

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖRİAZİS HASTALARINDA  
SERUM ENDOTELİN-1 VE NİTRİK OKSİT  
DÜZEYLERİNİN  
HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bülent Nuri KALAYCI**

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. Gürsoy DOĞAN**

**MALATYA – 2008**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖRİAZİS HASTALARINDA  
SERUM ENDOTELİN-1 VE NİTRİK OKSİT  
DÜZEYLERİNİN  
HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bülent Nuri KALAYCI  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Gürsoy DOĞAN**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2006/10 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>İÇİNDEKİLER</b>	i
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	v
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	vi
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b>	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>2.1. Psöriazis</b>	3
<b>2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji</b>	3
<b>2.1.2. Etyoloji</b>	4
<b>2.1.2.1. Genetik yatkınlık</b>	4
<b>2.1.2.2. Tetikleyici faktörler</b>	5
<b>2.1.3. Patogenez</b>	6
<b>2.1.3.1. İmmün sistemde T hücre aktivasyonu</b>	6
<b>2.1.3.2. Keratinosit hiperproliferasyonu</b>	12
<b>2.1.3.3. Endotelyal aktivasyon</b>	12
<b>2.1.4. Klinik</b>	13
<b>2.1.5. Prognoz</b>	16
<b>2.1.6. Histopatoloji</b>	16
<b>2.1.7. Klinik skorlama</b>	17
<b>2.1.8. Tedavi</b>	17
<b>2.2. Endotelinler</b>	21

2.3. Nitrik oksit	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>29</b>
3.1. Hasta grubu	29
3.2. Kontrol grubu	30
3.3. Kan örneklerinin hazırlanması	30
3.4. Serum NO analizleri	30
3.5. Serum ET-1 analizleri	31
3.6. İstatistiksel analizler	31
<b>4. BULGULAR</b>	<b>32</b>
4.1. Klinik bulgular	32
4.2. Laboratuvar bulguları	32
4.2.1. Serum ET-1 düzeyleri	32
4.2.2. Serum NO <sub>2</sub> ve NO <sub>3</sub> düzeyleri	34
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>45</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>46</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>48</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

- ASH** : Antijen sunan hücreler
- CLA** : Kutanöz lenfosit ilişkili antijen  
(Cutaneous lymphocyte-associated antigen)
- EGF** : Epidermal büyüme faktörü  
(Epidermal growth factor)
- ELISA** : ELİZA  
(Enzyme-linked immunoadsorbent assay)
- ET** : Endotelin  
(Endothelin)
- ETA** : Endotelin reseptörü-A  
(Endothelin receptor-A)
- ETB** : Endotelin reseptörü-B  
(Endothelin receptor-B)
- G-CSF** : Granülosit koloni sitümüle edici faktör  
(Granulocyte-colony stimulating factor)
- GM-CSF** : Granülosit makrofaj- koloni sitümüle edici faktör  
(Granulocyte macrophage colony stimulating factor)
- IFN** : İnterferon  
(Interferon)
- ICAM** : İntersellüler adhezyon molekülü  
(Intercellular adhesion molecule)

<b>IL</b>	: İnterlökin (Interleukin)
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
<b>LFA</b>	: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (Lymphocyte function associated antigen)
<b>MHC</b>	: Majör histokompatibilite kompleksi (Major histocompatibility complex)
<b>NO</b>	: Nitrik oksit (Nitric oxide)
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Nitrit (Nitrite)
<b>NO<sub>3</sub></b>	: Nitrat (Nitrate)
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz (Nitric oxide synthase)
<b>PASİ</b>	: Psoriazis alan şiddet indeksi (Psoriasis area and severity index)
<b>PUVA</b>	: Psorölen ve ultraviyole-A (Psoralens and ultraviolet A)
<b>TCR</b>	: T hücre reseptörü (T cell receptor)
<b>Th</b>	: Yardımcı T lenfosit hücresi (Helper T cell)
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü (Tumor necrosis factor)
<b>VCAM</b>	: Vasküler hücre adhezyon molekülü (Vascular cell adhesion molecule)
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotel büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)
<b>VLA</b>	: Çok geç antijen (Very late antigen)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> T hücreleri ile keratinosit ve vasküler endotel etkileşimi	<b>9</b>
<b>Şekil 2.</b> Psöriazisin patogenezi	<b>11</b>
<b>Şekil 3.</b> Endotelinlerin moleküler yapıları	<b>22</b>
<b>Şekil 4.</b> Endotelin-1'in sentezi	<b>23</b>
<b>Şekil 5.</b> Nitrik oksit yapı	<b>25</b>
<b>Şekil 6.</b> Nitrik oksit sentezi	<b>25</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Psöriazisle bağlantılı gen lokusları	<b>5</b>
<b>Tablo 2.</b> Psöriazisin klinik formları ile HLA ilişkisi	<b>5</b>
<b>Tablo 3.</b> Psöriaziste rol alan mediatörler	<b>10</b>
<b>Tablo 4.</b> Psöriazisin klinik sınıflaması	<b>13</b>
<b>Tablo 5.</b> Psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar	<b>18</b>
<b>Tablo 6.</b> Çalışmaya alınan psöriazis hastalarının demografik özellikleri	<b>33</b>
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve kontrol grubunun serum ET-1, NO <sub>2</sub> ve NO <sub>3</sub> değerlerinin karşılaştırılması	<b>35</b>
<b>Tablo 8.</b> Hastalık şiddeti ile serum ET-1, NO <sub>2</sub> ve NO <sub>3</sub> değerlerinin karşılaştırılması	<b>36</b>



## GRAFİKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik 1.</b> Hasta ve kontrol gruplarının ortalama ET-1 değerleri	<b>34</b>
<b>Grafik 2.</b> Hasta ve kontrol gruplarının ortalama NO değerleri	<b>35</b>
<b>Grafik 3.</b> Hastaların PASİ skorları ile ET-1 değerleri arasındaki korelasyon	<b>37</b>
<b>Grafik 4.</b> Hastaların PASİ skorları ile NO <sub>2</sub> değerleri arasındaki korelasyon	<b>37</b>
<b>Grafik 5.</b> Hastaların PASİ skorları ile NO <sub>3</sub> değerleri arasındaki korelasyon	<b>38</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis eritem ve skuamla karakterize, kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok etken suçlanmıştır (1,2). Hastalığın patogeneğinde çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Keratinosit proliferasyonunda artış ve immün sistem aktivasyonu patogeneğinde en çok üzerinde durulan mekanizmalardır (3).

Endotelinler (ET), ET-1, ET-2 ve ET-3 olarak adlandırılan üç vazoaaktif peptitten oluşur. Biyolojik etkilerini g-protein bağımlı endotelin reseptörleri (ETR) üzerinden gösterirler. İnterlökin (IL)-8, IL-1 $\beta$ , Tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisi ile keratinositlerden ET-1 sentezlenebilmektedir. Sentezlenen ET-1 keratinositler üzerine otokrin büyüme faktörü etkisi gösterir ve keratinosit proliferasyonunu kronik olarak uyarır (4,5). Ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) yoluyla anjiogenezisi de uyarır (6,7).

Bir inorganik molekül olan nitrik oksit (NO) ise, vücuttaki birçok hücreden sentez edilebilmektedir. NO sentezinde rol oynayan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi keratinosit, Langerhans hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinde bulunmaktadır (8). Herhangi bir inflamasyonu takiben aktive olan Langerhans hücreleri IL-1 $\beta$  ve TNF-

$\alpha$  aracılığıyla NO sentezini uyarır (8,9). Oluşan NO ise, keratinositlerde guanilat siklaz enzimini uyarır ve keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur (10,11).

Yapılan çalışmalarda, psöriaziste lezyonlu deri ve serumda ET-1 ve NO düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (7,9,12). Bu alışma, psöriaziste plazma ET-1 ve NO düzeylerinin hastalığın şiddeti ile korelasyonunu saptamak amacıyla yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psöriazis

#### 2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

Psöriazis, sebebi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Hastalığı ilk olarak tanımlayan Hippocrates (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45), hastalık için "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır. Yunancada "psora" terimi, kaşıntılı deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir. Bergamalı Galenus ise, "psoriasis" sözcüğünü skrotumda görülen kaşıntılı hastalıkları tanımlamak için kullanmıştır. Ferdinand von Hebra (1816-1880), 1841'de hastalığı ayrıntılarıyla tanımlamış ve bu hastalığa "psoriasis" adını vermiştir (2,13).

Psöriazisin sıklığı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında %0.5-4.6 oranlarında değişmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermektedir. Psöriazisin; eskimolar, zenciler, kızılderililer ve sarı ırkta daha az görüldüğü bildirilmiştir (2,14, 15). Yapılan çalışmalarda psöriazis görülme sıklığı; Almanya'da %6.5, İrlanda'da %5.5, İskoçya'da %4.8, Norveç'te %4.8, Kanada'da %4.7, Amerika'da %4.6, Malezya'da %4-5.5, Kuveyt'te %3.1, İsveç'te %2.3, Hırvatistan'da %1.55, Hindistan'da %0.5-1.5, Japonya'da %0.29-1.8 oranında saptanmıştır (14,15). Kundakçı ve arkadaşlarının (16) Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada ise, psöriazis sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır.

Psöriazis kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit sıklıkta görülür (2). Fernandiz ve arkadaşları (17), İspanyol popülasyonunda yaptıkları çalışmada, erkek ve kadın dağılımının eşit, etkilenen hasta yaşının ise 20-50 olduğunu bildirmişlerdir. Kumar ve arkadaşları (18), Kuzey Hindistan'da psöriazisli çocuk olgularda yapmış oldukları çalışmada, ortalama psöriazis başlangıç yaşını erkeklerde 8.1, kızlarda 9.3 olarak saptamışlardır. Kundakçı ve arkadaşları (16), Türkiye'de psöriazisin kadınlarda 1.5 kat daha sık izlendiğini bildirmişlerdir.

## **2.1.2. Etyoloji**

### **2.1.2.1. Genetik yatkınlık**

Ailesinde psöriazis öyküsü olmayan çocuklarda psöriazis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babada psöriazis varsa bu oran %10-20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır (19).

Yapılan araştırmalarda psöriazisle ilişkili bir çok gen lokusu tespit edilmiştir (Tablo 1). Bunlardan PSORS1 lokusu psöriazis riskini en çok belirleyen faktör olarak bildirilmiştir (20,21). Kromozom 6p21.3 üzerindeki bu lokusta çeşitli proteinleri kodlayan genler yer almaktadır. Bu proteinlerin keratinosit hiperproliferasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonunu belirledikleri bildirilmiştir (22-25).

Psöriazis ile HLA tipleri arasındaki ilişki de genetik yatkınlığı desteklemektedir. Erken başlangıçlı psöriazis tipinde (40 yaşından önce) HLA-Cw6, -B57 ve -DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır ve ailesel kalıtım vardır. Geç başlangıçlı tipte ise (40 yaşın üzerinde başlar), HLA birlikteliği zayıftır. En sık birliktelik HLA-Cw2 ile (26,27). Psöriazisli Türk olgularda yapılan bir çalışmada, HLA-A30, -Cw3, -Cw6, -DR7, -DR14, -DQ8, -DQ9 anlamlı derecede sık olarak saptanmıştır (28). Psöriazisin bazı klinik formları ile HLA tipleri arasında da pozitif bir ilişki mevcuttur (26) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Psöriazisle bağlantılı gen lokusları.

Gen lokusu	Kromozom
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q24-q35, 19p13
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21,2p
PSORS5	3q21,4q13
PSORS6	19p
PSORS7	1p35-p34
PSORS8	16q12-q13
PSORS9	4q28-q31

**Tablo 2.** Psöriazis klinik formları ile HLA ilişkisi.

Psöriazis	HLA
Psöriatik artrit	B27
Eritrodermik psöriazis	B13, B17
Guttat psöriazis	Cw6
Püstüler psöriazis	B17, B27

#### 2.1.2.2. Tetikleyici faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli endojen ve ekzojen faktörler hastalığın başlamasına veya alevlenmesine neden olabilir (1).

Ekzojen faktörler arasında; radyasyon (UV, x-ray), dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, yanıklar ve fiziksel travmalar yer almaktadır (2). Travma sonucu psöriatik hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması Köbner fenomeni olarak tanımlanmıştır. Travma ile psöriatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre farklılık göstermekle birlikte genellikle 10-20 gün arasındadır (29).

Guttat psöriazis, A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokok enfeksiyonu ile alevlenebilmektedir (30). A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokok enfeksiyonlarının psöriazise, süperantijen etkiyle veya T hücre aktivasyonu aracılığı ile yol açtığı bildirilmiştir (31,32). HIV enfeksiyonu da hastalığı kötüleştirebilen bir etkendir. HIV pozitif hastalarda psöriazisin sıklığı artmamıştır ancak daha şiddetli seyreder (1).

Değişik sistemik tedavi ajanları (antimalaryaller, beta-blokerler, lityum, ACE inhibitörleri, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, tetrasiklinler, simetidin, interferonlar, interlökinler ve granülosit koloni stimulan faktörler) psöriazisi tetikleyebilir. Sistemik kortikosteroid tedavisi almakta olan psöriatik hastalarda tedavinin kesilmesi de psöriazis lezyonlarının alevlenmesine yol açabilir (2,30,33).

Hipokalseminin generalize püstüler psöriazisi tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psöriazisi düzeltebilmesine rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirebilir. Gebelikte generalize püstüler psöriazis gelişebilir (1).

Alkol ve sigara da hastalığı alevlendirebilir (34).

Uzun süreli ağır stres durumları da psöriaziste sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir. Stresin, substans P ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyarak etkili olduğu bildirilmiştir (35).

### **2.1.3. Patogenez**

Psöriazis patogenezini tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle T lenfosit aktivasyonu ve keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde durulmaktadır. Ayrıca psöriazisin erken döneminde endotel hücrelerinin de patogenezde rol oynayabileceğini destekleyen bulgulara vardır.

