

Allerjik Kontakt Dermatit ve Glutasyon S-Transferaz Gen Polimorfizmi İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUTATHIONE S-TRANSFERASES GENE POLYMORPHISM AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Kıymet BAZ*, Lülüfer TAMER**, Ayça CORDAN YAZICI*, Nurcan ARAS ATEŞ***, D.Deniz DEMİR SEREN****, Bahadır ERCAN*****, Uğur ATİK*****

* Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,

**** Arş.Gör.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

***** Arş.Gör.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

***** Prof.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, MERSİN

Özet

Amaç: Bir multifonksiyonel enzim ailesi olan glutasyon S-transferaz (GST), allerjenlerin ve metabolitlerinin faz II biyotransformasyonu ile inaktivasyonunda önemli bir role sahiptir. İnsan dokularında sentezlenen GST; alfa (A), mü (M), pi (P), teta (T), kappa (K) ve zeta (Z) olmak üzere başlıca beş sınıfta yer alır. Bu enzimlerin sentezinden sorumlu GST genleri arasında GSTM1 and GSTM3, GSTT1, GSTP1, and GSTZ1 genleri polimorfiktir. GST polimorfizminin bazı hastalıkların gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda, allerjik kontakt dermatit ile GSTM1, GSTT1, GSTP1 (GSTP1 Ile/Ile, GSTP1 Ile/Val, GSTP1 Val/Val) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Kırkbir allerjik kontakt dermatitli hasta ve 184 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda, periferik lenfositlerden elde edilen DNA örneklerinden "LightCycler real-time" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle GST genotiplerini belirledik. Hastalık ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi belirlemede binary lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Kontakt dermatitli hastalarda GSTM1 ve GSTT1 negatif genotip sıklığı, kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla OR=2.95, 95% CI: 1.40-6.20; OR=2.82, 95% CI: 1.34-5.90). GSTM1 pozitif, GSTT1 negatif ve GSTP1 Val/Val yanı sıra GSTM1, GSTT1 negatif ve GSTP1 Val/Val genotip kombinasyonları da kontakt dermatit gelişimi için artmış risk teşkil ediyordu (sırasıyla, OR 4.57, 95% CI 1.10-18.87; 95% CI: 1.30-33.94).

Sonuçlar: Bulgularımız GSTT1 negatif ve GSTM1 negatif genotiplerin allerjik kontakt dermatit gelişiminde rolü olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bulgularımızın ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Allerjik kontakt dermatit, Glutasyon S-transferaz gen polimorfizmi

T Klin Dermatoloji 2004, 14:25-30

Summary

Objective: Glutathione S-transferases (GST), a family of multifunctional enzymes, play a particular role in the deactivation process of allergens and their metabolites in biotransformation phase II. The mammalian soluble GST are divided into five main classes; alpha (A), mu (M), pi (P), theta (T), and zeta (Z). GST genes ensure synthesis of these enzymes. Among these, GSTM1 and GSTM3, GSTT1, GSTP1, and GSTZ1 genes are polymorphic. It has been reported that GST polymorphisms may be disease modifying. In the present study, we examined whether polymorphisms in the GSTM1, GSTT1 and GSTP1 (GSTP1 Ile/Ile, GSTP1 Ile/Val, GSTP1 Val/Val) genes are associated with allergic contact dermatitis.

Methods: 41 patients with allergic contact dermatitis and 184 healthy controls were enrolled in this study. In both patients and controls, DNA was extracted from the peripheral lymphocytes by high pure template preparation kit. The polymorphisms of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 were analyzed by real time PCR with LightCycler instrument. The association between GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms and contact dermatitis was modeled through multivariate logistic regression analysis.

Results: Contact dermatitis patients presented a higher prevalence of the GSTM1 and GSTT1 null genotype than the healthy individuals (OR=2.95, 95% CI: 1.40-6.20; OR=2.82, 95% CI: 1.34-5.90, respectively). The combined GSTM1 present, GSTT1 null and GSTP1 Val/Val and also the combined GSTM1, GSTT1 null and GSTP1 Val/Val genotypes were associated with an increased risk of developing allergic contact dermatitis (OR 4.57, 95% CI 1.10-18.87; 95% CI: 1.30-33.94, respectively).

