

# Psoriasisste Nöropeptidler<sup>¶</sup>

## NEUROPEPTIDES IN PSORIASIS

Ali KARAKUZU\*, Teoman ERDEM\*\*, Muammer PARLAK (EŞREFOĞLU)\*\*,  
Sevinç KUŞKAY\*\*\*, Mustafa ATASOY\*\*\*\*

\* Yrd.Doç., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\* Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\* Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,  
\*\*\*\* Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ERZURUM

### Özet

Psoriasis patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı ola-  
cağı düşüncesi ile psoriasisli hastalarda, serum nöropeptid  
düzeylerini saptadık.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji  
Kliniğimizde psoriasis tanısı konulan 18 hasta ile 9 sağlıklı  
kontrol deneğinde serum beta-endorphin, substance P ve neu-  
rotensin düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile sap-  
tandı.

Neurotensin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı  
( $p<0.005$ ) bulmamıza rağmen, beta-endorphin ve substance P  
düzeyleri istatistiksel olarak az anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Sonuçta; nöropeptidlerin psoriasis patogenezinde etki-  
lerinin olabileceği, fakat primer faktör olmadıkları düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, Nöropeptidler

T Klin Dermatoloji 2000, 10:233-236

### Summary

We studied the levels of serum neuropeptides in patients  
with psoriasis with the aim of enlightening the pathogenesis of  
psoriasis.

In our Dermatology Department at Atatürk Universty  
Faculty of Medicine serum beta-endorphin, substance P and  
neurotensine leveles were determined by method of radioim-  
munoassay (RIA) in 18 patients with the diagnosis of psoriasis  
and 9 healthy control subjects.

Beta-endorphin and substance P levels were not found  
statistically significant ( $p<0.05$ ), although neurotensine levels  
were found statistically significant ( $p<0.005$ ).

In conclusion, it was thought that the neuropeptides  
might have effect in pathogenesis of psoriasis, but they were  
not primary factors.

**Key Words:** Psoriasis, Neuropeptides

T Klin J Dermatol 2000, 10:233-236

Psoriasis epidermiste artan hücre turnover'ı ile  
karakterize, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır.  
Genel popülasyonda görülme sıklığı %2 civarın-  
dadır (1,2). Hastalığın etyolojisinde ve pato-  
genezinde kesin somut kanıtlar olmadığı için sürekl-  
li yeni varsayımlar ortaya atılmaktadır (3).  
Nörojenik mekanizmaların psoriasisste rol oynadığı

linik, farmakolojik ve deneysel bilgiler ışığında  
öne sürülmektedir (4). Psikojenik veya nörojenik  
mekanizmaların psoriatic lezyonların hem  
başlangıcında hem de devamında artırıcı veya  
provake edici olduğu belirtilmiştir. Nöropeptitlerin  
hastalığın patogenezinde öncelikli nörojenik kom-  
ponentinin periferik mediatörler olduğu düşünül-  
mektedir (4). Nöropeptitler nörotransmitter, nöro-  
modülatör ve nörohormon fonksiyonları olan pro-  
teinlerin heterojen bir grubudurlar. Bu moleküller-  
den elliden fazla tanımlanmış ve bazıları im-  
munokimyasal ve radioimmunoassay (RIA) yön-  
tem ile insan derisinde tespit edilmiştir. Bazı  
nöropeptitler eritem ve ödem ile inflamatuvar yanıt  
neden olurlar (5,6).

**Geliş Tarihi:** 25.02.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Ali KARAKUZU  
Üniversite Lojmanları 10.Blok No:3  
25240, ERZURUM

<sup>¶</sup>Bu çalışma 17-21 Ekim 1999 tarihinde yapılan XIV. Prof.Dr.  
A. Lütfü Tat Simpozyumu'nda sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Biz de çalışmamızda patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olabileceği düşüncesi ile psoriasisli hastalarda beta-endorphin, substance P ve neurotensin düzeylerini araştırmak istedik.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma dermatoloji polikliniğimize başvuran aktif psoriasisli 18 hasta ile dokuz sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hastaların tanısı klinik ve histopatolojik olarak konuldu. Çalışmaya alınan hastalar en az son üç ay sistemik, son 15 günde de herhangi bir topikal tedavi almamış hastalardan seçildi. Çalışma öncesi hastaların PASI skorlamaları yapıldı.

Beta-endorphin, substance P ve neurotensin serum düzeyi tespiti için intravenöz olarak alınan kanların serumları ayrıldı ve deney gününe kadar -20°C'de saklandı.

