

## PSORİASİSLİ HASTALARDA PLAZMA NİTRİT/NİTRAT DÜZEYLERİ ♦

Mukaddes CANBAZ\*, Pervin VURAL\*, Afet AKDAĞ KÖSE\*\*,  
Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ\*\*, Dilek ERZENGİN\*\*

### ÖZET

Psoriasis artmış keratinosit proliferasyonu, hiperkeratinizasyon, lökosit kemotaksisi ve neoangiogenez ile karakterize bir kronik enflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalığın farklı dönemlerinde makrofaj ve T-lenfositleri gibi enflamasyon hücrelerinden birçok sitokin ve mediatörler salgılanmaktadır. Bazı sitokinlerin keratinosit nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunu tetikleyerek plazma nitrik oksit düzeylerini arttırdığı bulunmuştur. Artmış nitrik oksit düzeylerinin enflamatuvar lezyonların oluşumu, hiperkeratinizasyon ve neoangiogenezde önemli olduğu alkalmaktadır. Bu çalışmada 30 psoriasisli hastaların plazma nitrit/nitrat düzeyleri 20 sağlıklı kontrolün değerleri ile karşılaştırıldı. Psoriasisli hastanın plazma nitrit/nitrat düzeylerinin  $73.9 \pm 23.7$  (mol/L) kontrollere kıyasla  $(50.76 \pm 14.37 \mu\text{mol/L})$  anlamlı olarak ( $p < 0.001$ ) yüksek olduğu bulundu. Ayrıca nitrit/nitrat konsantrasyonu ve tutulan vücut alanı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r=0.68$ ;  $p < 0.05$ ). Sonuç olarak artmış plazma nitrit/nitrat düzeylerinin psoriasis etyopatogenezinin aydınlatılmasında önemli olabileceğini söyleyebiliriz.

**Anahtar kelimeler:** Psoriasis, Nitrit/nitrat, Enflamasyon

### SUMMARY

*Plasma nitrite/nitrate levels in patients with psoriasis.* Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterised by increased keratinocyte proliferation, hyperkeratinisation, leucocyte hemotaxis, and neoangiogenesis. During the different phases of the disease, many of the cytokines and other inflammatory mediators derived from inflammatory cells, including macrophage and T-lymphocytes, are released. It was found that some of these cytokines increase NOS expression in human keratinocytes, thereby increase nitric oxide levels in circulation. Increased nitric oxide levels may have role in formation of inflammatory lesions, hyperkeratinisation, and neoangiogenesis (the main characteristics of psoriasis). Plasma nitrite/nitrate levels of 30 patients with psoriasis were compared with those of 20 healthy subjects. Mean plasma nitric oxide levels in psoriatic patients  $(73.9 \pm 23.7 \text{ (mol/L)})$  were higher than these in controls  $(50.76 \pm 14.37 \mu\text{mol/L})$  ( $p < 0.001$ ). There was a significant correlation between nitric oxide levels and impaired body area ( $r=0.68$ ;  $p < 0.05$ ). We concluded that increased nitrite/nitrate levels probably are important in clarification of etiopathogenesis of psoriasis.

**Key words:** Psoriasis, Nitrite/nitrate, Inflammation

### GİRİŞ

Psoriasis, artmış keratinosit proliferasyonu, lökosit ve T-hücre kemotaksisi, ve neoangiogenez ile karakterize kronik bir deri hastalığıdır. Bu yaygın hastalığın etyopatogenezinde endotelinler, enflamatuvar sitokinler ve immün sistemi ile ilgili mekanizmalar yer almaktadır. Fakat yine de psoriasisin etyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda nitrik oksidin ön planda yer aldığı gözlenmektedir