Conclusions: Our results may suggest that GSTT1 and GSTM1 null genotypes play a role in the pathogenesis of allergic contact dermatitis. However, we believe that our findings need to be supported by further studies.

Key Words: Allergic contact dermatitis, Glutathione S-transferases gene polymorphism

T Klin J Dermatol 2004, 14:25-30

Glutasyon S-transferaz (GST) enzimleri faz II enzimleri olup, kemoterapötik ilaçlar, karsinogenler, çevre kirliliği etkenleri ve ksenobiyotikler ile glutasyon arasında konjugasyonu katalizleyen bir dimerik enzimler ailesidir. GST, reaktif oksijen radikallerinin ve sigara tütününde bulunan karsinogenlerin (monohalometanlar, etilenoksit, diklorometan ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar) detoksifikasyonunda, lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan 4-hidroksinonenal gibi ajanların metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Bunun dışında, GST substratları arasında parasetamol ve kemoterapötikler gibi farmakolojik ilaçlar da yer almaktadır. GST enzimleri yukarıda sayılan bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonunu sağlayarak suda çözünür bileşikler haline dönüştürür, dolayısıyla ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ve dokuların oksidatif zarardan korunmasında önemlidir (1-7).

İnsan dokularında sentezlenen GST izoenzimleri alfa (A), mü (M), pi (P), teta (T), kappa (K) ve zeta (Z) olmak üzere beş ana sınıfta yer alır (1,8-10). Bu izoenzim sınıflarında yer alan GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1 ve GSTZ1 fenotipinden sorumlu genler polimorfik olmaları nedeniyle moleküler epidemiyolojik çalışmaların özel ilgi alanına girmektedir (11). GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizminde, populasyonun % 15-50'sinde GSTT1 ve GSTM1 geni bulunmaz ve homozigot gen delesyonu bulunan bu bireylerde ilgili enzim sentezlenemez (12). GSTP1 üç genotip halinde bulunmakta olup bunlar GSTP1 Ile105Ile (Ile/Ile), GSTP1 Ile105Val (Ile/Val), GSTP1 Val105Val (Val/Val)'dir. GSTP1 Ile/Ile, bireylerde normal enzim fonksiyonu için bulunması gereken genotiptir. GSTP1 gen polimorfizminde 105. pozisyonundaki amino asitte isolösin yerine valin amino asidinin değişimi söz konusu olursa (GSTP1 Ile/Val veya GSTP1 Val/Val) GSTP1 enzim aktivitesi ve termostabilitesinde değişim olur (13).

Son yıllarda GST gen polimorfizmlerinin çeşitli hastalıklar için bir risk faktörü olup olmadığına ilişkin araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda özellikle GSTM1 ve GSTT1 homozigot negatif alellerinin çevresel toksik bileşiklere

(1,11,12,14-19) ve ksenobiyotiklerin allerjik etkisine duyarlılıkta artma (14) ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Glutasyonun deride en yoğun bulunan antioksidan molekül olduğu ve oksidatif strese karşı majör hücrel antioksidan görevini üstlendiği bilinmektedir (1-4,8,14). Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, GST gen polimorfizminin oksidatif stresle bağlantılı bazal hücreli kanser (1,11,17), UVB'ye bağlı deri hasarı (18), kutanöz malign melanoma (19) gibi bazı deri hastalıklarının ortaya çıkışında etkili olabileceği bildirilmiştir.

Allerjik kontakt dermatit veya kontakt hipersensitivite, haptent yapısındaki allerjenlerin deriye temasını takiben ortaya çıkan lokal inflamatuvar deri reaksiyonu ile karakterize, sık görülen, T lenfosit aracılı bir hastalıktır. GST enzimleri ise allerjenler ve metabolitlerinin endojen glutasyon ile konjugasyonunu katalize ederek, faz II biyotransformasyon ile inaktivasyonunda önemli bir role sahiptir (14). Bu çalışmada, allerjik kontakt dermatit ile GSTM1, GSTT1, GSTP1 (GSTP1 Ile/Ile, GSTP1 Ile/Val, GSTP1 Val/Val) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışma, Kasım 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, allerjik kontakt dermatit tanısı konan 41 hasta ve kontrol grubu olarak 184 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta grubunda allerjik kontakt dermatit tanısı temel olarak hastanın öyküsü ve mevcut klinik bulgulara dayanılarak kondu. Bununla birlikte tanıyı desteklemek amacı ile, mevcut bulguların daha da şiddetlenmesi olasılığı nedeniyle klinik bulguları şiddetli olan ve son bir haftadır yama testi sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir topik ya da sistemik tedavi alanlar dışında, testi kabul eden 20 olguya Avrupa Standart serisindeki 22 madde ile yama testi yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu oluşturulurken, hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı, kanser, astım, otoimmün hastalıklar gibi herhangi bir