#### **2.1.3.1. İmmün sistemde T hücre aktivasyonu**

Psöriazisin patogenezinde en çok üzerinde durulan mekanizma immün sistemde T hücrelerinin aktivasyonudur. T hücrelerinin psöriazis patogenezindeki

önemini destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

-Köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye göçüdür.

-İnterferon (IFN)- $\gamma$  intradermal olarak enjekte edildiği bölgede lezyon oluşumuna yol açar.

- Spesifik T hücre süpresörleri psöriazis tedavisinde etkilidir.

-Psöriazis lezyonlarından izole edilen T hücre klonları keratinosit proliferasyonunu indükler.

-Psöriazisli bir vericiden alınan kemik iliği, alıcıda psöriazis lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır.

-İmmün yetmezlikli fareye, T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psöriatik deri lezyonlarının geliştiği görülmüştür (36-39).

Yardımcı T (Th) hücreleri; tip1 ve tip2 sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. Tip1 sitokinler arasında IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  yer alırken tip2 sitokinler arasında ise IL-4 ve IL-5 yer alır. Tip1 sitokin üreten Th hücreleri temel olarak intraselüler mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin, tip2 sitokin üreten Th hücreleri ise ekstraselüler mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır (40). Psöriazis hastalarının lezyonlu derisinde ve periferik kanda tip1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir. Normal deride T hücrelerin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve "saf" T hücrelerini (CD45RA+) temsil ederler. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma "hafıza" T hücreleridir (CD45RO+). T helper hücreler dermiste, T süpressör hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermaoepidermal bileşkede yerleşirler (41,42).

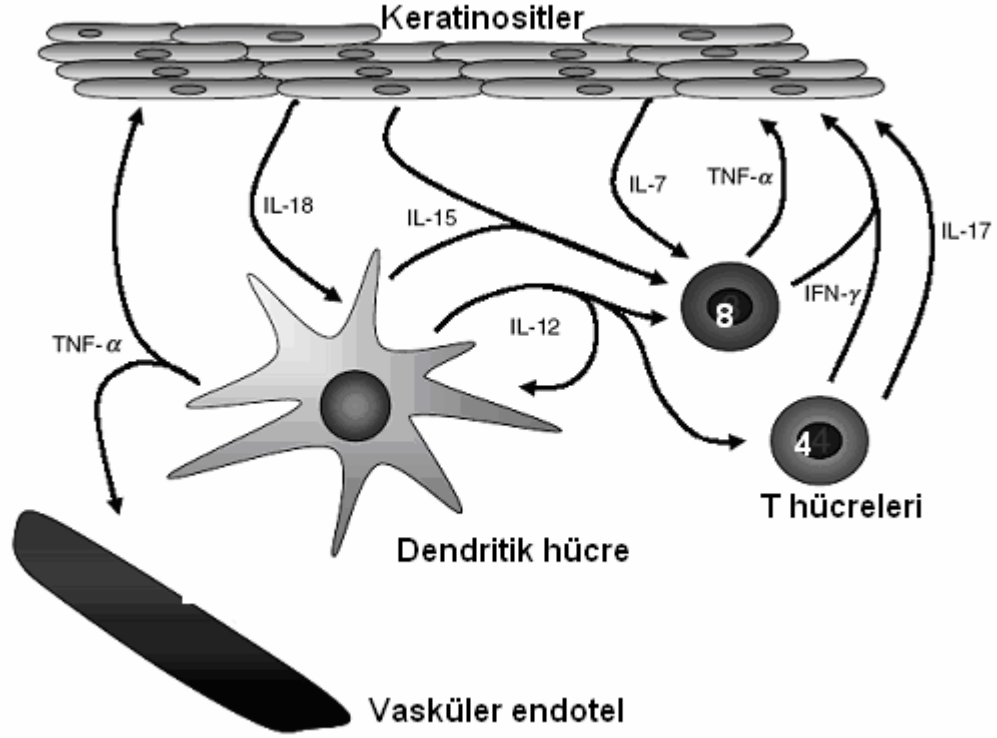
Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler, deride bulunan özelleşmiş antijen sunan hücreler (ASH) dir. Antijeni (Aj) yakalayan ASH'ler deri ile ilgili drenajı sağlayan lenf nodlarına göç eder. Lenf nodunda ASH'ler işlemde geçmiş Aj'i saf T hücrelerine sunar. ASH'ler ve T hücreleri arasındaki ilişki antijen spesifik T hücre reseptörü (TCR) tarafından sağlanır. ASH; saf T hücrelerinin hafıza T hücrelerine ya da



düzenleyici T hücrelerine dönüşümünü sağlayarak T hücre aktivasyonunu başlatır (31,32,43,44).

Aktif T hücreleri (CD45RO+) "kutanöz lenfosit ilişkili antijen" (CLA) eksprese ederler. CLA, dermisteki endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine (E-selektin ve P-selektin) bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir taraftan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ve çok geç antijen (VLA)-4 eksprese etmelerine, diğer taraftan da endotel hücrelerini uyararak ICAM ve VCAM eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır (31,32,43-45).

Aktif T hücreleri IFN- $\gamma$  veya TNF- $\alpha$  gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. TNF- $\alpha$  aynı zamanda keratinositlerden "vasküler endotel hücre büyüme faktörü" (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (43). IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ile büyüme faktörlerinin üretimini de sağlar. IL-18 ve IL-12 sinerjik olarak dentritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- $\gamma$  üretimini artırır. Aktif T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmak için IFN- $\gamma$  ile sinerjik etki gösterir (31,32,43). TNF- $\alpha$ , IL-20, IFN- $\gamma$  ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. IFN- $\gamma$  ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı dirençli olmasını sağlar. İnflamatuvar hücreler ve keratinositler tarafından üretilen kemokinler de psöriaziste lökositlerin toplanması, adezyonu ve trafiği için gereklidir (Şekil 1 ve 2, Tablo 3) (31,32,43-45).



**Şekil 1.** T hücreleri ile keratinosit ve vasküler endotel etkileşimi (32).

T hücre aktivasyonuna ek olarak, nonspesifik immün yanıtın da psöriazis patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu immün yanıt, mikroorganizmalarla sürekli karşılaşılan bölgelerde (solunum yolları, gastrointestinal sistem ve deri) koruyucu rol oynar (46). Yapılan çalışmalar keratinositlerin, nonspesifik immün yanıtta rol oynayan peptitler üretebildiğini göstermiştir. Bu peptitler 13-defensinler ve katelisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer alırlar. Psöriaziste lezyonlu deride bu peptitlerin yapımının normal deriden farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Defensinlerden hBD-2 ve hBD-3 'ün psöriatik deride arttığı tespit edilmiştir (47).

Bunun yanı sıra psöriazisli deride ısı şok proteinleri (HSP)-27, -60, ve -70'in arttığı görülmüştür. Bu proteinler ve ligandları immün sistemi değişik yollardan aktive edebilmektedir (48).

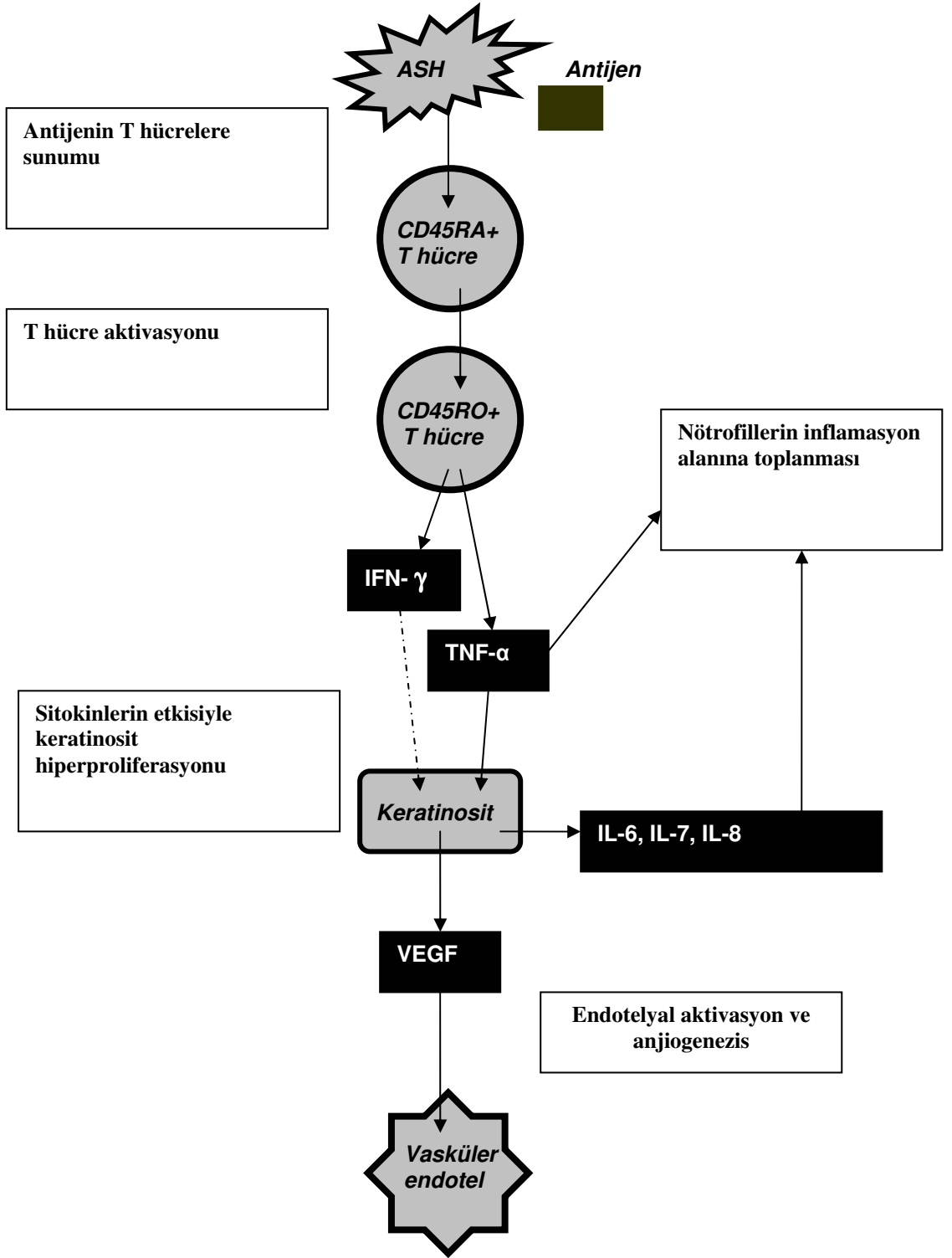
**Tablo 3.** Psöriaziste rol alan mediatörler (Lezyonel derideki durumları, keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon durumlarına etkileri).

	Lezyonel Deri	Keratinosit Proliferasyonu	İnflamasyon
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	↑	↑	↑
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	↑↓	↑	↑
<b>IL-2</b>	↑	-	↑
<b>IL-4</b>	↑-	-	↓
<b>IL-5</b>	↑-	-	-
<b>IL-6</b>	↑	↑	↑
<b>IL-7</b>	↑	-	↑
<b>IL-8</b>	↑	↑	↑
<b>IL-10</b>	↓		
<b>IL-11</b>	↑	-	↓
<b>MGS/GRO</b>	↑	-	↑
<b><math>\gamma</math>IP-10</b>	↑	-	↑
<b>MCP-1</b>	↑	-	↑
<b>LIF</b>	↑	-	↑
<b>OSM</b>	↑	-	↑
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	↑	↑↓	↑
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	↑	-	↑
<b>GM-CSF</b>	↑	↑	↑
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	↑	↑	-
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	↑-	↓	↑↓
<b>Amphiregulin</b>	↑	↑	↑
<b>ET-1</b>	↑	↑	↑↓

↑: Artış

↓: Azalış

-:Değişiklik yok



Şekil 2. Psöriazisin patogenezi.

### **2.1.3.2. Keratinosit hiperproliferasyonu**

Normal deride proliferen olan keratinositlerin proliferen olmayan keratinositlere oranı yaklaşık %60'tır. Psöriaziste ise bu oran hemen hemen %100'dür ve ortalama hücre siklus zamanı 311 saatten 36 saate düşmüştür (31). Psöriaziste ayrıca tip1 keratinler olan K16 ve K17'yi içeren farklı keratinlerin ekspresyonunda belirgin değişimler görülür (32). Psöriatik deri keratinositleri, normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza karşı dirençlidir, bunun IFN- $\gamma$  ve IL-15 gibi psöriatik deride bulunan bazı inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (31,32).

Psöriazis lezyonlarında, hücre proliferasyonunu uyarıcı etki yapan c-GMP düzeyinin arttığı, inhibitör etki yapan c-AMP düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca keratinositlerin artmış proliferasyonunda, transforme edici büyüme faktörü (TGF), TNF- $\alpha$ , amfiregülin, keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı da düşünülmektedir (49).

Çalışmalar, epidermal proliferasyon ve kutanöz enflamasyonun lezyonlu deriyle sınırlı kalmadığını, tutulum göstermeyen deri alanlarında da oluştuğunu kanıtlamıştır (50). Uyarılmış keratinositler IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve lenfositlerin dokuya göçüne yol açarak inflamatuvar olayları başlatabilir (3). Kobner fenomeninin varlığı bu görüşü desteklemektedir (50).

### **2.1.3.3. Endotelyal aktivasyon**

Psöriaziste dermiste inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi, patogeneizde erken dönemde dermal vasküler endotel hücrelerinin rol oynadığını düşündürmüştür (51). Psöriazisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM 1) ve E selektin ekspresyonu saptanmıştır (2).

Keratinositlerden VEGF üretiminin artmasının bir sonucu olarak yüzeysel vasküler pleksusda erken dönemde dilatasyon ve vasküler permeabilite artışı olur. Ayrıca endotel hücreleri için güçlü mitojen etkisi de olan VEGF'in, endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve psöriaziste anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezini de kontrol edebildiği bildirilmiştir (49-51).