Serumlarda kompetitif RIA metoduyla; beta-endorphin düzeyi Euro-Diagnostica  $\beta$ -endorphin RIA kiti, substance P düzeyi Euro-Diagnostica substance P RIA kiti ve neurotensin düzeyi ise Euro-Diagnostica neurotensin RIA kiti kullanılarak tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun nöropeptid seviyeleri arasında nonparametrik karşılaştırma testi (Wilcoxon) yapıldı. Ayrıca PASI skorlarına göre iki gruba ayrılan hastaların verileri student's unpaired t-test ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 18 hastanın sekizi (%44.4) erkek, 10'u (%55.6) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $32.76 \pm 15.55$  olup yaş aralığı 13-72 yıl idi. Kontrol grubunun dördü (%44.4) erkek, beşi (%55.6) kadın ve yaş ortalaması  $33.21 \pm 15.21$ , yaş aralıkları 15-65 yıl idi. PASI skoru beş ve beşin üzerinde yedi, beşin altında 11 olgu vardı. Hastaların serum nöropeptid düzeyleri ve PASI skorları Tablo 1'de, kontrol grubunun nöropeptid düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir.

Hastalar ve kontrol grubunun nöropeptid düzeyleri nonparametrik karşılaştırma testi ile karşılaştırıldığında, beta-endorphin ve substance P düzeyleri kontrol grubuna kıyasla az anlamlı ( $p < 0.05$ ), neurotensin düzeyleri ise anlamlı dere-

**Tablo 1.** Hastaların serum nöropeptid düzeyleri ve PASI skorları

Olgu no	Beta-endorphin (<3pmol/L)	Substance P (<20pmol/L)	Neurotensin (6-188pmol/L)	PASI
1	2.7	18.9	156	10.6
2	2.3	17.8	164	2.5
3	2.9	19.9	172	3.3
4	3.1	20.2	177	6.0
5	2.8	19.7	184	1.3
6	2.8	21.1	189	3.0
7	3.2	17.9	179	4.4
8	3.1	16.8	176	9.5
9	2.7	19.3	188	5.0
10	2.8	19.7	190	11.8
11	2.6	20.1	192	5.0
12	2.6	21.3	176	1.6
13	2.9	16.9	181	3.6
14	3.1	21.2	192	3.6
15	3.1	22.1	194	4.4
16	2.8	19.7	188	9.5
17	2.7	19.3	181	2.7
18	2.6	18.6	176	10.9
Ort: 2.82±0.23 19.47±1.48 180.83±10.15 5.45±3.37				

**Tablo 2.** Kontrol grubunun serum nöropeptid düzeyleri

No	Beta-endorphin	Substance P	Neurotensin
1	2.5	19.1	116
2	2.7	18.7	127
3	2.4	15.3	121
4	1.9	14.7	128
5	2.6	13.9	112
6	2.3	13.8	98
7	2.9	14.2	105
8	2.7	13.4	94
9	2.8	14.7	110
Ort: 2.53±0.30 15.31±2.11 112.33±11.99			

cede yüksek bulundu ( $p < 0.005$ ). Ayrıca hastalar PASI skorlarına göre ( $PASI < 5$  ve  $\geq 5$  olmak üzere) iki grup halinde student's unpaired t-test ile karşılaştırıldığında beta-endorphin, substance P ve neurotensin düzeyleri istatistiksel açıdan anlamsızdı ( $p > 0.5$ ).

### Tartışma

Psoriasisin etyolojisinin ve patogenezinin kesin olarak bilinmemesi araştırmacıları yeni varsayımlar ortaya atmaya ve yeni araştırmalara yönlendirmektedir (3).

İmmün sistem psoriasisin patogenezinde önemlidir. Nöropeptidler immünomodülatör olarak görev yaparlar. Deride duyuşal sinirlerden salgılanan nöropeptidlerin psoriasisin tetikleyen lokal inflamatuvar yanıtı neden oldukları bildirilmektedir (7). Farber ve arkadaşları tarafından nöropeptidler psoriasisin ortaya çıkmasında ve psoriatik lezyonların devamında patojenik öneme sahip bir faktör olarak ele alınmıştır. Bu teoriye göre stresten sonra psoriasisin ortaya çıkışı bazı nöropeptidlerin salınımı ile ilgili olup, psoriatik lezyonların simetrisi ise kutanöz periferik sinirlerin bilateral dağılımına bağlıdır. Bu hipotez kutanöz duyuş sinirlerinin cerrahi hasarı sonucu lezyonların gerilemesi ile desteklenmiştir (8,9). Ayrıca sinir uçlarında nöropeptidlerin etkisini önleyen bir kimyasal madde olan capsaicin'in topikal uygulanmasının hastalığın iyileşmesinde etkisi olduğu bildirilmiştir (1,2,5).

Hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde bulunan bir nöropeptid olan substance P, T-hücre immunomodülasyonunu da içeren bazı önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir ve psoriasisin patogenezinde önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (9-11).