sistemik hastalığı olanlar ile sigara ya da alkol bağımlılığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Kan örnekleri ve DNA izolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan steril silikonize 2 ml'lik EDTA'lı vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı ve alınan kan örnekleri kullanıma kadar +4°C'de saklandı. Alınan kan örneklerinden "High Pure PCR Template Preparation" kiti (Roche Diagnostics, Gmbh, Germany) ile DNA örnekleri elde edildi.

GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 Gen Polimorfizminin Saptanması

DNA örneklerinden GST genotiplenmeleri, "Light-Cycler real-time" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle (Roche Diagnostics, Gmbh, Mannheim, Germany) Ko ve arkadaşlarının (20) önerdikleri şekilde yapıldı. GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 için primer ve prob dizileri Tablo 1'de verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Hastalık ile gen polimorfizimleri arasındaki ilişkiyi belirlemede multivariete binary lojistik regresyon analizi (Windows SPSS 11.5 istatistik programı) kullanıldı.

Bulgular

Hasta grubunda yer alan 41 hastanın 27'si kadın, 14'ü erkek; kontrol grubunu oluşturan 184 bireyin 79'u kadın, 105'i erkek idi ($p=0.008$). Yaş ortalaması hasta grubunda 46.46 ± 10.39 , kontrol grubunda ise 62.55 ± 6.90 idi ($p=0.0001$).

Yama testi uygulanan 20 hastanın 3'ünde nilkel, 2'sinde peru balsamı, 2'sinde kobalt klorid ile

pozitif allerjik reaksiyon saptandı.

Genotip analizinde, GSTM1 negatif ve GSTT1 negatif genotipleri, hasta grubunda sırasıyla 2.95 ve 2.82 kat daha fazla tespit edildi (sırasıyla $OR=2.95$, 95% CI: 1.40-6.20 ve $OR=2.82$, 95% CI: 1.34-5.90). GSTP1 gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubunda GSTP1 alel sıklığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.69$; Tablo 3).

GST genotip profili ile kontakt dermatit arası ilişki olup olmadığını tespit etmek için, genotip kombinasyonları ile ilişkili kontakt dermatit riski araştırıldı. Kontakt dermatitli hastalarda GSTM1 pozitif, GSTT1 negatif ve GSTP1 Val/Val genotip kombinasyonu 4.6 ($OR=4.57$, 95% CI 1.10-18.87); GSTM1 negatif, GSTT1 negatif ve GSTP1 Val/Val genotipi ise 6.66 kat daha fazla ($OR=6.66$, 95% CI: 1.30-33.94) tespit edildi (Tablo 4).

Tartışma

Allerjik kontakt dermatit oluşumu, allerjene ilk maruz kalmada görülen duyarlanma fazı ve allerjene tekrar maruz kalma sonucu hastalığın klinik olarak ortaya çıkış fazı olmak üzere iki fazda gerçekleşir. Duyarlanma fazında allerjenler Langerhans hücreleri tarafından T lenfositlere sunulur. Ancak bundan önce, haptan olarak adlandırılan küçük moleküler ağırlıklı reaktif bileşikler halindeki allerjenlerin, antijenik özellik kazanabilmesi için taşıyıcı epidermal proteinler ile kovalen bağlanması gerekir. Bunun için öncelikle, sıklıkla sitokrom P-450 tarafından katalize edilen bir dizi reaksiyon ile (faz I biyotransformasyon)