#### 2.1.4. Klinik

Psöriazis, klinik olarak püstüler ve non-püstüler psöriazis olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir (1) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Psöriazisin klinik sınıflaması.

Püstüler psöriazis	Non-püstüler psöriazis
Generalize püstüler psöriazis	Psöriazis vulgaris
Lokalize püstüler psöriazis	Guttat psöriazis
	Psöriatik artrit
	Eritrodermik psöriazis

Tüm yaş grupları içinde en yaygın görülen klinik form psöriazis vulgaristir. Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Klasik yerleşim alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar, göbük ve sakral bölgedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır. Psöriazis plağının üstü künt bir bisturi ile kazınacak olursa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek mum lekesi fenomeni (signe de la tache de bougie) adını alır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psöriazis plağında

skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psöriazis için patognomonik bir bulgudur ve son zar fenomeni (last cuticle phenomenon) olarak bilinir. Plakta kazınmaya devam edilirse, skuamların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve Auspitz belirtisi (sign de Auspitz) olarak bilinir. İyileşen psöriazis plaklarının çevresinde hipopigmente bir zon gelişir. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, Woronoff halkası olarak bilinmektedir (15,52,53).

Guttat psöriazis özellikle çocuklarda sık görülen bir psöriazis tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde kırmızı-pembe renkli papüller şeklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psöriazisi tetikleyen en önemli etkindir. Psöriazisin bu tipinde uzun yıllar içinde spontan düzelme izlenebilmektedir (1,2,52).

Saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapuler bölge gibi seboreik bölgelerin tutulduğu form, seboreik psöriazis olarak adlandırılır. Psöriazisli olguların %50 sinde saçlı deri tutulumu vardır. Saçlı deride difüz eritem ve skuam şeklinde veya eritemli-skuamlı plaklar şeklinde izlenebilir. Genellikle plaklar alında veya saçların bittiği çizgide sonlanır (54).

Palmoplantar psöriazis ise, el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psöriaziste eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (55).

Psöriazis lezyonları aksilla, kasıklar, meme altları gibi vücut kıvrımlarında izlendiğinde, invers psöriazis olarak adlandırılır. Sınırları belirgin kırmızı plaklar şeklindedir, sürtünme ve nemden dolayı skuam izlenmez (1,2, 52).

Psöriazisde mukoza lezyonu yok kabul edilmektedir, ancak püstüler psöriazisli

olgularda dilde migratuar eritematöz lezyonlar tespit edilmiştir. Erkeklerde özellikle glans peniste ve kadınlarda vulvar bölgede iyi sınırlı, hafif kepekli, kırmızı plaklar izlenebilir (1,52).

Tırnak tutulumu hastaların %10-70'inde bildirilmiştir. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Artropatik psöriaziste tırnak tutulumu daha sık izlenir (56). El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Psöriazis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. Sarı yağ lekeleri psöriazis için patognomik sayılan tırnak bulgusudur. Bunun dışında yüksük tırnak, onikolizis, subungual hiperkeratoz, tırnak yatağı anomalileri ve splinter hemorajiler izlenebilir (1,2,56).

Püstüler psöriazis steril püstüllerle seyreden bir formdur. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır. Generalize form (Von Zumbush) eritemli zeminde nonfoliküler püstüller, yüksek ateş ve periyodik ataklarla seyreder. Her iki cinsi de eşit olarak etkiler. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir. Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür. Haftalık periyotlar halinde alevlenmeler görülebilir. Lokalize tipi (Barber tipi püstüler psöriazis) palmoplantar bölgede görülür. Bu form kadınlarda ve erişkinlerde daha sık görülür. Primer lezyon normal görünümlü deri üzerinde ortaya çıkan 2-4mm çapındaki steril püstüllerdir. Kuruyan püstüller 8-10 günde dökülürler (57).

Psöriatik artrit, Wright tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür; asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, sifal tutulum, artrit mutilans. En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu bulunur. Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit izlenebilir. Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psöriazis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tiple birlikte görülür. Distal interfalangial eklem tutulumu olanların %80-100'ünde görülür (58-60). Psöriazisli



vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise spondilit de eşlik edebilir. Arthritis mutilans klinik olarak, eroziv artrit, deformite, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falankların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir (60-62).

### **2.1.5. Prognoz**

Psöriazisin seyri oldukça değişkendir ve hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların lokalizasyonu, psöriazisin klinik tipi, hastanın tedaviye uyumu prognoz açısından önemlidir. Bazı hastalarda lezyonlar uzun süre stabil kalırken bazılarında yeni lezyon çıkışı devam etmektedir. Sınırlı sürelerle lezyonsuz dönemler görülebilir ve nadiren tam iyileşme de izlenebilir. Psöriazis vulgariste en sık izlenen komplikasyon atipik psöriazis şekillerine dönüşebilmesidir (2,52).

Psöriazise bir çok sistemik hastalık eşlik edebilmektedir. Eklem tutulumları açısından aynı grupta sınıflandırılan psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Genel popülasyonda psöriazis sıklığı yaklaşık %2-3 iken, Crohn hastalığı olanlarda psöriazis sıklığı %9 olarak bildirilmiştir (63). Psöriazis hastaları kardiyovasküler hastalıklar için de risk taşımaktadır (64). Psöriazis hastalarında artmış plazma homosistein ve lipit konsantrasyonlarının aterotrombotik komplikasyon gelişiminde önemli rolü olduğu savunulmuştur (65). Bir çalışmada uzun yıllardır psöriazis tanısı olan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde hafif diastolik disfonksiyon tespit edilmiştir (66). İsrail'den yapılan geniş serili bir çalışmada ise, psöriazisde diabetes mellitus ve ateroskleroz sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (67).

### **2.1.6. Histopatoloji**

Erken evre lezyonlardaki ilk dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstrasvazyonudur. Bunları takiben, epidermisin alt hücre

katmanlarında fokal spongiöz ve lenfositik ekzositoz gelişir. Nötrofiller epidermisde yer yer Kogoj'un spongioform mikropüstülleri şeklinde gözlenir. Psöriazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış Rete çıkıntıları da izlenmeyebilir (1,2,68).

İleri evre lezyonlarda ise yüzeysel dermisde yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler izlenir. Bu kapillerler belirgin papillamatozis ve incelmış suprapapiller bölgeler nedeni ile bazal keratinositlere yapışık biçimde yer alırlar. Psöriatik lezyonlarda korneum tabakası parakeratotik hal almaktadır. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgin olarak gözlenmektedir (1,68).

### **2.1.7. Klinik skorlama**

Psöriazis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psöriazis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASİ hesaplanırken şu formül kullanılır:  $0.1x(Eb+Ib+Db)xAb + 0.2x(Eu+Iu+Du)xAu + 0.3x(Eg+Ig+Dg)xAg + 0.4x(Ea+Ia+Da)xAa$ . Formülde 'A' için verilecek değer psöriazis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir (69).

### **2.1.8. Tedavi**

Psöriazis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu nedenle psöriazis tedavisinde ilaç seçimi yapılırken ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler de göz önüne alınıp değerlendirilmelidir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psöriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psöriazisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (70) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Topikal tedaviler	Sistemik tedaviler	Fototerapi
Kortikosteroidler	Metotreksat	PUVA
Salisilik asit	Asitretin	dbUVB
Nemlendiriciler	Siklosporin	UVB
Antralin	Hidroksiüre	
Kalsipotrien	6-tiyoguanin	
Tazaroten	Fumarik asit esterleri	
Takrolimus	Mikofenolat mofetil	
Pimekrolimus	Biyolojik ajanlar	
	-Alefasept	
	-Efalizumab	
	-Etanersept	
	-İnfliksimab	

Genel prensip olarak kalın skuamlı psöriazis plaklarında önce keratolitik tedavi uygulamak gereklidir, böylece diğer topikal ajanların penetrasyonu artırılabilir. Salisilik asit en sık kullanılan keratolitik olup, genellikle %3-6 oranlarında yeterli etki sağlar. Oklüzyon uygulandığında keratolitik etki daha da artar (71,72).

Topikal kortikosteroidler en sık kullanılan tedaviler olup etkilerini antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile gösterirler. Lezyonların lokalizasyonuna göre topikal steroidin potensi ve formu belirlenir. Palmoplantar psöriaziste yüksek potens topikal kortikosteroid tercih edilir (71-73). Topikal kortikosteroidlerin antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyonları da oldukça etkili bulunmuştur (74).

Topikal kortikosteroidler ile salisilik asit kombine halde kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, mometazon furoat ile %5 salisilik asit kombinasyonu her iki ajanın tek tek kullanılmalarından daha etkili bulunmuştur.(75)

Nemlendiriciler, stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır. Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluşu engelleyerek relaps gelişmesini

geciktirir (76).

Vitamin D analogları, kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlar konumuna gelmiştir. Kronik plak tip psöriaziste diğer psöriazis formlarına göre etkinliği daha yüksektir. Toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılır. Topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılabilir (71). Bir çalışmada hafta sonu süperpotent kortikosteroid, hafta içi kalsipotrien kullanımı ile 6 ayda %76 remisyon elde edilirken, hafta sonu süperpotent kortikosteroid hafta içi plasebo kullanımı ile %40 remisyon elde edilmiştir (77).

Antralin, antipsoriatik-antimitotik etkili bir ajan olup irritasyon ve boyanma yaptığı için kullanımı oldukça azalmıştır. Katranın antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır, günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır. Saçlı deri psöriazisi için şampuanların içinde %5-20 konsantrasyonlarında kullanılır (71,76,78).

Tazaroten, topikal bir retinoid olup etkisini keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltarak gösterir. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan vakalarda kullanılır (71). Kontrollü çalışmalarda plasebo ve flusionidden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Potent kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik artar (76).

Topikal tedavilerle remisyon süreleri değerlendirildiğinde; kortikosteroidlerden flusionid ile 84 günde %55 relaps, betametazon dipropionat ile 90 günde %66, 180 günde %80 relaps tespit edilmiştir. Antralin ile remisyon süreleri 120-180 gün kadardır. Kalsipotrien ile ortalama relapsız süre 43 gün olarak tespit edilmiştir. Tazaroten %0.1 jel ile 90 günde %18 relaps saptanmıştır (79).

Orta veya şiddetli psöriazis olgularında ise, sistemik ilaç tedavisi veya fototerapi tercih edilir. En sık kullanılan tedaviler metotreksat, asitretin, PUVA ve siklosporin tedavileridir (80).

Metotreksat, psöriazis tedavisinde en etkili ilaçlardan biridir. Özellikle psöriatik artritte oldukça etkilidir. Psöriatik eritroderma ve püstüler psöriazis gibi şiddetli

formların tedavisinde de endikedir. Retinoidler, püstüler ve eritrodermik psöriazis monoterapisinde oldukça etkilidir. Plak ve guttat psöriazisde yavaş etkilidir. Asitretin, düşük dozlarda alındığında PUVA ve UVB ile iyi tolere edilir (81,82). Siklosporin, psöriazisin her formunda etkili bir ilaç olmasına rağmen kısa süreli kullanımlarda daha güvenlidir. Metotreksata göre yanıt biraz daha yavaştır (83).

Psöriaziste PUVA, UVA, UVB ve dbUVB tedavileri de kullanılabilir. Eritrodermik ve generalize püstüler psöriazisin PUVA ile tedavisi güç olmasına rağmen, temelde tüm psöriazis tipleri PUVA'ya cevap vermektedir. Psöriaziste dar bant UVB, en az PUVA kadar etkili bulunmuştur. Remisyon daha kısa sürede gelişir ve uzun dönem yan etkileri daha azdır (84).

Bununla birlikte, monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir (80,85).

Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme ve remisyon süresini kısaltmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin UVB ile kombinasyonu ise terapötik bir avantaj sağlamaz. Bu yüzden rutinde UV tedavileri ile kombine edilmemeli, sadece dirençli lezyonlarda uygulanmalıdır (78).

Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Oral izotretinoin, fototerapi ile kombinasyonda asitretin ve etretinat kadar etkilidir. Retinoidler, siklosporin dahil olmak üzere diğer psöriazis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (82). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu kanser riskini artırması nedeniyle kontrendikedir (85,86).

Diğer bir tedavi modeli olan dönüşümlü tedavi ile toksik etkiler azaltılabilir. Yaygın psöriazisli ve metotreksata dirençli olgularda, siklosporin ve asitretinin ardışık olarak kullanımı etkin bir tedavi seçeneğidir (82). Yeni biyolojik tedavi ajanları da hem dönüşümlü hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılabilir (85,87). Şiddetli

olgularda UVB, PUVA, metotreksat, asitretin, siklosporin ve biyolojik ajanlar dönüşümlü olarak kullanılabilir (88).

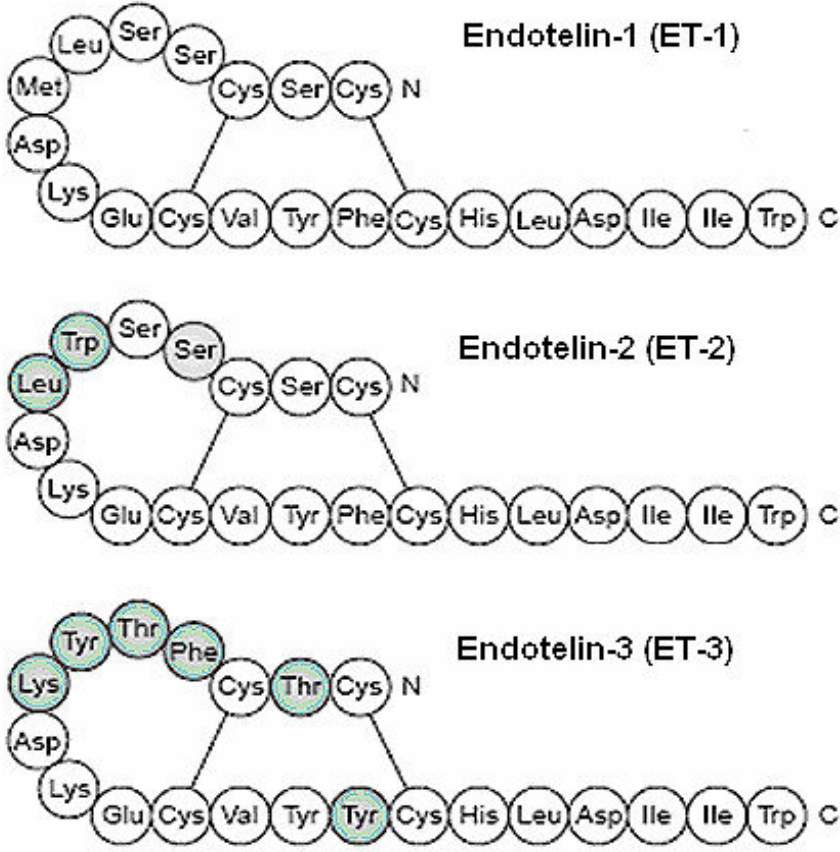
Excimer lazer, psöriazis tedavisinde alternatif bir tedavi olarak sunulmaktadır. Psöriazis hastalarının 308 nm excimer lazer ile tedavisinin yapıldığı çok merkezli bir çalışmada hastaların %72'sinde 10 seansta lezyonların en az %75'inde düzelme olduğu bildirilmiştir (89).

