesi plazma ADA düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0.0001$, 23.33). Psoriazisli hastalarda plazma ADA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olması etiopatogenezde öne sürülen T lenfosit aktivasyonunu desteklemektedir. Lezyonlu derilerden yapılan ölçümlerde hastaların tedavi öncesi doku ADA düzeyleri kontrol grubundan yüksekti. Ayrıca tedavi öncesi ile kontrol arasındaki doku ADA düzeyleri plazma ADA düzeylerinden daha yüksek olarak saptandı. Bu fark psoriazisli hastalarda doku ADA düzeylerinin daha duyarlı bir gösterge olduğunu düşündürmektedir. Diğer çalışmalarda psoriaziste doku ADA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (19,22), ancak plazma ve doku ADA düzeylerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Psoriaziste T lenfositler üzerinden etkili olan pek çok tedavi yöntemi vardır. Bükülmez ve ark. psoriaziste, siklosporin ve PUVA tedavilerinin serum ADA düzeylerine etkisini araştırmışlardır. Beş hastaya siklosporin, beş hastaya PUVA tedavisi uygulanmış ve tedavilerle serum ADA seviyelerinde anlamlı düşüş bildirilmiştir (33). Ancak tedavi verilen hasta sayısının az olması nedeniyle tedavi grupları arasında ve hastaların tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında serum ADA düzeyleri açısından istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Köse ve ark. da psoriazisli hastalara verilen propiltiourasil tedavi sonrası plazma ve doku aktivitesi düşerken eritrositlerde ADA aktivitesinin arttığını saptamışlardır (23). Yıldırım ve ark. (25) siklosporin, etanersept ve PUVA tedavilerinin serum ADA düzeylerine etkisini araştırmışlardır. Tedaviler sonrası serum ADA düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlar ve ADA'nın psoriazisin aktivitesinin belirlenmesinde ve takibinde kullanışlı bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmada PUVA grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları dar bant UVB grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti. PUVA tedavisinin daha şiddetli hastalığı olanlarda tercih edilmesi tedavi öncesi PASI skorları arasındaki farkı açıklamaktadır. Her iki grupta da etkin tedaviler sonrasında PASI skorlarının anlamlı oranlarda azaldığı gösterildi.

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri dikkate alınmaksızın plazma ve doku ADA düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri kontrol grubu düzeylerine geriledi. Bu sonuç uygulanan ve klinik olarak başarılı olan tedavi yöntemlerinin ADA düzeylerinde de düşme sağladığını göstermektedir. Bu bulgu ADA düzeylerinin psoriazisli hastaların tedaviye yanıtının izlenmesinde güvenilir bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

PUVA ve dar bant UVB gruplarında tedavi sonrasında plazma ve doku ADA düzeylerinin kontrol grubu seviyelerine gerilediği gösterildi. Sistemik olarak hem dolaşımdaki lenfositleri hem de lokal olarak psoriatik plaklardaki lenfosit infiltrasyonunu

azalttığı bilinen PUVA ve dar bant UVB tedavileriyle ADA değerlerinin azalması ADA'nın T lenfositlerinin aktivasyonunu duyarlı bir şekilde yansıttığını göstermektedir.

Bu çalışmanın bir diğer amacı psoriazisli hastalara uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin ADA düzeylerine olan etkisini saptamaktır. Bu amaçla iki tedavi yöntemi birbiriyle karşılaştırıldı. Grupların tedavi öncesi plazma ve doku ADA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgu grupların ADA düzeyleri açısından homojen olarak dağıldığını göstermektedir. Tedavi sonrasında da plazma ve doku ADA düzeyleri arasında fark saptanmadı ve bu sonuç iki yöntemin tedavi etkinliğinin birbirine benzer olduğunu düşündürdü.

PASI skorları hastalığın o andaki durumunu belirlemede kullanılır ve remisyon süresini göstermez. PASI skorları ile ADA düzeyleri arasında hem bu çalışmada hem de literatürdeki diğer çalışmalarda korelasyon gösterilememiştir (25,33). PUVA grubundaki hastaların tedavi öncesi PASI skorları dar bant grubuna göre anlamlı oranlarda yüksek olmasına rağmen her iki tedavi grubunun tedavi öncesi ADA düzeyleri benzerdi. Bunun nedeni PASI skorlama sisteminin hastalığın aktivitesini objektif olarak yansıtamaması ve farklı yorumlara açık bir metot olması ile açıklanabilir (23,9).

Çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların yaşları ve hastalık süreleriyle ADA düzeyleri arasında ilişkiyi değerlendirildi, ancak bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuç psoriazisli hastalardaki ADA düzeylerinin hastaların yaşlarından ve sürelerinden etkilenmediğini göstermektedir.