(1,2). Psoriatik lezyonlardaki keratinositlerde nitrik oksit sentazın (NOS) artmış ekspresyonu (1) nitrik oksidin keratinosit proliferasyonu ile diferensiasyonunu etkilediği akla getirmektedir. Bu etkinin, nitrik oksit düzeyleri düşük olduğunda keratinosit proliferasyonunun artışına, yüksek olduğunda ise keratinosit diferensiasyonuna sebep olduğunun göstergesidir (3). Ayrıca psoriatik plaklarda interlökin-8 (IL-8), interferon  $\gamma$  (INF-  $\gamma$ ), INF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi enflamatuvar sitokinlerin sen-

Mecmuaya geldiği tarih: 06.11.2000

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

♦ Bu çalışma XVIII Ulusal Dermatoloji Kongresinde (26 Eylül- 01 Ekim 2000, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

tezlenmesi, insan keratinositlerinde NOS'in ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir (4).

Bu yoldan çıkarak, plazma nitrik oksit düzeylerinin psoriasisın etyopatogenezindeki rolünü ve ayrıca, nitrik oksit ve tutulan vücut düzeyi arasında bir korelasyon olup olmadığını irdelemek amacı ile, bu çalışmayı gerçekleştirdik.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik inceleme sonucu psoriasis tanısı konmuş, püstülöz psoriasis ve psoriatik artropatisi olmayan, toplam 30 hasta dahil edildi (deney grubu). Hastaların yaşları 20-72 arası (ortalama  $38.9 \pm 15.4$  yıl) değişmekteydi. Hastaların 14 erkek, 16 kadındı. Hipertansiyon, ateroskleroz, endokrinolojik veya kalb rahatsızlığı olan ve sigara kullanan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Deney grubunda tutulan vücut düzeyi (%)  $16.5 \pm 9.6$  idi. Kontrol grubu herhangi bir deri ve sistemik hastalığı olmayan, yaşları 20-58 arası (ortalama  $33.1 \pm 8.9$  yıl) değişen; 5 erkek, 15 kadın olan, toplam 20 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Gerek kontrol grubu ve gerekse deney grubu olguları, nitrit/nitrat düzeylerini arttırmayan beslenme koşuluna tabi tutulmuşlardır. Venöz kan örnekleri bir gece açlık sonrası sabah saat 10.00 da EDTA'lı tüplere alındı, hemen 1000 g de 10 dak santrifüj edilip, plazmalar ayrıldı, ve  $-80^{\circ}\text{C}$  de saklandı. Bir serbest radikal olan nitrik oksit, oksijenli ortamda stabil değildir, ve spontan olarak moleküler oksijen ile reaksiyona girerek, çeşitli nitrojen oksit ürünlerine dönüşmektedir (5). Bu oluşan ürünlerden en stabil olanlarının  $\text{NO}_2^-$  (nitrit) ve  $\text{NO}_3^-$  (nitrat) olduğu gösterilmiştir (5). Plazma nitrit/nitrat konsantrasyonlarını tayin etmek için, bazı modifikasyonlar uygulayarak, Grisham metodu kullanıldı (5).  $\text{NO}_3^-$ , *Aspergillus* nitrate reductase enzimi

yardımı ile  $\text{NO}_2^-$  haline dönüşümü ve bunu takiben  $\text{NO}_2^-$ 'nin tayini Griess reaksiyonu ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar Student's t-testi ve Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastalar ve kontrollerin plazma nitrit/nitrat düzeyleri tablo'da gösterilmiştir. Deney grubun plazma nitrit/nitrat düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak ( $p < 0.001$ ) artmış olduğu bulundu. Tutulan vücut yüzeyi (%) ve plazma nitrit/nitrat düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r = 0.68$ ,  $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Tablo'da yer alan değerlerin incelenmesinden de anlaşılacağı gibi, psoriasisli plazma nitrit/nitrat düzeyleri artmaktadır.

