

DERLEMELER

Epidermal Lipidlerin Fizyolojik Özellikleri

Ayşegül ALP*

•Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Epidermiste lipidler granüler tabakanın üst kısmına yakın canlı hücreler içinde sentezlenir. Epidemial farklılaşma devam ettikçe sentezlenen ve salınan lipidler kornifiye hücreler arasında lameller halinde yerleşir. Bu çift tabakalı lipid yapısı fosfolipid yapısındaki membranlara benzemekle beraber fosfolipid içermez. Bu yapının asıl komponentleri seramidler, serbest yağ asitleri, kolesterol ve kolesterol esterleridir. Stratum korneum lipidi epidermiste su kaybına karşı bariyer görevi görür. Ek olarak epidermal çoğalma, hücreler arası tutunma ve deskuamasyon üzerinde de düzenleyici rolleri vardır.

Derinin yüzeysel lipidlerine yönelik çalışmalar 19. yüzyıla kadar uzanır. Liebrich 1890'da, epidermal tabakaların düzenli bir yapıda olmasının ancak düzenli bir lipid bileşimi ile mümkün olabileceğini vurgulamıştır (1).

Epidermal Hücre Farklılaşması Sırasında Lipidlerin Davranışı

Fosfolipidler canlı epidermiste çok miktarda bulunurlarken stratum korneumda çok azdır veya yoktur. Bunun tersine seramid, kolesterol, yağ asidi, epitelin bazalinden dış kornifiye tabakaya doğru artma gösterirler. Epidermal farklılaşma sırasındaki lipid komponenti değişiklikleri yeni lipid sentezi veya önceden sentezlenen lipidlerin değişime uğraması nedeni ile olur.

Farklılaşma sürecinde yağ asitleri önce fosfolipidlerle birleşir, daha sonra glukoseramidlere ve seramide transfer olur. Lipid komponentindeki bu değişiklikler ile beraber lipid hacminin fiziksel lokalizasyonu da değişir. Bu değişikliklerin en belirginini, farklılaşmanın granüler hücre fazında lipidlerin lameller granüllerde birikmesi ve granüler hücrelerin keratinositlere dönüşümünden önce lameller granül içeriklerinin inferselülere aralığa çıkmasıdır (2).

Geliş Tarihi: 28.4.1995

Yazışma Adresi: Dr.Ayşegül ALP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

Epiderminin Canlı Tabakalarındaki Lipidler

Epiderminin basal hücreleri lipidi membran komponenti olarak kullanır. Hücresel membranlar eşit kütlede protein ve lipidden oluşur. Buradaki lipidlerin amfipatik özellikleri vardır. Yani bir yanları polar diğer yanları nonpolarlardır. Bu yapısal özellik lipidlerin biyomoleküler yaprakçıklar halinde birleşmesini sağlar. Proteinler çift tabakalı lipid yapısı içinde değişik derecelerde gömülü olarak bulunurlar (3).

Bitki ve hayvan hücre zarındaki lipidler detaylı yapıda farklılık gösterirler. Her zar yaklaşık yüz kadar değişik lipid türü içerir. Bu lipid ve proteinler bırayaya gelerek bir bariyer oluşturur ve iyon, organik molekül ve çeşitli sinyallerin iletimi bu yolla sağlanır. Su molekülleri biyolojik membranlardan serbestçe geçebilir (3).

Büyüme bölgesindeki keratinositler lipid içeriği yönünden kayda değer değildir. Bununla beraber keratinositler de diğer hücrelerde olduğu gibi fonksiyonel olarak değişik intrasellüler lipidler içerir. Örneğin endoplasmik retikulum fosfolipidlerden zengin, kolesterolden fakir; plazma membranı kolesterol ve glukosfingolipidlerden zengindir. Lipid komponentindeki seçici intrasellüler değişikliklerin hangi mekanizmalar ile sağlandığı henüz anlaşılmaş değildir (3).

Farklılaşma ilerledikçe stratum spinozum ve stratum granulozum hücrelerinde küçük ovoid organeller olan lameller granulier sentezlenmeye başlar (1). Canlı epidermal tabakanın majör fonksiyonu lameller granül sentezidir. Bu granüllerin gerçek orijinleri belli değildir (3). İlk olarak Seiby tarafından farkedilen ve daha sonra Orland tarafından tanımlanan bu granulier aynı zamanda keratinozom, sementozom, membran kaplayan granül, Orland cisimcikleri olarak da adlandırılırlar. Bu lipidden zengin küçük organeller 0.1x0.1-0.5 çaplı yuvarlak veya oval yapıdadırlar. Her bir granül tek bir membran ile çevrilidir ve düzleşmiş lipid veziküllerinden oluşan internal multilameller diziler içerirler. Yapılan çalışmalarda bu granüllerin fosfogliserid, sfingomiyelin, glukoseramid, seramid, yağ asidi, sterol, sterol esterleri içerdiği saptanmıştır. Bu yapısı organellerin

indeki disk oluşumunu sağlar. Ayrıca bu granüller bir takım hidrolitik enzimler de içerir. Bunlar fosfataz, sfingomiyelinaz ve çeşitli glukosidazlardır (2). Bu hidrolitik enzimler lipid kompozisyonunu değiştirerek membran füzyon ve uzamasını kolaylaştırır (1). Farklılaşma sürecinde keratinositler korneositlere dönüşmeye yaklaşırken lameller granüller içinde hidrolitik enzimler aracılığı ile fosfolipid, yağ asidi ve trigliseride yıkılırken, glukosfingolipidler seramidlere dönüşür. Bununla beraber enzimatik olayların zamanlaması, lokalizasyonu ve kontrolü tam olarak bilinmemektedir (1,4).