Tablo 1. Glutatyon S- transferaz (GSTT1, M1 ve P1) polimorfizmi için primer ve prob dizileri

Gen	PCR primerleri	Hybridizasyon Probları
GSTM1	5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	5'-LCR640-ATGGCCGCTTCCCAGAACTCTG-3' 5'-TCACTCCTCCTTTACCTTGTTTCCTGCAAA-FL-3'
GSTT1	5'-TTCCTTACTGGTCTCACATCTC-3' 5'-TCCAGGTCAACCGGATCAT-3'	5'-LCR640-TCDAAGGCCGACCCAAGCTGGC-3' 5'-CCGTGGGTGCTGGCTGCCAAGT-FL-3'
GSTP1	5'-ACCCAGGGCTCTATGGGAA-3' 5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCT-3'	5'-LCR640-TGTGAGCATCTGCACCAAGGGTTGGGG-3' 5'-TGCAAATACATCTCCCTCATCTACACAAC-FL-3'
β -globin	5'-CAACTTCATCCACGTTTACC-3' 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'	

Tablo 2. GST genotiplerine göre kontakt dermatit gelişme riski.

Değişken	Hasta (n=41)		Kontrol (n=184)	
	n (%)	n (%)	OR ‡	95% CI
GSTM1				
Pozitif	14 (4.1)	103 (56.0)	1 (referans)	—
Negatif	27 (65.9)	81 (44.0)	2.95	1.40-6.20
GSTT1				
Pozitif	23 (56.1)	137 (74.5)	1 (referans)	—
Negatif	18 (43.9)	47 (25.5)	2.82	1.34-5.90
GSTP1				
Ile/Ile	16 (39.0)	83 (45.1)	1 (referans)	—
Ile/Val	22 (53.7)	68 (37.0)	1.78	0.81-3.91
Val/Val	3 (7.3)	33 (17.9)	0.44	0.11-1.71

Multivariate binary lojistik regresyon testi için ‡ OR (odds ratio), CI (confidence interval)

n: Örnek sayısı

Referans: GSTM1 ve GSTT1 gen için pozitif, GSTP1 gen için homozigot isoloşin olan bireyler

aktive olmaları gerekir. Bu reaksiyon sonucu elektrofilik gruplar içeren sekonder allerjenler oluşur ve bunlar da proteinler gibi hücrel makromoleküller ile bağlanırlar. Daha sonra allerjenlerin bu elektrofilik aktif metabolitleri glutatyon, glukuronik, sülfat ve diğer gruplara bağlanır (faz II biyotransformasyon). Bu büyük polar moleküllere bağlanma sıklıkla allerjenin elektrofilik metabolitinin kimyasal aktivitesinde azalma ve organizmadan hızla uzaklaştırılmasına neden olur. Sonuç olarak allerjik aktivite, antijenin faz I biyotransformasyon ile aktivasyon ve faz II biyotransformasyon ile inaktivasyon reaksiyonu arasındaki dengeye bağlıdır. GST enzimleri, allerjenlerin aktif metabolitlerinin endojen glutatyon ile konjugasyonunu katalize ederek, faz II biyotransformasyon ile inaktivasyonunda rol oynar (14).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda allerjik (3,21-23) ve iritan (22-24) kontakt dermatit patogeneğinde oksidatif stresin rolüne ilişkin veriler artmaktadır. Kontakt dermatit gelişimi sırasında direkt allerjen veya iritan madde tarafından ya da inflamatuvar mediatörler aracılığı ile serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Başlıca serbest radikal kaynağı inflamatuvar hücrel infiltrattır; başlangıçta sitimüle monositler süperoksit üretirken, daha sonra polimorf nüveli lökositler lokal süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit üretiminde artışa neden olur. Aynı zamanda keratinositlerde nitrik oksit üretimi artar. Sonuç olarak ortamda artmış

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda GSTP1 alel sıklığı

GSTP1 alel	Hasta (41) N (%)	Kontrol(184) N (%)
Ile	54 (65.9)	234 (63.6)
Val	28 (34.1)	134 (36.4)
	p=0.69	

N = Alel sayısı

serbest radikaller, hücre membranında lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına yol açar (3). Allerjik kontakt dermatitte, deride oksidatif strese karşı majör hücrel antioksidan olan glutatyonun inhibitör rolü olduğu gösterilmiştir (3,21-23). Dolayısıyla GST enzimleri, allerjenlerin inaktivasyonu yanı sıra allerjik kontakt dermatit gelişimi sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin ortamdaki uzaklaştırılmasında, hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında da önemli role sahiptir.