## **2.2. Endotelinler**

Endotelinler (ET), bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir (90). İlk defa 1985 yılında Hickey ve ark. (91) tarafından, "endotensin veya endothelial contracting faktör" olarak tanımlanmış, 1988 yılında Yanagisawa ve ark. (92) tarafından kültürü yapılmış domuz aortu endotel hücrelerinden izole edilmiştir. Kimyasal yapıları, akrepler ve yılanlar tarafından yapılan ve bir nörotoksin olan sarafatoksinlere benzer. Endotelinler değişik organizmaların çeşitli hücre kültürlerinden elde edilmektedir (93). Geniş dağılımı, otojenite ve erişkin hayatı esnasındaki ekspresyonları, hücre içi faktörler olarak primer rolleri ve biyolojik etkilerinin kompleksliği nedeniyle otokoidler ve sitokinler olarak kabul edilmektedirler (94).

Endotelinler 21 aminoasitten oluşan polipeptit ailesinin bir üyesidir. Yapılarına katılan aminoasitler arasındaki çok az farklılıklarla; endotelin-1 (ET-1), endotelin-2 (ET-2) ve endotelin-3 (ET-3) olmak üzere üç izoformu vardır (Şekil 3) (95,96). Karboksil ucundaki 7. ve 11. aminoasitler ile amino ucundaki 1. ve 3. aminoasitler arasında iki tane zincir içi disülfid bağı vardır. İzopeptidler arasındaki temel fark, amino ucundaki segmentlerdedir (97).

Endotelin A (ETA) ve endotelin B (ETB) olmak üzere birbirine benzer iki endotelin reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler glikoproteinlerden oluşmuşlardır. ETA reseptörü, en yüksek afiniteyi ET1'e gösterirken, ETB reseptörü her üç forma eşit derecede afinite gösterir. Etkilerini G proteinler aracılığı ile oluştururlar (90,95,97).



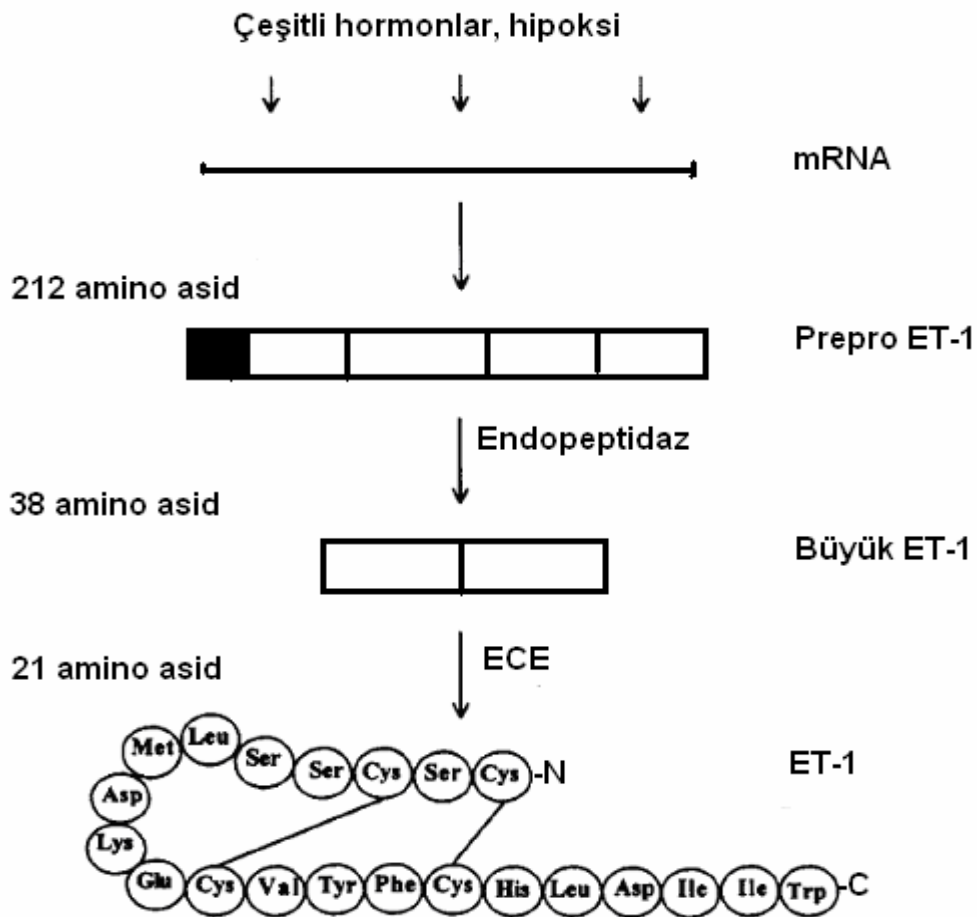
**Şekil 3.** Endotelinlerin moleküler yapıları (97).

ET reseptörlerinin çeşitli dokulardaki farklı dağılımı, endotelinlerin farklı etkiler oluşturmasına sebep olur. ETA reseptörleri kalp, beyin, damar düz kas hücrelerinde sentezlenir ve ET-1'in kasıcı etkisinden sorumludur. ETB reseptörleri ise böbrekler, uterus, santral sinir sistemi ve endotel hücrelerinde daha yoğun bulunmaktadır. Endotelinlerin endotel yüzeyinde bulunan ETB reseptörü ile etkileşimi sonucunda endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) ve prostasiklin ( $PGI_2$ ) açığa çıkarak vazodilatasyona yol açar (97,98).

Endotelin sentezi, endotelin dönüştürücü enzimler (ECE) tarafından gerçekleştirilir. Hücre membranına bağlı bir metalloproteaz olan ECE'nin; ECE-1 ve ECE-2 olmak üzere iki şekli vardır. ECE-1 çeşitli hücrelerden izole edilmiştir ve 758 aminoasitlik iç membrana bağlı bir enzimdir. ECE-1, ET-1'i ET-2 ve ET-3'den daha etkili parçalar. ECE-1 m-RNA'sı en fazla endotelde yapılır, fakat adrenal bezler,

akciğerler, böbrekler ve bağırsaklarda da yapılabilir. Dağılımı ET-1'e benzer (Şekil 4) (99,100).

Endotel hücresinde endotelinlere ait sekretuar granüllerin bulunmayışı, bunların hücre içinde depo edilmediğini, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt olarak hızla sentezlenip salındıklarını gösterir. Endotelinlerin salınımına sebep olduğu bilinen faktörler arasında; trombin, transforme edici büyüme faktörü (TGF), IL-1 $\alpha$ , TNF, epinefrin, norepinefrin, anjiyotensin, arjinin, vazopressin, siklosporin, bombesin, kortizol, düşük dansiteli lipoproteinler, hiperkolesterolemi, iskemi, hipoksi ve stres değişiklikleri yer alır. ET-1 sentezini inhibe eden maddeler arasında ise, atrial natriüretik peptid (ANP), prostasiklin ve NO gibi vazodilatörler sayılabilir (90,97,101,102).



Şekil 4. Endotelin-1'in sentezi (99).



ET-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve hücrel kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-endotelin birleşmesini takiben, G-proteinleri de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktifler. Fosfolipaz C'nin aktive olması, fosfotidilinositolün hidrolizine sebep olur. Hidroliz sonucu; inositol 1,4,5 trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol oluşur (DAG). IP<sub>3</sub>, sarkoplazmik retikulumdaki depolardan Ca<sup>+2</sup> serbestleştirir ve intrasellüler Ca<sup>+2</sup> artışına neden olur. Intrasellüler Ca<sup>+2</sup>; nörotransmitter serbestleşmesini, salınımını ve hücrel kontraktıl mekanizmayı aktive eden miyozin hafif zincir kinazını da içeren çeşitli enzimlerin aktivasyonunu ve diğer mekanizmaları düzenler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar (99-101,103).

Endotelinler, endotelial ve nonendotelial hücreler tarafından üretilmektedir. Makrofajlar, monositler, hepatositler, böbrek mezengial hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve çeşitli tümör hücrelerinin endotelin ürettikleri tespit edilmiştir. Çeşitli hücre kültürlerinde mitogenezi kuvvetli şekilde stimüle ettikleri bildirilmiştir. IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisi ile keratinositlerden de ET-1 sentezlenebilmektedir. Sentezlenen ET-1, keratinositler üzerine otokrin büyüme faktörü etkisi gösterir ve keratinosit proliferasyonunu kronik olarak uyarır (4,5). Ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) yoluyla anjiogenezisi de uyarır (6,7).

Endotelinlerin çeşitli vücut sistemleri üzerine olan etkilerinin anlaşılması ile bunların istenmeyen etkilerini ortadan kaldıracak reseptör antagonistleri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, son yıllarda değişik kompetatif ET reseptör antagonistleri tanımlanmıştır. Bu antagonistlerin çoğu ETA reseptörünün spesifik antagonist olup ET-1'in yol açtığı kasılmayı önler. Son yıllarda sentetik analogları da üretilmiştir. Bunlar ET-1 in kasıcı etkilerinin yanı sıra fosfoinositol metabolizması ve mitogenez üzerine olan etkilerini de bloke etmektedir. Bunların çoğu henüz deneme aşamasındadır. Oral yolla uygulanabilen ve peptit yapısında olmayan bosentan yeni keşfedilmiş güçlü bir ET reseptör antagonistidir (104).



NOS, sitokrom P-450 tipinde bir enzimdir. Konstitüsyonel NOS (cNOS) ve indüklenebilen NOS (iNOS) olmak üzere iki temel izoformu bulunur. cNOS endotelial (eNOS) ve nöronal NOS (nNOS) olarak iki alt gruba ayrılır (105-107). NOS formları hem buldukları hücre tipleri, hem de üretilen NO'nin miktarı bakımından farklılıklar gösterirler. iNOS'ın, keratinositler, Langerhans hücreleri, fibroblastlar, endotel ve damar düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri gibi derideki birçok hücrede bulunduğu, eNOS'ın esas olarak endotel hücrelerinde, nNOS'ın ise dermis ve epidermisteki sinirlerde, melanositler ve keratinositlerde bulunduğu saptanmıştır (106-108).

Hücreler içinde sürekli olarak eksprese edilen cNOS, kısa patlamalar halinde az miktarda NO salınımına yol açar. iNOS immünolojik veya inflamatuvar uyarılardan sonra eksprese olur, sürekli ve çok miktarda NO üretir. cNOS hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayarak vazodilatasyon ve nörotransmisyonu aracılık eder. iNOS konak savunmasında etkili olur, ayrıca sitotoksik ve immün düzenleyici eylemleri vardır (105-109).

iNOS, başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çeşitli faktörlerle indüklenebilir, bunlar içinde IFN- $\gamma$  anahtar sitokindir. iNOS indüksiyonunu engelleyen birçok sitokin ve farmakolojik madde de bulunmaktadır. Ayrıca inflamatuvar dermatozların tedavisinde kullanılan metotreksat, siklosporin, takrolimus ve antralinin, çeşitli mekanizmalarla NO üretimini engellediği tespit edilmiştir (106,107,110).

cNOS ile düşük konsantrasyonda oluşan NO, guanil siklazı aktif hale getirir, böylece cGMP oluşumu artar. cGMP protein kinazları aktive eder, miyozin hafif zincirlerinin defosforilasyonuna ve kas gevşemesine yol açar. Bunun sonuçları ise damar gevşemesi, kan basıncında düşme ve yerel kan akımında artmadır. iNOS ile yüksek konsantrasyonda ve sürekli üretilen NO, hücredeki  $\text{Cu}^{++}$  ve  $\text{Fe}^{++}$  içeren proteinlerle etkileşerek yüksek ölçüde toksik hidroksil radikalleri açığa çıkar. Bunun sonucunda büyük bir oksidatif hasar gelişir. NO toksisitesine yol açan en önemli yol, süperoksit anyonu ile birleşip peroksi nitrit oluşturmaktır. Peroksi nitrit, hücreler için NO'den daha toksiktir, çünkü bu madde lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre membran akışkanlığını azaltır (106,107).

NO, düşük konsantrasyonda T hücre çoğalması için gerekli iken, yüksek konsantrasyonda aktif Th1 hücrelerinden IFN- $\gamma$  ve IL-2 yapımını engeller. IL-2'nin azalması Th1'in çoğalmasını önler. NO, Th2 hücrelerini etkilememektedir. Düşük konsantrasyonda NO antiinflamatuvar etkiler yaratırken, yüksek konsantrasyonda proinflamatuvar etki gösterir (106,107,111).

NO, çeşitli mikroorganizmalara, tümör hücrelerine ve alloantijenlere karşı etkilidir. Kontrolsüz NO yapımı ise, otoimmün hastalıklarda olduğu gibi hücreleri kendi kendine yıkıma götürür (106,107,111).