Stratum Korneum Lipidleri

En üst granüler hücrede lameller granüler hücrenin dış yüzeyine yönelmişlerdir. Her granülü sınırlayan membran hücrenin plazma membranı ile birleşir ve granüler içeriği ekzositoza uğrar (1-3). Bu materyal sfingolipid ve kolesterol zenginliği bakımından plazma membranına benzer. Ancak tipik plazma membran lipidlerindeki farklı yönler içerir. Bunlar glikozu seramidlerin ve fosfolipidlerin hidroliz ürünleri olan seramid ve yağ asidi oranlarındaki artıştır. Bu yapısal değişiklikler salgılanan materyalin korneositler arasındaki devamlı lipid lamellalarını oluşturacak füzyonu sağlamaya yönelik olabilir (3). Başlangıçta bu açığa çıkan lameller granül içerikleri disk şeklinde kısa demetler halinde kalır ve üst granüler hücreler arasında görülebilir. Kornifikasyon ilerledikçe bu demetler sıralanır ve sırt sırta birleşirler. Sonuçta çok sayıda geniş çift tabakalı lipid yapılar meydana gelir. Bunlara lipid lamellaları denir. İntersellüler lamellaların stratum korneum kalınlığı boyunca, hatta deskuamasyon materyalinde bile bulunabileceği gösterilmiştir (2).

Lameller granül atılımından sonra plazma membranının iç kısmı bir tabaka şeklinde depolanan proteinler nedeni ile kalınlaşır. Hidroksillenmiş birçok yağ asidi içeren seramidler bu polimerize protein tabakasının dış yüzeyine kovalent olarak bağlanır. Böylece kalın bir izomerize protein tabakasından oluşan bir zar ve etrafında tek tabaka lipid yapı ile beraber plazma membranının yerini alır (1,2).

intersellüler lamellalar; multilameller yapının oluşturulmasından, su tutulumundan ve su geçirgenliğine karşı bir bariyer oluşumundan sorumludur. Sıvı ortamdaki bu intersellüler lameller yapıyı Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları sağlar (1).

Yapısal çalışmalarda stratum korneumdaki bu ekstraselülüler lipidlerin genellikle membrandaki gibi tipik çift tabaka şeklinde olmadıkları gösterilmiştir. Daha çok görülen şekil, çift tabakalı lipid yapılarıdaki seramidin bir hidroksikarbon zinciri bu çift tabakalı yapı içindeyken diğer zincirin komşu tek tabakalı yapı içinde olmasıdır. Birçok durumda devamlı intersellüler lamellaların lipid kısmı birkaç değişken tek ve çift tabaka lipid yapılarından oluşur ve bu da suya ve polar maddelere karşı tamamen geçirimsiz bir bariyer oluşturur. Diğer biyolojik

sistemlerde bu tür analog yapılar araştırılmış ancak alışılmadık dışındaki bu lipid paketleme ve düzenleme şekli başka bir memeli dokuda rastlanmamıştır (2,3).

Bu bariyer primer olarak vücudu kontrolsüz su kaybına karşı korur ve çevredeki su ve maddelerin vücuda girmesini önler. Günümüzde bu geçirgenliğin hidrofilik ve hidrofobik kanallar ile olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmayı açıklamaya yönelik en son geliştirilen model "Deri bariyerinin alan mozayik modeli"dir. Bu modelde lipid kitleleri kristal/jel alanlar içinde ayrılmışlardır. Aradaki sınırlarda "nodüler kenar" yapısı vardır. Bu düzenleme etkili bir su geçirmeyen bariyer sağlar. Ayrıca deriye uygulanan streslere karşı da mekanik bir koruma sağlar (5).

Lavrijsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lameller granüllerin içeriğini intersellüler aralığa boşaltması ve bundan sonra gelişen evreler yapısal olarak elektron mikroskopisi ile incelenmiştir. Granüler hücrelerdeki lameller granüllerin intersellüler aralığa doğru bir kese şeklinde invajinasyonu gözlenmiştir. Bu özel ortamda lameller granülün lipidleri tipik lamellaları oluşturmadan önce geniş yaprakçıklar halinde gözlenmiştir. Ayrıca stratum korneumun yukarı tabakalarına çıktıkça intersellüler alana düşen lamella sayısında ve düzenlenmesinde artma olduğu saptanmıştır. Çalışmacılar intersellüler lipid yapılarındaki bu spesifik yapısal düzenlenmenin sağlam deride su geçirgenliğine karşı oluşturulan bariyer fonksiyonundan sorumlu olabileceğini vurgulamışlardır (6).