GST izoenzimlerinin doku ve organlardaki dağılımı, kalitatif ve kantitatif farklılıklar gösterir ve bu durum hücrelerin toksik ajanlara karşı duyarlılığını etkiler. Deride en sık rastlanan GST izoformunun GSTP olduğu bildirilirken (25), GSTT1 ve GSTM1 izoenzimlerinin varlığı da gösterilmiş ve bu son iki izoenzim düşük aktivitesi veya yokluğu ile ilişkili defektif genotip taşıyıcıların (GSTM1 ve GSTT1 homozigot negatif alellerinin), çevresel toksik ajanlara (1,15-19) ve

Tablo 4. Kontakt dermatit gelişimi ile GST genotip profili arasındaki ilişki.

GSTM1	GSTT1	GSTP1	Hastan (%)	Kontrol n(%)	OR (95% CI)
1. Pozitif	Pozitif	Ile/Ile	3 (7.3)	32 (17.4)	1 (referans)
2. Negatif	Pozitif	Ile/Ile	9 (22.0)	33 (17.9)	2.90 (0.72-11.72)
3. Pozitif	Negatif	Ile/Ile	2 (4.9)	9 (4.9)	2.37 (0.34-16.42)
4. Pozitif	Pozitif	Ile/Val veya Val/Val	-	41 (22.3)	-
5. Negatif	Negatif	Ile/Ile	2 (4.9)	9 (4.9)	2.37 (0.34-16.42)
6. Negatif	Pozitif	Ile/Val veya Val/Val	11 (26.8)	31 (16.8)	3.78 (0.96-14.87)
7. Pozitif	Negatif	Ile/Val veya Val/Val	9 (22.0)	21 (11.4)	4.57 (1.10-18.87)
8. Negatif	Negatif	Ile/Val veya Val/Val	5 (12.2)	8 (4.3)	6.66 (1.30-33.94)

Multivariete binary lojistik regresyon testi için † OR (odds ratio), CI (confidence interval)

n: Örnek sayısı

Referans: GSTM1 ve GSTT1 gen için pozitif, GSTP1 gen için homozigot izolösün olan bireyler

bazı ksenobiyotiklerin allerjik etkisine (14) daha duyarlı olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da allerjik kontakt dermatitli hastalarda GSTM1 ve GSTT1 negatif genotipleri kontrol grubuna göre daha sık tespit edildi. Bu bulgularımızı açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler ileri sürülebilir; allerjik kontakt dermatitli hastalarda, GSTM1 ve T1 negatif genotiplerle ilişkili GST düşük enzim aktivitesi veya yokluğu nedeniyle allerjenlerin faz II biyotransformasyon ile inaktivasyonu gerçekleşmiyor olabilir. Ayrıca aynı nedenle kontakt dermatit patogenezinde rolü olduğu bilinen oksidatif stresle mücadelenin yetersiz oluşu da hastalığa yatkınlığı arttırabilir. Dolayısıyla, GST gen polimorfizminin, daha önce çevresel faktörlere bağlı diğer bazı hastalıklarda bildirildiği gibi (1,15-17,18-19), allerjik kontakt dermatit oluşumunda da etkili olabileceği ileri sürülebilir.

Sonuç olarak; çalışmamız, literatürde GST gen polimorfizminin allerjik kontakt dermatit gelişiminde rol oynayabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Bununla birlikte bulgularımızın konuyla ilgili ve daha geniş serilerle yapılacak ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res* 2001;482(1-2):21-6.
2. Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic Res* 1999;31:273-300.