Sonuçlar

Sonuç olarak, psoriazisli hastaların plazma ve doku ADA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. Bu veri psoriazis aktivitesinin belirlenmesinde ADA'nın bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca psoriazis patogenezinde öne sürülen T lenfositlerin aktivasyonuna ilişkin teorileri desteklemektedir. PUVA veya dar bant UVB tedavileri sonrası plazma ve doku ADA düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmesi ADA'nın psoriazis tedavisinin takibinde de kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın psoriazis patogenezinde ileri sürülen immün mekanizmaları desteklediğini ve aynı zamanda hastalığın takibinde yararlanılabilecek bir laboratuvar parametresini ortaya koyduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. 6th edition. New York, McGraw-Hill, 2003;495-521.
2. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Psoriasis. Dermatology. 6th edition. Verlag-Stuttgart, Georg Thieme, 2006;262-74.
3. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. Cell Mol Immunol 2012;9:302-9.

4. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;3:11-21.
5. Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, Hession MT, Armstrong AW. Combination treatments for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol 2012;148:511-22.
6. Bandow GD, Koo JY: Narrow-band ultraviolet B radiation. a review of the current literature. Int J Dermatol 2004;43:555-61.
7. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicic I, Bradic L. Coll Antropol. The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. Coll Antropol 2011;2:147-51.
8. Harari M, Shani J, Hristakeva E, et al. Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Area and Severity Score (PASS) and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) before and after climatotherapy at the Dead-Sea. Int J Dermatol 2000;39:913-8.
9. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. Eur Acad Dermatol Venereol 2010;2:10-6.
10. Nigam PK, Srivastava P, Patra PK. Serum adenosine deaminase levels in reactional and non-reactional leprosy. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;71:20-2.
11. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, et al. Serum adenosine deaminase; Isoenzymes and diagnostic application. Clin Chem 1992;38:1322-6.
12. Koizumi H, Tomizawa K, Tanaka H, et al. Clinical significance of serum adenosine deaminase activity in patients with mycosis fungoides. J Dermatol 1993;20:394-9.
13. Pfrogner N. Adenosine deaminase from calf spleen. II. Chemical and enzymological properties. Arc Biochem Biophys 1967;119:147-54.
14. Pérez-Aguilar MC, Goncalves L, Ibarra A, et al. Adenosine deaminase as costimulatory molecule and marker of cellular immunity. Invest Clin 2010;51:561-71.
15. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung 2009;187:263-70.
16. Krenke R, Korczyński P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Curr Opin Pulm Med 2010;16:367-75.
17. Koizumi H, Iizuka H, Aoyagi T, Miura Y. Characterization of adenosine deaminase from normal human epidermis and squamous cell carcinoma of the skin. J Invest Dermatol 1985;84:199-202.
18. Koizumi H, Ohkawara A. Adenosine deaminase activity in sera of patients with psoriasis, mycosis fungoides and adult T cell leukemia. Acta Derm Venereol 1992;72:410-2.
19. Koizumi H, Iizuka H, Aoyagi T, et al. Adenosine deaminase in human epidermis from healthy and psoriatic subjects. Arch Dermatol Res 1983;275:310-4.
20. Taysi S, Polat MF, Sari RA, et al. Serum adenosine deaminase and cytidine deaminase activities in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Chem Lab Med 2002;40:493-5.
21. Storch H, Krüger W, Rotzsch W. Adenosine deaminase activity in plasma nad blood cells of patients with haematological and autoimmune diseases. Acta Haemat 1981;65:183-8.
22. Tikhonov IuV, Markusheva LI, Toguzov RT. Metabolism of purine compounds in psoriasis. Klin Lab Diagn 1998;3:3-6.

23. Kose K, Utas S, Yazıcı C, et al. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;144:1121-6.
24. Hashemi M, Mehrabifar H, Daliri M, et al. Adenosine deaminase activity, trypsin inhibitory capacity and total antioxidant capacity in psoriasis. *JEADV* 2010;24:329-34.
25. Yildirim FE, Karaduman A, Pinar A, et al. CD26dipeptidyl-peptidase IV and adenoine deaminase serum levels in psoriatic patients treated with cylosporine, etanercept, and psoralen plus ultraviolet A phototherapy. *Int J Dermatol* 2011;50:948-55.
26. Erbagci Z, Erbagci AB, Koyluoglu O, et al. Serum adenosine deaminase activity in monitoring disease activity and response to therapy in severe psoriasis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2006;49:101-4.
27. Giusti G. Adenosine deaminase. Methods of enzymatic anaysis. New York, Academic Press Inc, 1974;1092-99.
28. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:3-9.
29. Guilhou IC, Meynadier J, Cloth J, et al. Immunological aspects of psoriasis. II. Dissociated impairment of thymus dependent lymphocytes. *Br J Dermatol* 1976;95:295-301.
30. Regana MS, Catusus M, Creus L, et al. Serum neopterin as an objective marker of psoriatic disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000;80:185-7.
31. Hitoglou-Hatzi S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, et al. Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Exp Med* 2005;5:60-5.
32. Terao I, Hagiwara T, Horie T. Serum and urinary neopterin levels in sarcoidosis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31:1-6.
33. Bukulmez G, Akan T, Ciliv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis a prospective case control study. *Eur J Dermatol* 2000;10:274-6.