Stratum Korneum Lipidlerinin Bölgesel Dağılımı

Yapılan çalışmalarda bölgesel olarak stratum korneumun kalınlığında ve geçirgenliğinde farklılık olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu stratum korneum kalınlığının ve hücre sayısının bariyer fonksiyonu ile ilişkisi kurulamamıştır. Bunun aksine lipid ağırlığı ile suya geçirgenlik arasında ters bir orantı bulunmuştur (1). Bu lipid ağırlığının yanısıra lipid türleri de geçirgenlik üzerinde etkilidir. Nötral lipidlerin sfingolipidlere oranı o deri alanının bilinen geçirgenliği ile doğru orantılıdır. Sonuçta nötral lipid oranının artması veya sfingolipid oranının azalması daha iyi bariyer fonksiyonu sağlar (5).

Çeşitli deri bölgelerindeki stratum korneum lipid profilinde belirgin bölgesel farklılıklar vardır. Bugün için bunun önemi bilinmemektedir (1).

Epidermal Lipidlerin Yapıları

Total lipidler memeli epidermisinin kuru ağırlığının %10-14'ünü, stratum korneumun kuru ağırlığının %8-10'unu oluşturur. Günlük lipid sentezi stratum korneumdan kaybolan miktarı karşılayacak kadardır. Bunun da günlük 40-80 mg olduğu tespit edilmiştir (%8x0.5-1-40-80 mg lipid/gün) (1).

Epiderminin değişik katlarında farklı oranlarda görülen lipidlerin bu oransal farklılıkları stratum korneu-



Şekil 1. Epidermal lipidlerden fosfolipid (FL), kolesterol sülfat (KS), glukosfingolipid (GSL), seramid (S), kolesterol (K), yağ asiti (YA), trigliserid (TG) ve kolesterol esterlerinin (KE) epidermal katlara göre dağılımı.

mun fizyolojik etkileri yönünden büyük önem taşır. Epidermal lipidlerin epidermal katlara göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Fosfolipidler

Hücrel membranların çift tabakalı yapılarının devamlılığı için gerekli olan fosfolipidler stratum korneumda yok denecek kadar az bulunurken, spinal ve bazal tabakalarda çok yüksek oranlarda bulunur.

Epidermin canlı tabakalarındaki fosfolipidler, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilinositol, sfingomiyelin ve lösitindir (1,2). Yalnızca fosfatidiletanolamin ile fosfatidilserin stratum korneumda bulunur. Stratum korneumun en dış tabakalarında bunlar da kaybolur. Alışılmamış bir fosfolipid olan n-açıl fosfatidil etanolamidin önceleri majör bir epidermis lipidi olduğu düşünülmüş ancak sonraları bunun epidermis ve diğer bazı dokularda doku hasarına bir cevap olarak oluşan bir artefakt olduğu gösterilmiştir (2).

Fosfolipid profilindeki bu değişiklikler epidermal farklılaşma sırasında olan değişik fonksiyonel durumları yansıtabilir. Fosfolipidler, özellikle fosfatidilinositol araşidonik asit kaynağıdır. Bu da eikonasoidlerin kontrolünde rol oynar. Trigliserid ve fosfolipid metabolizması fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin ile ilişkilidir ve lipid depo ve kullanımı üzerinde etkileri vardır. Fosfolipid deriveleri olan yağ asitleri sfingolipid oluşumunda da rol oynar. **Acil** transferaz ve lipaz aktiviteleri seçici olarak fosfolipidlerden oluşan yağ asitlerini hedefleyebilir ve bu yağ asitlerini kompleks lipidlere transfer edebilir (2).

Sonuç olarak hücrel çoğalma hücre yüzeyinden nükleusa mesaj aktarmayı gerektirir. Bu aktivite için gerekli olan birçok elektriksel sinyaller fosfolipidler üzerinden iletilirler. Elektriksel sinyal hücre reseptörüne ulaştıktan sonra hücre membranındaki fosfatidil inositol 4-5 bifosfat, inositol 1-4-5 trifosfata ve diaçilgliserole dönüşmektedir. Bu maddeler de hücre büyüme ve farklılaşmasında ikinci haberci görevini görmektedir (2).

Steroller ve Sterol Deriveleri

Steroller stratum korneumun majör bir lipid komponentidir. Memeli derisinde sterol sentezi total vücut

sterolünün %30'unu oluşturur. Bunun %80'i dermişte, %20'si stratum bazale ve spinozumda olur. İnsan epidermisinde sterolün çoğu kolesterol şeklindedir ve total stratum korneum lipidlerinin %14-35'ini oluşturur. Bazal ve spinoz tabakalar ağırlık başına vücuttaki sterol sentezinin en aktif olduğu yerlerdir (1,2).

Sterollerin biyosentezinde kontrol basamağını 30H-3 metil gulutril koenzim A (HMG-CoA) oluşturur. Diğer dokulardakinin tersine bu sterologenesi lipoproteinlerle ilişkili değildir. HMG-CoA aktivitesi invitro eksojen kolestrol sülfat ile, invivo epidermin bariyer gereksinimi ile kontrol edilir (1,2).