3. Kaur S, Zilmer M, Eisen M, Kullisaar T, Rehema A, Vihalemm T. Patients with allergic and irritant contact dermatitis are characterized by striking change of iron and oxidized glutathione status in nonlesional area of the skin. *J Invest Dermatol* 2001;116:886-90.
4. Shvedova AA, Kommineni C, Jeffries BA, Castranova V, Tyurina YY, Tyurin VA et al. Redox cycling of phenol induces oxidative stress in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;114:354-64.
5. Hell OI VD, Peeters PH, Hein DW, Doll MA, Grobbee DE, Kromhout D et al. NAT2 slow acetylation and GSTM1 null genotypes may increase postmenopausal breast cancer risk in long-term smoking women. *Pharmacogenetics* 2003;13: 399-407.
6. Meyer DJ, Coles B, Pemble SE, Gilmore KS, Fraser GM, Ketterer B. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem J* 1991;274: 409-14.
7. Pemble S, Schroeder K, Spencer S, Meyer D, Hallier H, Bollt H, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994;300:271-6.
8. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Di Ilio C, Ketterer B et al. Nomenclature for human glutathione S-transferases. *Biochem J* 1992; 282: 305-6.
9. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1995;30: 445-600.
10. Board PG, Baker RT, Chelvanayagam G, Jermin LS. Zeta, a novel class of glutathione transferases in a range of species from plants to humans. *Biochem J* 1997; 328:929-35.
11. Strange RC, Fryer AA. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci Publ* 1999;148:231-49.
12. London SJ, Yuan JM, Chung FL, Gao YT, Coetzee GA, Ross RK. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000;356: 724-9.
13. Watson MA, Stewart RK, Smith GB, Massey TE, Bell DA. Human glutathione S-transferase P1 polymor-

- phisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis* 1998;19: 275–80.
14. Lutz W, Tarkowski M, Nowakowska E. Genetic polymorphism of glutathione s-transferase as a factor predisposing to allergic dermatitis. *Med Pr* 2001;52:45-51.
 15. Baranova H, Perriot J, Albuisson E, Ivaschenko T, Baranov VS, Hemery B et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. *Hum Genet* 1997; 99: 822-6.
 16. Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B, Aseev M, Belotserkovskaya R, Baranova H et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet* 1996 ; 97: 516-20.
 17. Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphism and their biological consequences. *Pharmacology* 2000; 61:154-66.
 18. Kerb R, Brockmoller J, Schlagenhauer R, Sprenger R, Roots I, Brinkmann U. Influence of GSTT1 and GSTM1 genotypes on sunburn sensitivity. *Am J Pharmacogenomics*. 2002;2:147-54.
 19. Kanetsky PA, Holmes R, Walker A, Najarian D, Swoyer J, Guerry D et al. Interaction of glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:509-13.
 20. Ko Y, Koch B, Harth V, Sachinidis A, Thier R, Vetter H et al. Rapid analysis of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms using real-time polymerase chain reaction. *Pharmacogenetics* 2000;10:1-4.
 21. Fuchs J, Zollner TM, Kaufmann R, Podda M. Redox-modulated pathways in inflammatory skin diseases. *Free Radic Biol Med* 2001;30:337-53.
 22. Willis CM, Britton LE, Reiche L, Wilkinson JD. Reduced levels of glutathione S-transferases in patch test reactions to dithranol and sodium lauryl sulphate as demonstrated by quantitative immunocytochemistry: evidence for oxidative stress in acute irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2001;11:99-104.
 23. Kimura J, Hayakari M, Kumano T, Nakano H, Satoh K, Tsuchida S. Altered glutathione transferase levels in rat skin inflamed due to contact hypersensitivity: induction of the alpha-class subunit 1. *Biochem J* 1998;335:605-10.
 24. Willis CM, Reiche L, Wilkinson JD. Immunocytochemical demonstration of reduced Cu,Zn-superoxide dismutase levels following topical application of dithranol and sodium lauryl sulphate: an indication of the role of oxidative stress in acute irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 1998;8:8-12.
 25. Raza H, Awasthi YC, Zaim MT, Eckert RL, Mukhtar H. Glutathione S-Transferases in human and rodent skin: Multiple forms and species-specific expression. *J Invest Dermatol* 1991;96:463-7.

Geliş Tarihi: 31.10.2003

Yazışma Adresi: Dr. Kıymet BAZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Dermatoloji AD,
33079 Zeytinlibahçe, MERSİN
drkbaz@hotmail.com