NO deri üzerinde de çeşitli etkiler oluşturur:

Yara iyileşmesinin ilk evresinde inflamasyon mediatörlerine bağlı olarak NO üretimi baskındır ve bu durum yarada enfeksiyonu önler. Daha sonra artan epidermal büyüme faktörü (EGF) üretimi keratinosit çoğalmasını hızlandırırken NO üretimini baskılar (106,107,112,113).

UV ile ışınlanmış melanositlerde nNOS ile oluşan NO, melanogenezi uyarır. Hem UVA hem UVB ile iNOS indüklenerek yoğun NO üretimi gerçekleşir. Bu, deriyi tahrip etmekten çok koruyucu özelliindedir. Buna karşılık düşük doz UV'nin IFN- $\gamma$  veya TNF- $\alpha$  ile oluşan NO üretimini önemli ölçüde baskıladığı da gösterilmiştir. Bu durum UVB'nin psöriazisteki antiinflamatuvar ve tedavi edici etkilerini kısmen açıklayabilir (106,107,113,114).

eNOS ile oluşan NO, deri damarlarında da vazodilatasyon yaratarak istirahat durumundaki deri kan akımının devamını sağlar. NO'nin keratinositlerde VEGF'in üretimini arttırarak anjiyogenezi uyardığı tespit edilmiştir (105,106,112,115).

Keratinositlerin çoğalması ve farklılaşması üzerinde NO'in çift yönlü bir etkisi vardır. Düşük NO düzeyleri çoğalmada önemli bir artış meydana getirir. Sitokinlerin etkisiyle uyarılan yüksek miktarda NO üretimi, keratinosit farklılaşmasını arttırır ve çoğalmasını engeller. NO, keratinositlerin çoğalmasını uyaran bir sitokin olan IL-8'i arttırırken, çoğu hücrede apoptoza da yol açar. Bu birbiriyle çelişen sonuçlar yine

keratinositler çevresindeki NO miktarındaki farklılıklarla açıklanmaya çalışılmaktadır (106,107,112).

Yapılan araştırmalarda birçok deri hastalığında NO'in rolü ortaya konmuştur. Bu dermatozların çoğunda lezyonlarda iNOS ekspresyonu artmıştır. Bu durumun en belirgin olduğu dermatoz ise psöriazistir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta grubu

Çalışmamız, Haziran 2006 ile Haziran 2007 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya, klinik bulgular ile tanı konulmuş, 20-60 yaş aralığında, sistemik bir hastalığı olmayan 35 kronik plak tip psöriazis hastası alındı. Püstüler psöriazis, eritrodermik psöriazis, psöriatik artrit gibi diğer psöriazis formları çalışmaya dahil edilmedi. Son 10 gündür herhangi bir topikal veya sistemik tedavi alan hastalar, sigara içenler, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği gibi ek bir sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra hasta onam formu imzalatıldı. Hastalardan ayrıntılı bir öykü alınarak yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, şimdiye kadar alınan tedaviler, aile hikayesi, eklem ağrısı gibi bulgular kaydedildi. Eşlik eden hastalıklar genel fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri kullanılarak ekarte edildi. Hastaların ayrıntılı olarak dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla psöriazis alan şiddet indeksi (PASİ) kullanıldı. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]) eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplandı. PASİ hesaplanırken şu formül kullanıldı:  $0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$ . Formülde A için verilecek değer psöriazis

lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlendi. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlendi (69). Hastalar; PASİ skoruna göre 0-5 arasında olanlar hafif, 5-15 arasında olanlar orta ve 15 ve üzeri değerler şiddetli olarak üç gruba ayrıldı.

### **3.2. Kontrol grubu**

Sistemik bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sigara içmeyen, yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu otuz beş sağlıklı birey kontrol grubu olarak belirlendi.

### **3.3. Kan örneklerinin hazırlanması**

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubuna çalışma öncesi 3 gün boyunca nitrattan fakir (sebze ağırlıklı yemekler) diyet uygulandı. Her hastadan 12 saat açlık sonrası sabah saat 10:00 da, 5 cc venöz kan alındı. ET-1 ve NO çalışılacak numuneler antikoagülansız tüpe kondu. Kan örnekleri alındıktan 20 dakika sonra, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar, çalışma gününe kadar -80°C de saklandı. Serumlar çalışma günü sadece bir kez çözüldü.

### **3.4. Serum NO analizleri**

NO, üretildiği bölgede hızla önce nitrite ve daha sonrada nitrate dönüşür. Bu sebeple serumdaki total nitrat analizi doğrudan NO'in göstergesi olacaktır. Total nitrit ve nitrat tayini Cortas ve arkadaşlarının (116) metoduna göre yapıldı. Metodun temel prensibi; aktive edilen kadmiyum granüllerinin ortamdaki nitratı, nitrite indirgemesi ve oluşan nitritin Greiss reaktifi ile kırmızımsı bir renk oluşturması ve bu rengin 548 nm'de okunması esasına dayanmaktadır. Kadmiyum granülleri, gliserin-NaOH tamponu (0,25 M, pH:9,7) %1'lik sulfanilamid, %1'lik N-Naftiletilediamin, 5 mmol/L bakır sülfat, sodyum nitrit, sülfirik asit (0,1 mol/L) çözeltileri refrakter olarak kullanılmıştır. Kadmiyum granüllerine 5 mmol/L'lik bakır sülfattan 1 ml eklendi, 2

dakika sonra vortekslenerek kadmiyum aktive edildi. Kadmiyum üzerine 0,5 ml süpernatant, 0,5 ml gliserin-NaOH tamponu eklendi ve 2 saat boyunca çalkalandı. Böylece dokudaki nitratın kadmiyumla nitrite indirgenmesi sağlandı. 2 saat sonra, 0,5 ml indirgenmiş sıvı alındı, üzerine 0,5 ml Greiss reaktifi eklendi (sülfanilamid+ N-naftiletilediamin) 30 dakika inkübe edildi. Sürenin sonunda spektrofotometre 548 nm'de distile su ile sıfırlandı ve numunelerin absorbanları okundu. Numunelerin nitrit konsantrasyonları, hazırlanan sodyum nitrit grafiğinden yararlanılarak hesaplandı.

Hasta ve kontrol gruplarının NO değerleri, nitrit ve nitrat düzeylerinin ortalaması alınarak 'µmol/L'birimi ile verildi.

### **3.5. Serum ET-1 analizi**

Serum ET-1 düzeyleri, Cayman marka, insan endothelin-1 kitleri ile ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar, hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri alınarak 'pg/ml'birimi ile verildi.

### **3.6. İstatistiksel analizler**

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) version 13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Psöriazis hastaları ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanıldı. P değerinin anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi. Aritmetik ortalamalar  $\pm$  SD ile birlikte verildi. Hastaların PASİ skorları ile ET-1, nitrit (NO<sub>2</sub>) ve nitrat (NO<sub>3</sub>) arasındaki korelasyon grafikleri Sigma Plot Version 10.0 istatistik paket programı ile korelasyon testi kullanılarak yapıldı. Korelasyonun derecesi r<sup>2</sup> değeri ile bildirildi ve r<sup>2</sup> değerinin anlamlılık sınırı <1 olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik bulgular

Çalışmamızda, klinik olarak kronik plak tip psöriazis tanısı alan otuz beş hastanın serum örnekleri değerlendirildi. Bir hasta (hasta no:5) ET-1 ve NO değerleri çok yüksek olduğu için değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların yaş ortalaması  $34.82 \pm 11$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $31.86 \pm 8.5$  yıl idi ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda cinsiyet dağılımı 20 erkek ve 14 kadın iken kontrol grubunda cinsiyet dağılımı 21 erkek ve 14 kadındı ( $p > 0.05$ ). Hastaların ortalama PASİ skoru:  $12,41 \pm 9,26$  (max: 31,80; min: 2,10) olup hafif şiddetteki hastaların sayısı 11 (ortalama PASİ= 3,9) , orta şiddetteki hastaların sayısı 12 (ortalama PASİ= 9,3) ve şiddetli hastaların sayısı 11 (ortalama PASİ= 24,2) dir. Çalışmaya alınan psöriazis hastalarının demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

### 4.2. Laboratuvar bulguları

#### 4.2.1. Serum ET-1 düzeyleri

Psöriazis hastalarında ortalama serum ET-1 değeri  $13,7 \pm 9,43$  pg/ml iken, kontrol grubunda  $9,90 \pm 3,05$  pg/ml bulundu. Psöriazis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0.02$ ) (Tablo 7). Ortalama ET-1 değerleri, şiddetli grupta kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Grafik 1, Tablo 3). Hastaların serum ET-1 değerleri ile PASİ skorları arasında korelasyon testi yapıldığında, aralarında direkt korelasyon olduğu görüldü ( $r^2 = 0.130187903$ ) (Grafik 1 ve 3).

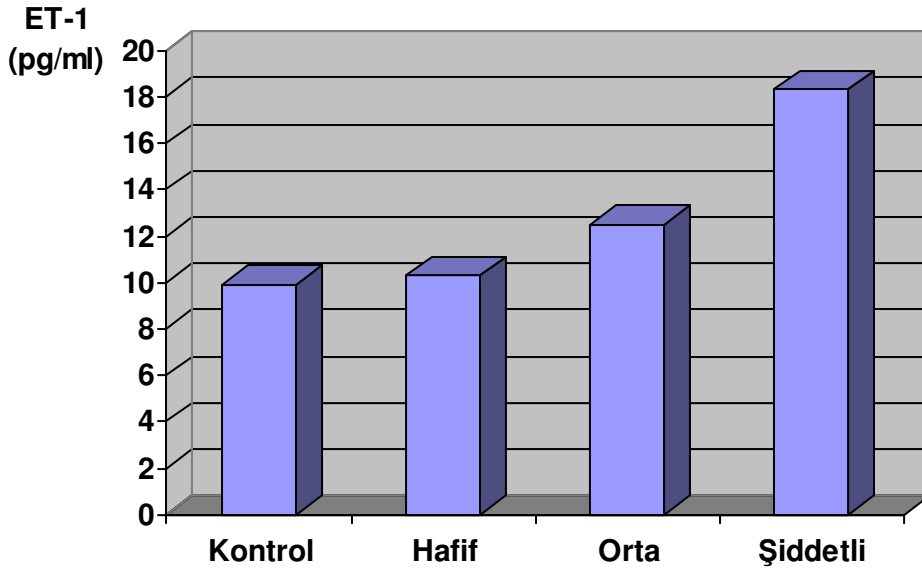
**Tablo 6.** Hastaların demografik özellikleri.

Hasta no	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Başlama süresi (yıl)	Subjektif şikayet	Aile öyküsü	Hastalık şiddeti
1	56	E	6	Kaşıntı	Var	Hafif
2	35	E	5	Kaşıntı	Yok	Hafif
3	33	E	2	Kaşıntı	Var	Orta
4	25	K	4	-	Var	Hafif
5*	36	E	3	Kaşıntı	Yok	Şiddetli
6	42	K	6	-	Yok	Orta
7	46	E	40	Kaşıntı	Yok	Hafif
8	21	E	2	Kaşıntı	Var	Hafif
9	44	E	2	Kaşıntı	Yok	Şiddetli
10	24	K	10	Kaşıntı	Var	Orta
11	30	E	11	-	Yok	Orta
12	48	E	20	-	Yok	Şiddetli
13	50	E	20	-	Yok	Şiddetli
14	43	K	15	Kaşıntı	Yok	Hafif
15	57	E	10	Kaşıntı	Var	Hafif
16	33	E	25	Kaşıntı	Yok	Şiddetli
17	39	K	19	Kaşıntı	Yok	Orta
18	42	K	13	Kaşıntı	Yok	Orta
19	37	E	7	-	Var	Şiddetli
20	20	K	9	Kaşıntı	Yok	Hafif
21	22	K	6	Kaşıntı	Var	Orta
22	28	E	8	Kaşıntı	Yok	Orta
23	30	E	10	Kaşıntı	Yok	Hafif
24	28	E	11	-	Yok	Şiddetli
25	35	K	5	Kaşıntı	Yok	Şiddetli
26	24	E	4	Kaşıntı	Var	Orta
27	34	K	8	Kaşıntı	Yok	Şiddetli
28	20	E	2	Kaşıntı	Var	Hafif
29	22	K	2	-	Yok	Şiddetli
30	24	E	6	Kaşıntı	Var	Orta
31	21	E	3	Kaşıntı	Yok	Şiddetli
32	32	K	8	Kaşıntı	Yok	Hafif
33	41	K	1	Kaşıntı	Var	Orta
34	40	K	4	Kaşıntı	Var	Orta
35	58	E	10	Kaşıntı	Yok	Şiddetli

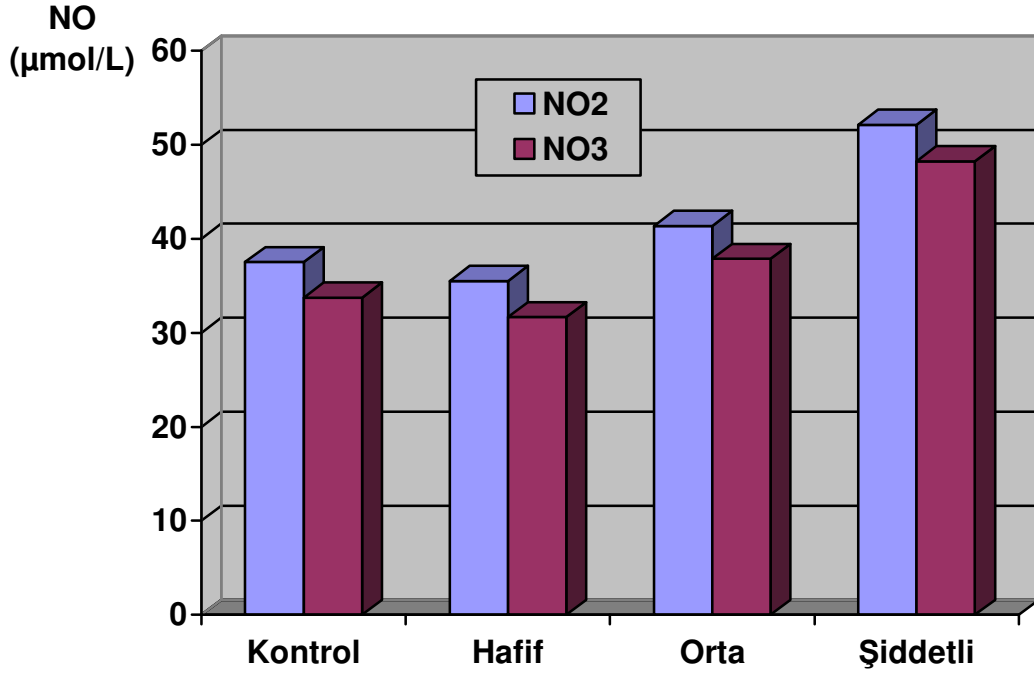
\* Hastanın ET-1 ve NO değerleri çok yüksek olduğundan çalışmadan çıkarıldı

#### 4.2.2. Serum NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> düzeyleri

Psöriazis hastalarında ortalama serum NO<sub>2</sub> değerleri 42,77±14,28 µmol/L, NO<sub>3</sub> değerleri 39,04±14,68 µmol/L kontrol grubunda ise sırası ile, 37,53±10,72 µmol/L ve 33,76±10,56 µmol/L bulundu. Psöriazis hastaları ile kontrol grubunun NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 7). Ortalama NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> değerleri şiddetli grupta kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.05). Hafif grupta ise, kontrol grubuna oranla düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Hastaların serum NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> değerleri ile PASİ skorları arasında korelasyon testi yapıldığında, aralarında direkt korelasyon olduğu görüldü (NO<sub>2</sub> ile PASİ arasında r<sup>2</sup>=0.1480276813, NO<sub>3</sub> ile PASİ arasında r<sup>2</sup>=0.132121912) (Grafik 2, 4 ve 5) (Tablo 8).