Deriden oluşan su kaybı ve deskuamasyona karşı epidermin devamlılığı için kolesterol ve kolesterol sülfata gereksinim vardır. Epidermal kolesterol biyosentezi stratum korneumun bariyer ihtiyaçlarına bağlıdır. Kişinin bariyer gereksinimi, su kaybı ve epidermal sterol metabolizması arasında dinamik bir ilişki vardır. Bariyerde oluşan bir harabiyetten sonra kolesterol sentezi de novo olarak başlar ve 24-48 saat içinde bariyer fonksiyonu normale döner (1).

Kolesterolün küçük bir kısmı sülfotransferaz ile sülfatlanır ve kolesterol sülfat oluşur. Bu madde stratum korneumun birkaç polar lipidinden biridir ve yapısal olarak amfipatiktir. Bu nedenle lipid bariyer yapısında önemli rol oynar. Kolesterol sülfat en fazla stratum granulozumda (%5), en az stratum korneumda (%15) bulunur. Stratum korneum deskuamasyona doğru farklılaşırken kolesterol sülfat miktarı dört kat azalır (1).

Epidermal farklılaşmanın son basamaklarında, fosfolipidlerin parçalanması ile oluşan yağ asitlerinin bir kısmı kolesterol esterlerinin üretiminde kullanılır. Bu esterifikasyon sürecinin epidermal farklılaşmanın bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (2).

Steroller ayrıca D vitamini sentezi için öncü maddelerdir.

Sifingolipidler

VVertz ve Long insan ve domuz epidermisinden 7 seramid ve glikozid serisi elde etmişlerdir. Seramidler majör bir polar lipid grubudur. Stratum korneumun ekstraselüler membran yapısının esas komponentidir (1).

Glukosifingolipidler daha çok canlı epidermiste, lameller granüllerde bulunurlar. Glukolipid serilerinin büyük kısmı glukozil seramid A, diğer adıyla acil glukozil seramidlerdir. Bunlar total glukolipidlerin %50'sini oluşturur. Sfingozin bazına amid köprüsü ile bağlı co hidroksiasit yapısının hidroksi terminaline glukoz, co hidroksi grubuna linoleik asit bağlanmış durumdadır (2).

Acil glukozil seramidlerin 2/3'ü, lameller granüller içeriklerini ekzositoz ile interselüler aralığa boşaltırken, hidroksiseramidlere dönüşmekte ve kornifiye hücre zarına kovalent olarak bağlanmaktadır. Bağlanmış hidroksiseramidler stratum korneumun kuru ağırlığının %2'sini oluştururlar. Bu miktar da keratinositlerin dış yüzeyleri-

ni kaplamak için yeterlidir. Hidrosillenmeyen acil glikozit seramidler ise deglukolizasyona uğrayarak acil seramidi, diğer adıyla seramid 1'i oluşturur. Bu madde total seramidlerin %8'ini oluşturur (2).

Sonuç olarak epidermal farklılaşma sürecinde glukosfingolipidler deglukolizasyona uğrayarak seramidleri oluşturur. Seramidler ise stratum korneumun majör lipidleridir. Glukoseramidlerin seramidlere dönüşmesi optimum bariyer fonksiyonu için çok önemli bir basamaktır (7). Normal şartlarda stratum korneumda glukosfingolipid görülmez ancak kornifikasyon hastalıklarında bu glukolipidler stratum korneumda saptanabilir (1,2).

Trigliseridler

Epidermal lipidlerin minör komponentidir. Özellikle bazal ve spinöz hücrelerde bulunur. Linoleik asik ve bazı yağ asitlerinin fosfolipidlerden O acil sfingolipidlere transferinde aracı görev yapabilirler (2),

Yağ Asitleri

Stratum korneumun majör komponentlerindedir. Daha çok sature formda ve 14-28 karbon uzunluğunda bulunurlar (2).

Epidermal farklılaşma ile birlikte modülasyon gösteren fosfolipidler 12-24 karbonlu yağ asidlerine parçalanır. Bu uzun zincirli yağ asidlerinin oluşum nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bir görüşe göre kısa zincirli yağ asitleri enerji için kullanıldıklarından ortamda uzun zincirli yağ asitleri saptanmaktadır. Diğer bir olasılık da bu yağ asitlerinin uzunluğu ve desaturasyonunda da bariyer fonksiyonu için özel olarak gerekli olduğudur (2).

Stratum korneumdaki bu yağ asidi artışının nedeni ve orijini tam olarak bilinmemekte ancak bu yağ asitlerinin artışı fosfolipid ve acil glikozu seramidlerin hidrolizi ile açıklayabilmektedir (1).

Esansiyel Yağ Asitleri

insan tarafından sentez edilmeyen yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri adı verilir. Bir yağ asidine esansiyel diyebilmek için, diyetle bağlı olarak gelişen eksiklik belirtilerinin, diyetle bu yağ asidi eklendiğinde ortadan kaldırılması gerekir (8).

Esansiyel yağ asitleri epidermiste intersellüler membranda lameller yapıların devamlılığı için önemlidir. Eksikliğinde deriden olan su kaybı artar. Linoleik asidin epidermal kalınlığının oluşturulmasında ve su kaybına karşı oluşturulan bariyerin sağlanmasında rolü olduğu gösterilmiştir (1).