Bir inorganik molekül olan nitrik oksit vücuttaki birçok doku ve hücrede sentez edilip, bir parakrin mediatör olarak görev yapmaktadır. Nitrik oksit sentezinde rol oynayan nitrik oksit sentaz (NOS) izoformları derinin keratinosit, Langerhans hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinde bulunmuştur (6-8). Psoriasisli görülen artmış keratinosit proliferasyonu ve hiperkeratinizasyon mekanizmasını açıklayan bilgiler oldukça kısıtlıdır. Bu konudaki son yıllara dayanan çalışmalar araştırmacıların dikkatini epidermal hücrelerinden salgılanan IL-8, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  gibi bazı enflamatuar sitokinler üzerinde yoğunlaştır-

**Tablo 1.** Kontrol grubu ile psoriasisli hastalarda plazma nitrit/nitrat düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ) (ortalama  $\pm$  SD) ve p değeri

	Kontrol (n=20)	Psoriasisli hastalar (n=30)
Plazma nitrit/ nitrat düzeyi	$50.76 \pm 14.37$	$73.9 \pm 23.7$ $P < 0.001$

mıştır. Psoriatik plaklarda görülen yaygın hücre infiltrasyonunda Langerhans hücreleri ve T-lenfositler bulunmaktadır. Nonspesifik enflamasyon sonucu aktiflenen Langerhans hücreleri IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  üreterek, nitrik oksit sentezini indükler (6). Oluşan nitrik oksit ise keratinositlerde guanilat siklazı aktifleyerek, potansiyel mitojenik etkileri olan cGMP'in keratinositlerde birikmesine ve keratinositlerin hiperproliferasyonuna neden olur (9). Ayrıca, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisi ile keratinositlerde proliferatif ve mitojenik aktivitesi olan endotelin-1 sentezlenmektedir. Psoriasisli hastalarda plazma ve lezyonlu deride endotelin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (1,10,11). ET<sub>B</sub> reseptörler aracılığıyla artmış olan endotelin düzeylerinin nitrik oksit sentezini tetiklediği düşünülebilir.

Bu bilgilerin ışığında, sağlıklı kişilere göre artmış olduğu gözlenen plazma nitrit/nitrat düzeylerinin psoriasisin aydınlanmasında önemli biyokimyasal parametrelerden birini oluşturacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Sirsjö A, Karlsson M, Gidlöf A, Rollman O, Törma H: Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *Br J Dermatol* 134: 643 (1996).
2. Örem A, Aliyazıcıoğlu R, Kiran E, Vanizor B, Çimnoco-deit G, Deger O: The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 133: 1606 (1997).
3. Krischel V, Bruch-Gerharz D, Suschek C, Kröncke KD, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V: Bifasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin-derived keratinocytes but not fibroblasts. *J Invest Dermatol* 111: 286 (1998).
4. Arany I, Brysk MM, Brysk H, Tying SK: Regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA levels by differentiation and cytokines in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 220: 618 (1996).
5. Grisham MB, Johnson GG, Gautreaux MD, Berg RD: Measurement of nitrate and nitrite in extracellular fluids: a window to systemic nitric oxide metabolism. *Methods: A companion to methods in enzymology* 7: 84 (1995).
6. Morhenn VB: Langerhans cells may trigger the psoriatic disease process via production of nitric oxide. *Immunol Today* 18: 433 (1997).
7. Bull HA, Hothersall J, Chowdhury N, Cohen J, Dowd PM: Neuropeptides induce release of nitric oxide from human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 106: 655 (1996).
8. Wang R, Chahary A, Shen YJ, Scott PG, Tregdet EE: Human dermal fibroblasts produce nitric oxide and express both constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms. *J Invest Dermatol* 106: 419 (1996).
9. Romero-Graillet C, Aberdam E, Biagioli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R: Ultraviolet B irradiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem* 271: 28052 (1996).
10. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pitarello A, D'Auria L, Venuti A, Bagnato A, Salani D, Fazio M, Ameglio F: Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Dermatol Venereol (Stoch)* 78: 22 (1998).
11. Trevisan G, Stinco G, Giansante C, Fiotti N, Vidimari P, Kokelj F: psoriasis and endothelins. *Acta Dermatol Venereol (Stoch)* 186: 139 (1994).