**Grafik 1.** Hasta ve kontrol grubu ortalama ET-1 değerleri.



**Grafik 2.** Hasta ve kontrol grubu ortalama NO değerleri.

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol grubu serum ET-1, NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> değerlerinin karşılaştırması\*

	Hasta	Kontrol	P
ET-1 (pg/ml)	13,7±9,43	9,90±3,05	0,02**
NO <sub>2</sub> (µmol/L)	42,77±14,28	37,53±10,72	0,08
NO <sub>3</sub> (µmol/L)	39,04±14,68	33,76±10,56	0,09

\* Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir.

\*\* p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı değerler)

**Tablo 8.** Hastalık şiddeti ile serum ET-1, NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> değerlerinin karşılaştırması\*

Hastalık şiddeti	ET-1 (pg/ml)	NO <sub>2</sub> (µmol/L)	NO <sub>3</sub> (µmol/L)
<b>Kontrol</b>	9,90±3,05	37,53±10,72	33,76±10,56
<b>Hafif</b>	10,34±4,75	35,50±5,28	31,66±5,38
<b>Orta</b>	12,58±9,74	41,36±9,6	37,86±10,2
<b>Şiddetli</b>	18,34±11,36	52,13±19,70	48,27±20,36
<b>P</b>	p1=0,7 p2=0,1 p3=0,000** p4=0,4 p5=0,2 p6=0,04**	p1=0,5 p2=0,2 p3=0,003** p4=0,08 p5=0,1 p6=0,01**	p1=0,5 p2=0,2 p3=0,003** p4=0,08 p5=0,1 p6=0,01**

\* Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir.

\*\* p<0.05 (istatistiksel olarak anlamlı değerler)

**p1:** Hafif ve kontrol grubunun karşılaştırılması

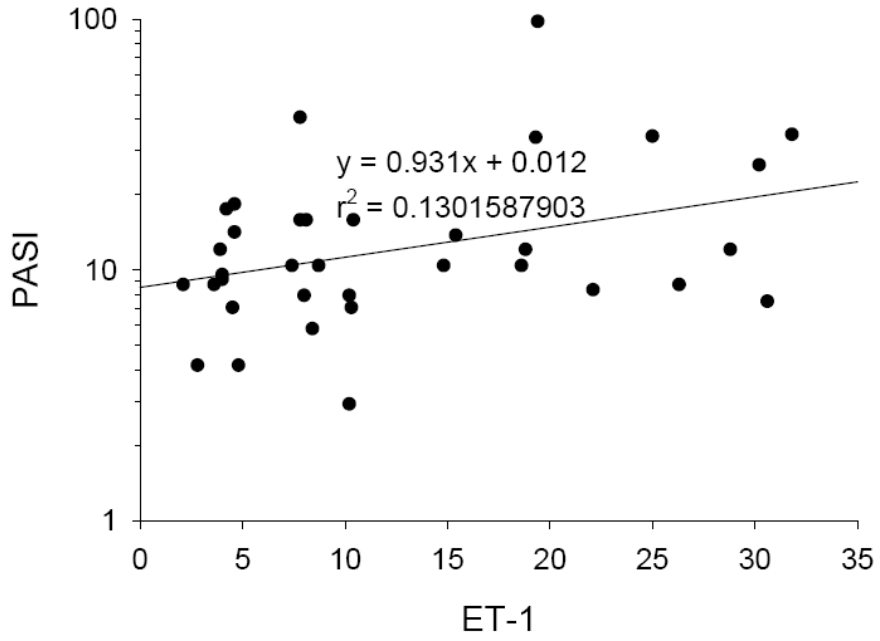
**p2:** Orta ve kontrol grubun karşılaştırması

**p3:** Şiddetli ve kontrol grubun karşılaştırması

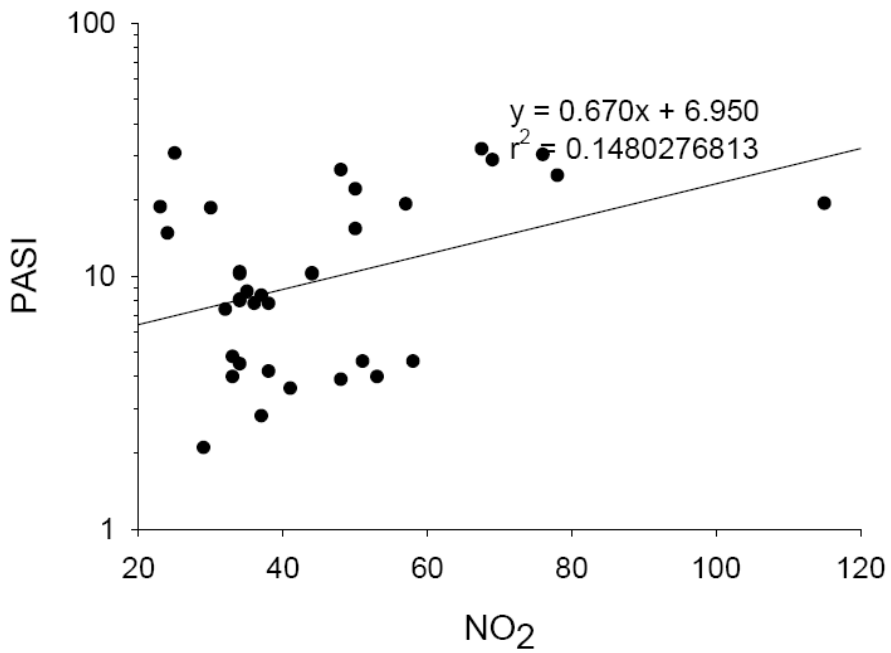
**p4:** Hafif ve orta grubun karşılaştırılması

**p5:** Orta ve şiddetli grubun karşılaştırması

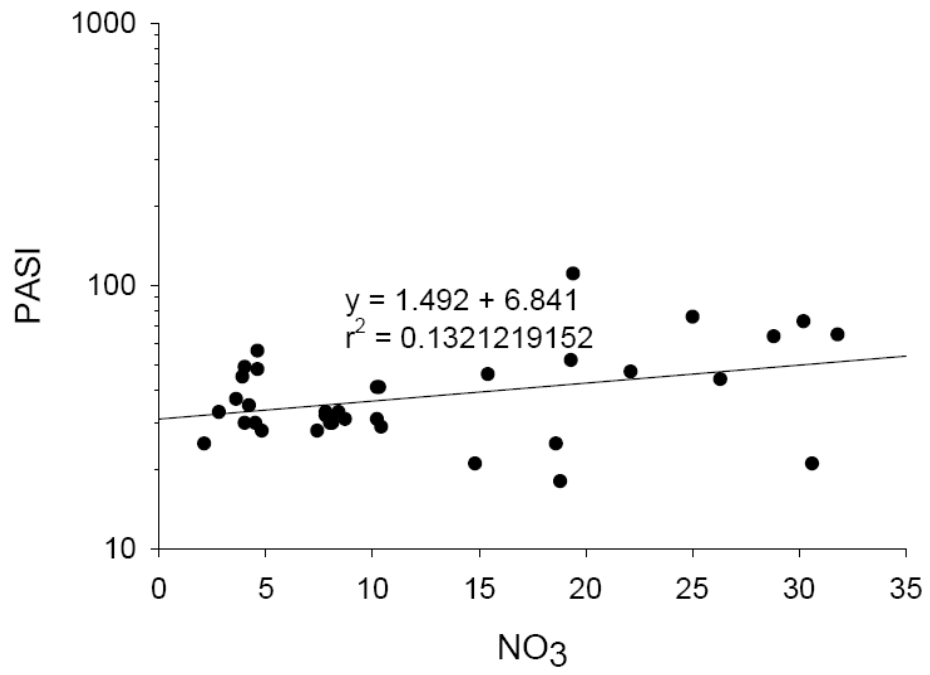
**p6:** Hafif ve şiddetli grubun karşılaştırması



**Grafik 3.** Hastaların PASİ skorları ile ET-1 değerleri arasındaki korelasyon.



**Grafik 4.** Hastaların PASİ skorları ile NO<sub>2</sub> değerleri arasındaki korelasyon.



**Grafik 5.** Hastaların PASİ skorları ile NO<sub>3</sub> değerleri arasındaki korelasyon.

## 5. TARTIŞMA

Psöriazis, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Türk toplumunda %1,3 civarında görülmektedir (16). Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok etken suçlanmıştır (1). Hastalığın patogeneğinde çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Keratinosit proliferasyonunda artış ve immün sistem aktivasyonu patogeneizde en çok üzerinde durulan mekanizmalardır (3,19). NO ve ET-1 in birçok inflamatuvar durum ile ilişkisinin tespit edilmesi üzerine, son zamanlarda psöriazis ile aralarındaki ilişki de araştırmalara konu olmuştur.

Endotelin-1; 21 aminoasitten oluşan, endotelyal ve nonendotelyal hücreler (makrofajlar, monositler, hepatositler, böbrek mezengial hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, keratinositler ve çeşitli tümör hücreleri) tarafından üretilebilen bir peptittir. Temel olarak vazokonstriktör etkisi mevcuttur ve bir çok vasküler patolojinin göstergesi olabilmektedir (90,97,101,102). Er ve arkadaşlarının (117) Behçet hastalarında yaptıkları bir çalışmada, serum ET-1 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin aktif grupta inaktif gruba oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca oküler tutulumu olanlarda serum ET-1 düzeyinin daha fazla yükseldiği bulunmuştur. Çalışma sonucunda endotelinlerin oküler vasküler hasarları gösterebilecek bir parametre olduğu bildirilmiştir.



Endotelin-1'in akciğer, karaciğer ve prostat kanserlerinde de yükseldiği tesbit edilmiş ve çeşitli proto-onkogenlerin ekspresyonunda görev aldığı bildirilmiştir. Nitrik oksit de endoteline benzer şekilde kanser hücreleri tarafından sekrete edilebilmektedir. Aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinom (BCC)'da, NO ve ET-1,2 düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada NO seviyesi BCC de kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş, aktinik keratozda ise kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif yükselme tespit edilmiştir. ET-1,2 düzeyi ise hem BCC hem de aktinik keratozda kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. UVB'nin neden olduğu hiperkeratinizasyon sonucu, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-8 gibi sitokinlerin üretimi artmaktadır. Bu sitokinler keratinosit kaynaklı ET sentezini artırmakta ve ETB reseptörlerinin uyarılması ile de NO sentezi artmaktadır. Her iki molekül de çeşitli büyüme faktörlerini artırarak ve ayrıca potansiyel mitojenik etkileri ve otokrin büyüme faktörü etkisi ile tümörün büyümesine neden olabilmektedir (118).

İn-vitro çalışmalarda IL-8'in ET-1 sentezini indüklediği, her ikisinin de keratinositler için mutajenik faktör olarak etki ettiği ve keratinosit hiperproliferasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (119,120). Trevisan ve arkadaşları (121), psöriazis hastalarında plazma ET-1 ve ET-2 düzeylerini kontrole oranla yüksek bulmuşlardır. Daha sonra 46 psöriazis vulgaris hastası ile yapılan bir çalışmada, plazma ve doku ET düzeyleri kontrole oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (122). Bonifati ve arkadaşları (123), psöriaziste hastalarının serum ve doku ET-1 düzeyleri ile serum IL-8 düzeylerini araştırmış, hastalarda kontrole oranla, hem serum hem de doku ET düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Çalışmada, hastaların serum ET-1 düzeyi ile PASİ skorları arasında direk korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, psöriazis hastalarının lezyon bölgelerindeki ET-1 konsantrasyonu lezyonsuz deriye oranla yüksek bulunmuş ve lezyonel derideki IL-8 düzeyi ile ET-1 konsantrasyonları arasında da direkt korelasyon saptanmıştır. ET-1'in IL-8 veya TNF- $\alpha$  gibi mediatörler ile indüklendiği ve bu şekilde psöriazis patogenezinde rol oynadığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalara benzer şekilde ET-1 düzeyi kontrol grubuna oranla yüksek tespit edilmiş ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca hastalarımızın PASİ skorları ile serum ET-1 düzeyleri arasında direkt bir korelasyon saptanmıştır.