Linoleik asit insan derisinde araşidonik aside çevrilemez. Araşidonik asidin de sirkülasyondan sağlanması gerekmektedir (2). Araşidonik asit siklooksijenaz yolu ile prostaglandinlere, lipooksijenaz yolu ile hidroksiaste dönüşür. Linoleik asit epidermiste bariyer fonksiyonundan sorumlu iken, araşidonik asit metabolitleri

epidermiste normal hücre bölünmesini ve farklılaşmasında rol oynar (1).

Esansiyel yağ asidi eksikliği deride artmış mitotik indeks ve pullanmaya yol açar. Epidermiste mikroskopik görünümünde akantozis, hipergranülozis, hiperkeratozis gözlenir. Epidermisteki fosfolipid ve acil glikozu seramidin linoleik asit yerine oleik asit içerdikleri saptanmıştır. Linoleik asidin diyetle veya topik olarak verilmesi bozuk bariyer fonksiyonunu düzeltir. Buna karşın araşidonik asit ve prostaglandinlerin topik uygulanması epidermal deviri düzeltir ancak bariyer fonksiyonunu düzeltmez (1).

Kontaminantlar

Lipid analizi için epidermis kaynağı olarak eksizye deri parçalarının kullanıldığı birçok çalışmada yüksek trigliserid oranları saptanmıştır. Bunun nedeni subkutan yağ ile olan kontaminasyondur (2).

Ayrıca insan epidermis örneklerinin birçoğu sebum ile kontaminedir. Bu durum skualen ve wax esterlerinin tespit edilmesi ile tanınabilir. Bunlar sebace ürünlerdir ve epidermiste sentezlenmezler (2).

Alkanlar (sature hidrokarbonlar) erişkin epidermal lipidlerin total ağırlığının %1-2'sini oluştururlar. Alkanlar 19-35 karbonlu, yapılarında eşit oranda tek ve çift zincir içeren hidrokarbonlardır. 1989'da Bertz yüzeysel alkanların eksojen orijinli olabileceğini düşünmüş ve sebum sekresyonu düşük kişilerde özellikle çocuklarda dikkat çekici olduğunu vurgulamıştır. Diğer yandan alkanlar normal derideki canlı epidermiste de belirgin miktarda bulunurlar. Ayrıca konjenital iktiyoziform eritrodermada da nükleuslu epidermal hücrelerde önemli ölçüde biriktiği bilinmektedir. Sonuç olarak alkanların eksojen ya da endojen kaynaklı mı olduğu, eğer endojen kaynaklı ise sentezinin nerede ve nasıl olduğu bugün için bilinmeyen noktalardır (1,2).

Epidermal Lipidlerin Fonksiyonel Roller

Bariyer fonksiyonu

1950'lere kadar epidermal bariyerin stratum korneumun altında canlı epidermiste olduğu düşünülüyordu. 1953'de Blank ilk kez epidermisteki su kaybına karşı gelişen bariyerin stratum korneumda olduğunu göstermiştir (1).

Stratum korneumun insan derisinde su kaybına karşı önemli bir bariyer oluşturduğu bilinmektedir. Bu benzersiz bariyer yapısı "tuğla ve harç" modeli ile özetlenebilir. Bu modeldeki tuğlalar, proteinden zengin keratinsitler; harç olarak ifade edilen yapı ise bu hücrelerin içine gömülü olduğu non polar lipidlerden zengin intersellüler matrikstir (9). Multilamellar tabakalar halinde intersellüler aralıkta bulunan bu lipidlerin! özel morfolojisi de bariyer fonksiyonu için önemlidir (1,2,4,9).

İnsan derisinde su kaybına karşı oluşan bu epidermal bariyerin bütünlüğü birçok faktöre bağlıdır. Üzerinde yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen bu konu günümüzde tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır.

Epidermal bariyer hasara uğradığında bariyeri onarmak için yağ asidi, sifingolipid ve kolesterol sentezi artar. Kolesterol ve sifingolipid sentezi enzimatik olarak kontrol edilir. Bunlar kolesterol için HMG CoA, sifingolipidler için serin palmitol transferazdır. Akut bariyer bozukluğunda her iki enzim de artar. Sonuç olarak hasara uğrayan bariyer 24 saat içinde onarılır (4). İlginç olarak bariyer onarımı yalnızca deri havayla temasta ise olur. Eğer su geçirgen bir membranla bu bölge kapatılırsa (örneğin Lutex okluzyonu) lipid sentezinde artma gözlenmez. Bu bulgular deriden olan su kaybının artmış lipid sentezini tetiklediğini göstermiştir (3,4).

İlginç olarak epidermal bariyeri hasara uğratan solventlerin (örneğin lovastatin) tekrarlayan uygulanması sonucu bariyer fonksiyonundaki azalma ile beraber aynı zamanla DNA sentezi artışı ve epidermal hiperplazi oluşur. Bu yüzden bariyer fonksiyonu ile epidermal DNA sentezi arasında spesifik bir ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak hem akut hem de kronik bariyer disfonksiyonlarının lipid sentezi ile beraber DNA sentezini de uyardığı gözlenmiştir. DNA sentezinin uyarılması ile epidermal hiperplazi oluşur. Muhtemelen bu hiperplazi bozulmuş epidermal bariyerin onarımına sekonder olarak oluşur. Bu çalışmalar bazı hiperproliferatif deri hastalıklarının (İktiyozis, Psoriasis, Atopik dermatit vb) patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilir (4).

Seramidlerini epidermal bariyer oluşumunda majör komponentler olduğu bilinmektedir. Epidermal farklılaşma sırasında üst tabakalara yaklaştıkça glukoseramidler seramidlere dönüşür. Walter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deneysel olarak p-glukoserebrosidaz enzimi İnhibe edilmiş ve sonuç olarak stratum korneumda artmış glukoseramide karşın seramid oranlarında değişim olmadığı gözlenmiş ve oluşan bu durumun bariyer fonksiyonunda ilerleyici ancak geri dönüşü olabilen bir azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Aynı deri bölgesi histokimyasal olarak incelendiğinde stratum korneumda PAS (+) zincirler saptanmıştır. Yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda epidermal lipid dağılım sisteminde bir toksisiteye veya değişikliğe rastlanmamış ancak stratum korneum boyunca intersellüler aralıklarda immatür membranlar saptanmıştır. Sonuç olarak glukoseramid hidrolizinin bariyer fonksiyonunda önemli bir basamak olduğu ve stratum korneumda artmış glukoseramidlerin anormal bariyer yapısına neden olabilecekleri vurgulanmıştır (7).

Atopik dermatitli hastalarda kuru deri bulunması epidermal bariyerde bozukluk olabileceğini düşündürmüştür. Ancak atopik dermatitli hastalarda bu bariyer bozukluğunun mekanizması henüz anlaşılammıştır. Atopik dermatitte deri yüzey lipidlerinde kantitatif

değişiklikler olabileceği ve bunun da kuru deriden sorumlu olabileceğini vurgulayan birçok rapor vardır. Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Stratum korneum lipid anormallikleri araştırılmak üzere 6 atopik dermatitli hasta kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak atopik dermatitli hastalarda kontrol grubuna oranla belirgin olarak azalmış seramid 1 ve mevcut seramid 1'de artmış oleik asit oranları saptanmıştır. Seramid 1 Stratum korneumda linoleik asit taşıyıcısı olarak görev görür ve linoleik asit bariyer fonksiyonu için önemli bir yapıdır. Sonuçta çalışmacılar atopik dermatitdeki bozuk bariyer fonksiyonunun seramid 1'deki miktar ve/veya yapısal bozukluğa bağlı olabileceğini vurgulamışlardır (10).

Esansiyel yağ asidi eksikliğinde de bariyer fonksiyon bozukluğu vardır. Bu durumda acil seramidaz, acil glukoseramidaz artmış olarak bulunur ancak acil glukolipidlerde linoleik asit yerine oleik asit vardır. Bu durumda deri suya daha geçirgen olur. Lameller granulier ve intersellüler lamellalar normal üretildiği halde azalmış bariyer fonksiyonu oleat zincirinin bilinen geçirgenlik artırıcı etkisine bağlı olabilir (1,2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda atopik dermatitli olguların plazma linoleik asit düzeylerinin normal, araşidonik asit ve y-linoleik asit düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak atopik dermatitte linoleik asit ve y-ünoleik asitten zengin çuha çiçeği yağının tedavide kullanımı planlanmıştır. Şimdiye kadar yapılan tek kontrollü çalışma Bamford'a ait olup yazar sonuç olarak bu preparatın plasebodan daha iyi sonuç vermediğini bildirmektedir. Burton oral çuha çiçeği kullanan hastaların ekzamalarının tam anlamı ile düzelme bile deride pürüzsüzlüğün sağlandığını belirtmekte ve 3 gr gibi yüksek dozların daha etkili olabileceğini savunmaktadır (8).

Birçok çalışmacı atopik kserozise model olabileceğini düşünerek, deneysel olarak oluşturulmuş pullanmış deri üzerinde epidermal bariyer fonksiyonunu araştırmıştır. Pullanmış deri, bariyer fonksiyon bozukluğu ile beraber Stratum korneumda azalmış su tutma kapasitesi ile karakterizedir. Epidermisteki serbest aminoasitlerin Stratum korneumun su tutma kapasitesindeki esas sorumlu olan yapılar olarak düşünüldüğünden yapılan bu çalışmalarda genellikle epidermis lipidleri ile beraber bu yapılar da incelenmiştir. Denda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş pullanmış deri ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak pullanmış deride kontrol grubuna oranla azalmış aminoasit miktarına karşın sifingolipid oranlarında bir değişiklik saptanmamıştır (11). Yine Denda ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş pullanmış deride sağlam deri ile kontrollü olarak intersellüler lipid alkil zinciri oranları araştırılmıştır. Sonuç olarak her iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalarda pullanmış derideki azalmış bariyer fonksiyonu ve azalmış su tutma kapasitesi-

nin intersellüler lipid yapı bozukluklarından ziyade kornifiye hücrelerdeki aminoasit ve/veya protein anormalliklerine bağlı olabileceği vurgulanmıştır (9). Yalnız burada değerlendirilmesi gereken bir nokta, çalışmalarda lipid değerlerinin yalnızca kantitatif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Bu kantitatif değerler her zaman intersellüler lipid fonksiyonlarını tam olarak yansıtmayabilir.