Zachariae ve arkadaşları (124), 71 şiddetli psöriazis hastası ile yaptıkları bir çalışmada, sadece topikal tedavi alan hastaları, siklosporin A, metotreksat, asitretin ve hidroksiüre gibi sistemik tedavi alanlar ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, psöriazis hastalarındaki serum ET düzeyleri kontrole oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum ET düzeyindeki bu yükseklik en çok siklosporin alan hastalarda olurken, metotreksat kullanan hastalardaki yükselmenin topikal ve diğer tedavilerden fazla olduğu görülmüştür. Endotelindeki bu yükselmenin, keratinositlerden ve genişlemiş damarlardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, serum ET yüksekliğinin psöriazis tedavisiyle ve siklosporinin toksisitesi ile ilişkili olabileceği savunulmuştur.

Nitrik oksit ısıya dayanıksız ve stabil olmayan bir bileşiktir. Kısa sürede nitrit ve daha sonra da nitrate dönüşür. Bu nedenle çalışmamızda serum NO düzeyinin göstergesi olarak nitrit ve nitrat düzeyleri çalışılmıştır. NO; cNOS tarafından nöronlarda ve endotelial hücrelerden sentezlenirken iNOS enzimi aracılığıyla; lökositler, makrofajlar ve mezengial hücrelerden sentezlenmektedir. Endoteldeki cNOS tarafından üretilen küçük miktarlardaki NO, düz kas kasılmasına gevşeme yanıtı olarak salınır, trombosit ve lökositlerin endotele yapışmasını sağlar. Bununla birlikte aşırı miktarda üretimi doku hasarı yaratır ve immün yanıtı bozar (125,130). NO, vasküler permeabilite artışına ve vazodilatasyona yol açmaktadır. Siklooksijenazı aktive eder ve TNF- $\alpha$  üretimini stümüle eder (125-127,130). Endotel hücreleri tarafından sentezlenebilen NO vasküler sistem için önemli bir belirteçdir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada, Behçet hastalığı (BH) ile NO arasındaki ilişkiyi araştırmak için 27 aktif ve 25 inaktif Behçet hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, total serum nitrit seviyesi, BH'da kontrole oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. BH'daki ortalama serum nitrit seviyesi, aktif BH grubunda inaktif BH grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edilmiştir. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisi ile endotel hücrelerinden NO sentezi artabilmektedir. Bu nedenle BH'daki inflamasyona sekonder olarak NO'in yükselmiş olabileceği ifade edilmiştir (128). Jacob (129), kırmızı dermatozlar olarak adlandırdığı rozase ve eritrodermik psöriaziste, serum NO seviyelerinde yükselme saptamamıştır. Çalışmada, rozase etyopatogenezinde NO'in rol oynamadığı ifade edilmiştir.

Clancy ve ark. (130), sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün durumlarda NO'nin yükseldiğini, NO'nin otoimmünite ve inflamasyonda önemli bir rol oynadığını açıklamışlardır. Siebra ve arkadaşları (131), 22 pemfigus hastası ile yaptıkları bir çalışmada, serum NO düzeyi ile lezyonel derideki iNOS enzimi düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, derinin otoimmün bir bozukluğu olan pemfigus lezyonlarında mevcut olan inflamatuvar hücrelerin, NO üretimi için önemli bir kaynak oluşturduğu ve NO yüksekliğinin, artmış reaktif nitrojen radikalleri nedeniyle indirekt olarak yükseldiği ifade edilmiştir.

Akne vulgaris tanısı konmuş hastalar ile yapılan bir çalışmada, plazma nitrit ve nitrat düzeylerinin kontrole oranla anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur. Çalışmada, artmış olan plazma nitrit/nitrat düzeylerinin akne lezyonlarında artmış NO üretimine bağlı olduğu, NO'nin mitojenik ve proliferatif etkisi ile keratinositlerin hiperproliferasyonuna yol açarak keratin ve sebum birikimine neden olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada, akne lezyonlarında meydana gelen inflamasyon sonucunda aktiflenen inflamatuvar hücrelerin IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar mediatörler yoluyla NO sentezini indükleyebileceği, oluşan NO'nin ise potansiyel mitojenik etkileri ile keratinosit ve mast hücrelerinin proliferasyonuna neden olabileceği belirtilmiştir (132).

Kolb-Bachofen ve arkadaşları (133), psöriatik plaklarda iNOS ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. NO'nin proinflamatuvar veya antiinflamatuvar özelliği, konsantrasyonuna bağlı olarak değişmekle birlikte, psöriaziste proinflamatuvar özelliğe sahiptir (134). Cals-Gierson ve Ormerod (135), NO'nin keratinosit proliferasyonu ve anjiogenezde rol alan VEGF gibi mediatörlerin salınımını stimüle ettiğini açıklamışlar ve NO seviyesi düşük olduğunda keratinosit proliferasyonuna, yüksek olduğunda ise diferasyona yol açtığını ifade etmişlerdir.

Gokhale ve arkadaşlarının (134) yaptıkları çalışmada, 36 aktif psöriazis hastasında NO düzeylerine bakılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 36 hastanın 30'u kronik plak tip psöriazis, 4 eritrodermi, 2 hasta generalize püstüler psöriazis olup, kronik plak tip psöriazisi olan hastalarda NO düzeyleri, hastalığın şiddeti ile korele bulunmuştur. Çalışmamızda, ortalama nitrit ve nitrat düzeyleri, hasta grubunda kontrol

grubuna oranla yüksek bulunmuş, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ortalama nitrit ve nitrat değerleri şiddetli grupta kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Hafif grupta ise kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük saptandı. Hastalarımızın ortalama nitrit ve nitrat değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ancak aralarındaki istatistiksel anlamsızlığın hafif gruptaki NO düzeylerinin düşüklüğünden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca, bu çalışmaya benzer şekilde hastaların serum NO değerleri ile PASİ skorları arasında direkt bir korelasyon tesbit edilmiştir.

Orem ve ark.(136), aktif ve inaktif fazdaki 17 psöriazis hastasında NO seviyesine bakmışlar ve PASİ 16.5 ve üzerindeki hastalarda NO üretiminin artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca NO seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Bu çalışmada inaktif fazdaki psöriazis hastalarında (ort. PASİ= 1.7) NO seviyesi düşük bulunmuştur. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde hafif şiddetteki grupta (ortalama PASİ= 3,9) NO seviyesi kontrole oranla düşük bulunurken, şiddetli grupta (ortalama PASİ= 24,2) yüksek bulunmuştur.

Ormerod ve ark. (137), psöriazisli hastaların normal derisine NO-salgılatıcı krem sürülmesinin, T lenfosit ve endotel hücreleri için gerekli markırları artırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca psöriatik plaklara NG monomethyl L arginine gibi iNOS inhibitörlerin uygulandıktan sonra NO sentezinin azaldığı gösterilmiştir (138). Diğer taraftan Morhenn (139), psöriatik plaklara nitrogliserin gibi nitrik oksit vericileri uygulandıktan sonra tablonun kötüleştiğini göstermiştir. Nazami ve ark. (140), iNOS ekspresyonunu bloke eden statinlerin psöriazis benzeri durumlarda etkili olabileceğini savunmuşlardır.

Sonuç olarak, psöriazisteki inflamatuvar süreçte, artan IL-8, IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  gibi mediatörlerin etkisi ile keratinositlerden ET-1 sentezlenmektedir. ET-1, otokrin büyüme faktörü etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna yol açmaktadır. Yine ET-1'in dermal papillalardaki mikrodamarlarda mitojenik etkisi ile anjiogenezis indüklenmektedir. Ayrıca, inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle keratinositlerden iNOS ekspresyonu indüklenmekte ve NO sentezlenmektedir. ET-1, ETB reseptörlerini

uyararak NO artışına katkıda bulunmaktadır. Bulgularımız daha önceki az sayıda yapılmış klinik çalışmaları destekler niteliktedir, fakat NO ve ET'nin bir arada değerlendirildiği tek çalışma olması bakımından diğerlerinden farklılık göstermektedir. Çalışmamızda, psöriazis hastalarında serum ET-1 ve NO düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik ET-1 de istatistiksel olarak anlamlı iken, NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> de anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca hastaların serum ET-1 ve NO düzeylerinin, hastalık şiddeti (PASI skoru) ile korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, ET-1 ve NO'nun psöriazis patogeneğinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, selektif iNOS inhibitörlerinin ve ET reseptör blokörlerinin psöriazis tedavisinde kullanılabilirliğini ve ne derecede etkili olduğunu gösterecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Psöriaziste ortalama serum ET-1 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi.
2. Hastaların PASİ skorları ile serum ET-1 düzeyleri arasında direkt bir korelasyon mevcuttu.
3. Psöriaziste ortalama serum NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Hastaların PASİ skoru ile serum NO<sub>2</sub> ve NO<sub>3</sub> düzeyleri arasında direkt bir korelasyon mevcuttu.

## 7. ÖZET

### PSORİAZİS HASTALARINDA SERUM ENDOTELİN-1 VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Psöriazis, güçlü bir genetik yatkınlığı olan kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık; dünya popülasyonunun %1-3'ünde görülür, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta izlenir. Psöriazisin etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde psöriazisle ilişkili birçok gen tesbit edilmiştir ancak çevresel tetikleyicilerin bu genler üzerindeki etkileri ve hastalığın patogenezindeki rolleri açık değildir. Keratinositler sitokin ve büyüme faktörleri üretebilir ve bunlardan bazıları otokrin yolla hücre proliferasyonunu uyarabilir. Endotelinler (ET), ET-1, ET-2 ve ET-3 olarak adlandırılan üç vazoaaktif peptid ailesidir. Psöriaziste interlökin (IL)-8, IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisi ile keratinositlerden sentezlenebilir. Sentezlenen ET-1, keratinositler üzerine otokrin büyüme faktörü etkisi gösterir ve keratinosit proliferasyonunu kronik olarak uyarır. Artmış olan ET-1 muhtemelen ETB reseptörleri aracılığı ile nitrik oksit (NO) sentezini de uyarır. Nitrik oksit ise bir çok fizyolojik ve patolojik olayda rol alan ve lokal olarak sentezlenen bir habercidir. Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin izoformları aracılığıyla arjininden sentezlenir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  aynı zamanda NO sentezini de uyarır. Artan NO üretimi ise keratinosit proliferasyonunu artırır. Psöriaziste, ET-1 ve NO düzeylerinin psöriatik doku ve serumda arttığı bulunmuştur.

Çalışmamızda, psöriaziste serum ET-1 ve NO düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmaya 34 psöriazis hastası ve 35 kişilik kontrol grubu alındı. Hastaların yaş ortalaması  $34.82 \pm 11$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $31.86 \pm 8.5$  yıl idi ( $p > 0.05$ ). Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzerdi. Hastalığın şiddeti psöriazis alan şiddet indeksi (PASİ) kullanılarak belirlendi. Hastalar, hastalığın şiddetine göre hafif (PASİ:0-5), orta (PASİ:5-15) ve şiddetli (PASİ:15 ve üzeri) olarak gruplandırıldı. Hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri alınarak değerlendirildi. Serum ET-1 düzeyleri ELİZA yöntemi kullanılarak belirlendi. Nitrik oksit lokal olarak etki gösteren, yarı ömrü kısa bir moleküldür ve ölçümü oldukça zordur. Bu nedenle serum NO düzeyinin göstergesi olarak son ürünleri olan nitrit ( $\text{NO}_2$ ) ve nitrat ( $\text{NO}_3$ ) düzeyleri kullanılır. Serum NO düzeyleri greiss reaktanı kullanılarak belirlendi. İstatistiksel analizlerde bağımsız t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Psöriazis hastalarında ortalama serum ET-1 değeri  $13,7 \pm 9,43$  pg/ml, kontrol grubunda  $9,90 \pm 3,05$  pg/ml idi ( $p < 0.05$ ). Hastaların serum ET-1 değerleri ile PASİ skorları arasında direkt bir korelasyon tesbit edildi.

Psöriazis hastalarında ortalama serum  $\text{NO}_2$  değeri  $42,77 \pm 14,28$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda  $37,53 \pm 10,72$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Psöriazis hastalarında ortalama  $\text{NO}_3$  değeri  $39,04 \pm 14,68$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda  $33,76 \pm 10,56$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Hastaların serum  $\text{NO}_2$  ve  $\text{NO}_3$  değerleri ile PASİ skorları arasında, ET-1'e benzer şekilde direkt bir korelasyon tesbit edildi.

Sonuç olarak; kronik plak tip psöriaziste serum ET-1 ve NO düzeyleri artmış olup, hastalık şiddeti ile direkt korelasyon mevcuttur. Bu bulgular psöriazis patogenezinde ET ve NO'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hastalık şiddeti ile korelasyon göstermesi nedeniyle, bu iki parametre psöriazis şiddetinin ölçülmesinde bir kriter olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Psöriazis, PASİ, Endotelin, Nitrik oksit



## **8. SUMMARY**

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ENDOTHELIN-1 AND NITRIC OXIDE LEVELS AND SEVERITY OF PSORIASIS**

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with a strong genetic background. The disease occurs in 1-3% of the world's population, equally in males and females. Etiopathology of psoriasis has not been fully understood yet. To date, some psoriasis-susceptibility genes have been identified but their role in disease pathogenesis and the effect of environmental triggers on these genes is not clear. Keratinocytes can produce cytokines and growth factors, and some of these can stimulate cell proliferation through an autocrine loop. Endothelins are a family of three vasoactive peptides, termed endothelin (ET)-1, ET-2 and ET-3. Inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  increase the production of ET-1 that in turn may lead to the chronic stimulation of keratinocyte proliferation. Increased production of ET, probably via ETB receptors, increases NO secretion. Nitric oxide (NO) is a locally synthesized messenger with many physiological and pathological activities. It is synthesized from arginine by isoforms of nitric oxide synthase (NOS) enzymes. Proinflammatory cytokines including IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  also induce iNOS and thereby increase NO production. Increased production of NO increases keratinocyte proliferation. High levels of ET-1 and NO have been found in psoriatic skin and in the serum of patients with psoriasis.