Tüm bu deneysel çalışmalarda epidermal lipidlerin sağlıklı olarak gösterilebilmesi için uygun uzaklaştırma metodları gereklidir. Klasik yöntem olarak uygulanan kloroform/metanol uygulamasının epidermal canlı hücrelerde ölüme yol açtığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada topikal aseton/dietilether uygulamasının diğer klasik yöntemle oranla daha uygun olduğu gözlenmiştir (12).

Paige ve arkadaşları herediter iktiyozisde stratum korneum seramidlerini araştırmıştır. Sonuç olarak büllöz iktiyoziform eritrodermada total seramidler (seramid 1-6) azalmış olarak bulunmuştur. Ancak büllöz iktiyoziform eritrodermada keratin 1-10 arasında anormallik olduğu için bu azalmış seramid değerlerinin sekonder oluşabileceği düşünülmüştür. Büllöz iktiyoziform eritrodermanın tüm klinik tiplerinde azalmış seramid düzeyi vardır ve retinoid tedavisi ile düzelmez. Lameller iktiyozisde seramid 1 azalmışken, sınırlı lameller iktiyozisde seramid 1 oranı artmıştır. Non büllöz iktiyoziform eritrodermada seramid oranları lameller iktiyozise göre daha yüksektir. Sjögren-Larsson Sendromunda ise hem seramid 1, hem de seramid 6 azalmıştır. İlginç bir bulgu olarak bu hastaların beyin dokularında azalmış glukozil seramidler gösterilmiştir. Bu seramidlerin nörokutanöz eksiklikleri bu nadir genodermatozda deri değişiklikleri ile nöral hasar arasında ilginç bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (13).

Psoriasisde azalmış fosfolipid turnoveri, artmış nötral lipid sentezi ve epidermisde lipid içeriğinde minör değişiklikler vardır. Bu bulguların daha çok epidermal devir süresinin değişkenliğine sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (14).

Deskuamasyon

Normal deskuamasyon gözle görülmez. Deskuamasyon ve korneositin bölünmesi ve maturasyon dengesini sağlayan sinyaller birbirini izleyen epidermal hücre tabakalarını üretmek için senkronize olur. Bu sinyallerin oluşum mekanizması ve lokalizasyonu henüz bilinmemektedir (1).

Kolesterol sülfat epidermal lipidlerin minör bir komponenti olduğu halde stratum korneumun deskuamasyonunda majör rol oynar. Kolesterol sülfat deskuamasyonla beraber hidrolize uğrar. Resesif x'e bağlı iktiyozisde kolesterol sülfatı hidrolize edecek enzim yoktur. Bu durumda kolesterol sülfat stratum korneumda birikir ve deskuamasyon olamaz. Kolesterol sülfatın intersellüler kolesterol sülfat-Ca⁺⁺ köprüleri kurarak hücre bağlarını arttırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle koleste-

rol sülfatın hidrolizi hücre ayrılması ve dökülmesi için gereklidir. Bir başka düşünceye göre kolesterol sülfat membran özelliklerini değiştirir böylece desmosomal proteinleri yıkan proteolitik enzimleri inhibe eder. Bu durumda kolesterol sülfatın hidrolizi, proteazın desmosomal proteinleri hidrolize etmesini sağlar ve deskuamasyon olur (2).

Konjenital iktiyoziform eritrodermada alkanlar stratum korneumda artmış miktarda bulunur. Bu alkanlar, zincir uzunlukları bakımından petrolüym hidrokarbonlarına benzer. Bu alkanların kaynağı ve hastalığıdaki birikme mekanizmaları bilinmemektedir. Ancak bu anormallik spesifik ve başka iktiyozislerde görülmez (2).

Büyüme ve Epidermal Farklılaşmanın Düzenlenmesi

Acil glukoseramid ve açıl seramidlerin sentezindeki linoleik asit ihtiyacının yanısıra linoleik asit ayrıca epidermal lipooksijenaz ile 13 hidroksi okta dekadinoikaside dönüştürülür. Bu lipooksijenaz metabolitinin epidermal farklılaşmada önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Birçok dokunun aksine epidermis linoleik asidi araşidonik aside çeviremez, ancak tersini yapabilir. Sonuçta çeşitli prostanooidlerin sentezi için gerekli araşidonik asit sirkülasyondan sağlanmaktadır. Epidermisdeki PGF₂ LTB₄ 12-15 hidroksi eikosatetranoikasitler bu substrattan üretilebilir. Bu metabolitlerin herbirinin epidermal büyüme ve farklılaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir (2).

Serbest sfingozin lipid kökenli bir bileşik olup epidermal büyüme ve farklılaşmada endojen bir modulator olduğu düşünülmektedir. Bu uzun zincirli baz, protein kinaz C'nin potent bir inhibitörüdür. Protein kinaz C epidermisin önemli bir kontrol enzimidir. Sfingozin bazları epidermiste çok miktarda sentezlenir. Total sfingozinin ancak %1'i serbest halde bulunur. Bununla beraber seramidleri hidrolize ederek sfingozin ortaya çıkaran epidermal bir enzim bulunmuştur. Sonuçta serbest sfingozin konsantrasyonu epidermiste diğer dokulara oranla maksimum konsantrasyondadır (1,2,15).

Stratum korneumun sfingozin konsantrasyonu canlı epidermisten daha fazladır. Bu konsantrasyon farkının terminal olarak farklılaşmış stratum korneum ile farklılaşan ve çoğalan hücre kompartmanları arasındaki ilişkiyi sağlayan bir kontrol mekanizmasının kanıtı olabileceği düşünülmektedir. Kornifiye ve canlı epitel hücre arasındaki sınırdaki sfingozin epidermal büyüme ve farklılaşma hızlarını düzenleyebilir, çünkü topikal sfingozinin hiperplazi dahil protein kinaz C aracıklı olayları önleyebileceği gözlenmiştir. Sfingozinin N metilasyonu sonrasında protein kinaz C'nin daha potent bir inhibitörü haline gelmesi halen tartışma konusudur (2).

Son zamanlarda sfingozinin epidermal büyüme reseptör kinazı stimule ettiği gösterilmiştir. Böylece sfingozinin in vitro olarak protein C'den bağımsız hücre çoğalması üzerine etkisi olduğu da gösterilmiştir (15).

Paige ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada herediter İktiyozisde stratum korneumdaki sfingozin miktarları araştırılmıştır. Sonuç olarak eritrodermik iktiyozislerde non eritrodermik gruba oranla azalmış sfingozin oranları saptanmıştır. Bu bulgu düşük sfingozin miktarı ile giden iktiyozislerde hiperproliferasyon gözlendiğini düşündürmüştür. Sonuç olarak azalmış sfingozin miktarı defektif epidermal kontrol mekanizmaları ile ilişkili görülmüştür. Bunun da eritrodermik iktiyozisdeki artmış inflamasyonu açıklayabildiği belirtilmiştir (15).

Keratinositlerin korneositlere dönüşümü programlı hücre ölümünün bir örneğidir. Bu olayın mekanizması çok iyi anlaşılmış değildir. HIV ile indüklenmiş kültürden elde edilen memeli hücrelerinin enfekte olmayan hücrelere göre 4 kat artmış serebrosid konsantrasyonu saptanmıştır. Lösemide gözlenen programlı hücre ölümü olayının da seramid aracılıklı olduğu düşünülmektedir. Son bilgiler ışığında farklılaşma arttıkça seramidlerin artması, kaçınılmaz yaşam kaybı ile seramidler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (3).

Sonuç olarak günümüzde epidermal lipidlerin yapıları ve fonksiyonları hakkında mevcut olan bilgiler bu lipidlerin fizyolojik etkileri ve oluşabilecek patolojileri hakkında detaylı yorumlara olanak vermemektedir. Ancak son yıllarda hızlanan ve özellikle derinin su kaybının artmış olduğu dermatolojik hastalıklar esas alınarak yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların gelecekte epiderminin yüzey lipidleri ile ilgili birçok bilinmeyen aydınlatacağı muhakkaktır.

KAYNAKLAR

- Schürer NY, Plewing G, Elias PM. Stratum corneum lipid function. *Dermatologica* 1991; 183:77-94.
- Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Lipids of the epidermis and the sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF ed. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 210-21.
- Thompson GA. Lipid modification during epidermal cell differentiation. *J Dermatol* 1993; 20:667-73.
- Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol* 1993; 128:473-82.
- Forslind B. A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74:1-6.
- Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1993; 128:1-9.
- Holleran WM, Takagi Y, Menon GK, Legier G, Feingold KR, Elias PM. Processing of epidermal glucosylceramide is required for optimal mammalian cutaneous permeability barrier function. *J Clin Invest* 1993; 91:1656-64.
- Onsun N, Tüzün Y. Esansiyel yağ asitleri ve eikosanodi sistem ve deri. *Dermatolojide gelişmeler kitabı*. İstanbul Tegnografik Matbaacılık 1991:75-86.
- Denda M, Koyama J, Namba R, Horii I. Stratum corneum lipid morphology and transepidermal water loss in normal skin and surfactant-induced scaly skin. *Arch Dermatol Res* 1994;286:41-6.
- Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991;283:219-23.
- Denda M, Hori J, Koyama J, Yoshida S, Nanba R, Takahashi M, Horii I, Yamamoto A. Stratum corneum sphingolipids and free amino acids in experimentally-induced scaly skin. *Arch Dermatol Res* 1992; 284:363-7.
- Lavrijsen APM, Higounenc IM, Weerheim A, Oestmann E, Tuinenburg EE, Boddé HE, Ponc M. Validation of an in vivo extraction method for human stratum corneum ceramides. *Arch Dermatol Res* 1994; 286:495-503.
- Paige DG, Morse-Fisher N, Harper JI. Quantification of stratum corneum ceramides and lipid envelope ceramides in the hereditary ichthyosis. *Br J Dermatol* 1994; 131:23-7.
- Freinkel RK. Lipids of the epidermis. In: Fitzpatrick TB, Elsen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF ed. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1987:191-4.
- Paige DG, Morse-Fisher N, Harper JI. The quantification of free sphingosine in the stratum corneum of patients with hereditary ichthyosis. *Br J Dermatol* 1993; 129:380-3.