The present study aims to determine the serum levels of ET-1 and NO in psoriasis and figure out the relationship between the severity of disease. Thirty four patients with psoriasis and 35 healthy individuals were included in the study. The mean age of patients were  $34.82 \pm 11$  and the mean age of controls were  $31.86 \pm 8.5$  years ( $p > 0.05$ ). Patients' and controls' sex distributions were similar. The patients were divided as mild (PASI: 0-5), moderate (PASI: 5-15), severe (PASI: 15 and over) according to disease severity. Blood samples were collected from the patients, and controls. Serum ET-1 levels were determined with ELISA method. NO acts locally and has a brief half-life, and the measurement of the NO radical itself is difficult. For this reason, determination of the stable end product of NO metabolism, total nitrite ( $\text{NO}_2$ ) and nitrate ( $\text{NO}_3$ ), in serum is usually used as a marker of NO production. NO was quantified by measurements of the NO metabolite nitrite and nitrate by using the Griess reagent as previously described. Independent t test was used for statistical analysis and  $p < 0.05$  was considered as significant.

According to our results; the mean ET-1 level was  $13,7 \pm 9,43$  pg/ml in psoriasis and  $9,90 \pm 3,05$  pg/ml in control group ( $p < 0.05$ ). Direct correlations found between serum ET-1 levels and PASI score of psoriasis.

The mean  $\text{NO}_2$  levels were  $42,77 \pm 14,28$   $\mu\text{mol/L}$  in psoriasis and  $37,53 \pm 10,72$   $\mu\text{mol/L}$  in control group. There was no statistically meaningful difference between them ( $p > 0.05$ ). The mean  $\text{NO}_3$  levels were  $39,04 \pm 14,68$   $\mu\text{mol/L}$  in psoriasis and  $33,76 \pm 10,56$   $\mu\text{mol/L}$  in control group. There was also no statistically meaningful difference between them ( $p > 0.05$ ). Direct correlations were found between serum NO levels and PASI scores of psoriasis as in ET-1 levels.

In conclusion, serum ET-1 and NO levels were found as high in psoriasis. We found direct correlations between ET-1, NO levels and PASI scores. Our results suggest that ET-1 and NO may have a role in the pathogenesis of psoriasis. Moreover, these two parameters may be used as indicators of disease severity.

**Key words:** Psoriasis, PASI, Endothelin, Nitric oxide

## 9. KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB et al. eds. *Dermatology in General Medicine*. 6. edition, New York: McGraw-Hill, 2003:407-25.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000:585-607.
3. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis, *Int J Dermatol* 1999;38:241-51.
4. Bagnato A, Venuti A, Di Castro V, et al. Identification of the ETA receptor subtype that mediates endothelin induced autocrine proliferation of normal human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;209:80-6.
5. Pernet I, Mayoux C, Trompezinski S, et al. Modulation of endothelin-1 in normal human keratinocytes by UVA1 / B radiations, prostaglandin E2 and peptidase inhibitors. *Exp Dermatol* 2000;9:401-6.
6. Salani D, Rosano L, Di Castro V, et al. ABT 627, a potent endothelin receptor-A antagonist, inhibits ovarian carcinoma growth in vitro. *Clin Sci* 2002;48:318-21.
7. Simeone P, Teson M, Latini A, Carducci M, Venuti A. Endothelin-1 could be one of the targets of psoriasis therapy. *Br J Dermatol* 2004;151:273-5.

8. Morhenn VB. Langerhans cells may trigger the psoriatic disease process via production of nitric oxide. *Immunol Today* 1997;18:433-8.
9. 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* 1996;134:643-8.
10. 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* 1998;111:286-92.
11. 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* 1996;52:271-80.
12. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;78:22-6.
13. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:126-7.
14. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:16-7.
15. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Dermatol* 2001;26:314-20.
16. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.

17. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V. Prevalence of psoriasis in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:20-3.
18. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol* 2004;43:654-8.
19. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1-11.
20. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002;18:745-51.
21. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1998;110:958-60.
22. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Yatjus R, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000;9:533-42.
23. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;8:51-6.
24. Sahoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker J, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese han population. *J Invest Dermatol* 2004;122:1401-5.
25. Yeal CD, Clough RL, Barber RC, et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001;38:7-13.

26. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LCS. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:303-10.
27. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 2000;114:309-13.
28. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002;41:345-8.
29. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:241-248.
30. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PC, Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004;14:259-61.
31. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *CUIT Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:137-44.
32. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
33. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:333-51.
34. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.
35. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriazis patogeneğinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005,1:50-5.

36. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;14:1-7.
37. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S experiences. *Br J Dermatol* 2004;151:3-15.
38. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmunds H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
39. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003;3:984-93.
40. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-46.
41. Friedrich M, Krammig S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type immunophenotype. *Arch Dermatol Res* 2000;292:519-21.
42. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JO. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TCL (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-9.
43. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664-75.

44. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a newanimal model shows an essential role for resident T cells and Tumour necrosis factor  $\alpha$ . JEM 2004;199:731-6.
45. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003;49:44-50.
46. Bos JD. Psoriasis, innate immunity and gene pools. J Am Acad Dermatol 2007;56:468-71.
47. Pernet I, Reymermier C, Guezennec A, at al. Calcium triggers  $\beta$ -defensin (hBD-2 and hBD-3) and chemokine macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ /CCL20) expression in monolayers of activated human keratinocytes. Exp Dermatol 2003;12:755-60.
48. Boyman O, Conrad C, Dudli C, Kielhorn E, Nickoloff BJ, Nestle FO. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. Br J Dermatol 2005;152:1211-8.
49. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. Immunol Today 1999;20:40-6.
50. Kerkhof PCM, Gerritsen MJP, Jong EMG. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. Clin Exp Dermatol 1996;21:323-9.
51. Barker JNWN. Pathogenesis of psoriasis. J Dermatol 1998;25:778-81.
52. Bilen N. Non-püstüler psoriazis. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005;1:27-31.
53. Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriaziste tanı ve ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005;1:62-7.



54. Van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MY. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998;197:326-34.
55. Pettey AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:271-5.
56. Şanlı H. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:39-45.
57. Aktaş A. Püstüler psöriazis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:27-31.
58. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:333-7.
59. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001;166:2878-86.
60. Jones SM, Armas J, Cohen M, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834-9.
61. Marsal S, Armadans Gil L, Martinez M et al. Clinical radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheum* 1999;38:332-7.
62. Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:133-8.

63. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-21.
64. Feldman SR, Melen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
65. Vanizor Kural B, Örem A, Çimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherotrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003;332:23-30.
66. Saricaoğlu H, Güllülü S, Bülbül BE, Cordan J, Tunali Ş. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:414-7.
67. Shapiro J, Cohen A.D., David M, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:629-34.
68. Anadolu FR. Non-püstüler psoriazis. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:22-6.
69. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
70. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol* 1997;15:693-703.
71. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
72. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.

73. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:40-1.
74. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:69-83.
75. Koo J, Cuffi CA, Tanner DJ, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate to severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998;20:283-91.
76. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therapy* 2000;25:1-10.
77. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:447-50.
78. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
79. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:325-6.
80. Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
81. Boffa M. Methotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:196-202.
82. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-51.

83. Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: A study from North India. *J Dermatol* 2003;30:458 -63.
84. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Honigsmann H. Narrowband UVB photochemotherapy in treatment of chronic plaque type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999;135:519-24.
85. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
86. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *Pak Med Assoc* 2004;54:453-5.
87. Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151:3-17.
88. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol*. 2004;150:1-23.
89. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: Results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:900-6.
90. Hirata Y. Endothelin peptides. *Curr Opin Nephrol* 1996;5:12-5.
91. Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1985;248:550-6.

92. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5. (Abs).
93. Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, Kochva E, Wollberg Z, Bdolah A. Sarafatoxin a novel vasoconstrictor peptide: Phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science* 1988;242:268-72.
94. Kramer BK, Nishida M, Kelly RA, Smith TW. Endothelins: myocardial actions of a new class of cytokines. *Circulation* 1992;85:350-4.
95. Knappe D, Siil B, Tharun B, et al. Endothelin-1 in humans is increased by oxygen-derived radicals ex vivo and in vivo. *J Invest Med* 2007;55:306-14
96. Warner TD, Schmidt HHHW, Murad F. Interactions of endothelins and EDRF in bovine native endothelial cell: Selective effects of endothelin-3. *Am J Physiol* 1992;262:1600-5.
97. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: Roles in cardiovascular health and disease. *Am Heart J* 1995;130:601-10.
98. Wenzel R, Zebinden S, Noll G, Meier B, Lüscher TF. Endothelin-1 induces vasodilation in human skin by nociceptor fibres and release of nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:441-6.
99. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Pharmacological Sciences* 2004;4:25-30.
100. Mateo O , Artinano A. Highlighst on endothelins: A review. *Pharmacol Res* 1997;36:48-56.
101. Tokaç M, Korkut B, Gök H, Altınbaş A, Aydın M. Endotelinler ve Kardiyovasküler Sistem. *T Klin Tıp Bilimleri* 1998;18:30-9.

102. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 1995;91:941-7.
103. Gültekin N, Yıldırım A, Özbayrakçı S, Küçüköğlü S, Mutlu H. Endotelin sistemi. *T Klin Kardiyoloji* 1994;7:234-8.
104. Nelson JB. Endothelin receptor antagonists. *World J Urol* 2005;23:19–27.
105. Qureshi AA, Lerner LH, Lerner EA. Nitric oxide and the cutis. *Arch Dermatol* 1996;132:889-93.
106. Weller R. Nitric oxide-a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol* 1997;137:665-72.
107. Bruch-Oerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide and its implications in skin homeostasis and disease-a review. *Arch Dermatol Res* 1998;290:643-51.
108. Shimizu Y, Sakai M, Umemura Y, Ueda H. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human eccrine clear cells. *Br J Dermatol* 1997;136:572-4.
109. Ahmed B, Van D, Oord JJ. Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in pigment cell lesions of the skin. *Br J Dermatol* 2000;142:432-40.
110. Nathan C, Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *Biol Chemis* 1994;269:725-7.
111. Niedbala W, Wei XQ, Piedrafita D, et ai. Effects of nitric oxide on the induction and differentiation of Th1 cells. *Eur J Immunol* 1999;29:2498-505.
112. Heck DE, Laskin DL, Gardner CR, Laskin ID. Epidermal growth factor supresses nitric oxide and hydrogen peroxide production by keratinocytes. *J Biol Chemis* 1992;267:277-80.

113. Yamaoka I, Sasaki M, Miyachi Y. Ultraviolet B radiation down regulates inducible nitric oxide synthase expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor alpha in murine keratinocyte Pam 212 cells. *Arch Dermatol Res* 2000;292:312-9.
114. Horikoshi T, Nakahara M, Kaminaga H, et al. Involvement of nitric oxide in UVB-induced pigmentation in guinea pig skin. *Pigment Cell Res* 2000;13:358-63.
115. Benrath I, Eschenfelder C, Zimmerman M, OHiard F. Calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide are involved in cutaneous inflammation following ultraviolet irradiation. *Eur J Pharmacol* 1995;293:87-96.
116. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36:1440-3.
117. Er H, Everekliöglu C, Cumurcu T, et al. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86:653-7
118. Vural P, Erzen D, Canbaz M, Selçuki D, Nitric oxide and endothelin 1,2 in actinic keratozis and basal cell carcinoma: changes in nitric oxide/endothelin ratio. *Int J Dermatol* 2001;40:704-8.
119. Yada Y, Higuchi K, Imokawa G. Effects of endothelins on signal transduction and proliferation in human melanocytes. *J Biol Chem* 1991;266:352-7.
120. Tuschil A, Lam C, Halsberger A, Lyndley I. Interleukin-8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. *J Invest Dermatol* 1992;99:294-8.
121. Trevisan G, Stinco G, Giansante C, Fiotti N, Vidimari P, Kokelj F. Psoriasis and endothelins. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994;186:139-40.

122. Su Y, Wen H, Zhan G, Li Y. Plasma and skin tissue endothelin in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1996;76:422-3.(Abs).
123. Bonifati C, Mussi A, Carducci M et al. Serum endothelin 1 levels are increased in psoriatic patients and correlate with disease severity. *Int J Immunopath* 1997;10:81-2.
124. Zachariae H, Heickendorff L, Bjerring P. Plasma endothelin in psoriasis: possible relations to therapy and toxicity. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:442-3.
125. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:598-610.
126. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007;16:779-98.
127. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993;329:2002-12.
128. Evereklioglu C, Türköz Y, Er H, İnalöz S, Özbek E, Cemken M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: Is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-4.
129. Levitt J. Determination of serum nitric oxide levels in patients with red dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2005;3:37-42.
130. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheumatism* 1998;41:1141-51.
131. Siebra M, Santos A, Almedia P, Cunha FQ, Rocha C. Evidence for the participation of nitric oxide in pemphigus. *Bras Med Biol Res* 2006;39:671-5.



132. Yıldırım N, Vural P, Canbaz M, Selçuk D. Akne vulgarisli olgularda plazma nitrat/nitrit düzeylerinin incelenmesi. *Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;68:61-3.
133. Kolb-Bachofen V, Fehsel K, Michel G, Ruzicka T. Epidermal keratinocyte expression of inducible nitric oxide synthase in skin lesion of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1994;344:130-7.
134. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:175-8.
135. Cals-Gierson MM, Ormerod AD. Nitric oxide function in the skin. *Nitric Oxide* 2004;10:179-93.
136. Orem A, Aliyazıcıoğlu R, Kıran E, Vanızor B. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1997;133:1606-7.
137. Ormerod AD, Weller R, Copeland P, et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthase in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998;290:13-8.
138. Ormerod AD. Treatment of psoriasis with topical NG monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Br J Dermatol* 2000;145:985-6.
139. Morhenn VB. Effect of nitroglycerine on psoriatic plaque. *J Cut Med Surg* 1997;2:66-71.
140. Nazami MR. Statins: Novel addition to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol* 2004;13:337-9.