Beta-endorphin stres mediatörlerinin en önemlilerinden birisidir ve pituitary-adrenal axis'in stimülasyonu ile üretildiği bilinir. Ek olarak bu peptidler periferik dokularda da üretilebilirler. Lenfositler, makrofajlar, monositler ve plazma hücreleri gibi hücrelerden inflamasyon sürecinde salınır (10).

Neurotensin'in olasılıkla büyük çoğunluğu barsak nöroendokrin hücrelerinde ve MSS'de bulunur. Neurotensin immünreaktif liflerin ise deride kan damarları, ekrin ve apokrin ter bezleri çevresinde bulunduğu bildirilmiştir (12).

Deride, mast hücreleri ve kutanöz sinirlerin yakın bir anatomik asosiasyonu vardır. Böylece bu iki sistemi etkileyen fiziksel bir hat oluşur. Nöropeptidlerin mast hücrelerini aktive etme yeteneği yıllardır bilinmektedir. Ayrıca mast hücre

sitokinlerinin salınımından sorumlu olabilirler. Sitokinler de geç tip inflamatuvar yanıtlara aracılık edebilir. Araştırmacılar psoriatik deri duyuş sinirlerinde nöropeptid düzeylerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Travmatize deride köbner fenomeni, proinflamatuvar nöropeptidlerin salınımı ile başlatılmış olabilir (5).

Psoriasis ile ciddi bir stres birlikteliğini gözlemek dermatoloji pratiğinde yaygın bir deneyimdir. Yapılan çalışmalar da stres ve psoriasis arasında bir ilişkinin söz konusu olduğunu göstermektedir. Seville, üç yıllık bir dönemi takip eden 132 psoriasisli olguların %39'unda ilk psoriasis atağından önceki bir ay içerisinde belirgin bir stresin olduğunu tespit etmiştir (4,11).

Glinski ve arkadaşları 71 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, psoriasisli hastalarda serum beta-endorphin konsantrasyonunu kontrol grubuna göre iki kat yüksek bulmuşlar. En yüksek değer aktif yaygın plakları olan hastalarda tespit edilmiş ve lezyonları az olan hastalarda ise nöropeptid konsantrasyonları daha düşük bulunmuş. Ayrıca PASI skoru ve beta-endorphin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptamışlar (10).

Mozzanica ve arkadaşları 13 aktif psoriasisli hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubunda serum nöropeptid düzeylerini değerlendirmişler ve aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir (9).

Eedy ve arkadaşları 36 psoriasisli ve 36 kontrol grubunda yaptıkları çalışmalarında, hasta ve kontrol grubu serum nöropeptid düzeyleri arasında önemli bir fark tespit etmemişlerdir. Ayrıca psoriasis yüzey alanı ile plazma nöropeptid değerleri arasında da bir paralellik bulunamamıştır (1).

Biz de çalışmamız sonucunda olguların beta-endorphin ve substance P düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırınca az anlamlı ( $p < 0.05$ ), neurotensin düzeylerini ise anlamlı ( $p < 0.005$ ) bulduk. Ayrıca hastaları PASI skorlarına göre kendi aralarında değerlendirdik. PASI skoru beş ve beşin üzerinde olanlarla, beşin altında olanlar arasında serum nöropeptid düzeyleri arasında fark tespit edemedik. Sonuçlarımız Glinski ve arkadaşlarının çalışmalarını kısmen desteklemektedir. Çünkü çalışmamız istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, nöropeptid düzeyi iki kat artmış olan herhangi bir olgu ile karşılaşmadık. Glinski ve arkadaşları

daha yüksek PASI skoru olan hastalar üzerinde çalıştıklarından, hastalığın aktivitesi ile paralel olarak nöropeptid düzeyleri daha yüksek çıkmış olabilir. Sonuçlarımız, Eedy ve arkadaşlarının çalışmaları ile paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak serum nöropeptidlerinin psoriasisde etkisinin olabileceğini fakat hastalığın patogeneğinde şu aşamada primer faktör olarak düşünülemediği görüşündeyiz. Bununla birlikte konunun aydınlatılmasında daha kapsamlı çalışmaların yararlı olabileceği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C, Buchanan KD. Neuropeptides in psoriasis. An immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol* 1995; 96: 434-7.
2. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, et al (eds.). *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999: 495-6.
3. Aydemir HE. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Katoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji*. 2. baskı. Nobel, İstanbul 1994; 315-32.
4. Pincelli C, Fantini F, Magnoni C, Giannetti A. Psoriasis and the nervous system. *Acta Derm Venereol* 1994; 186: 60-1.
5. Armstrong AA, Scholzen T, Olerud JE, Bunnett NW, et al. Neurobiology of the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, et al (eds.). *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999: 321-6.
6. Sanchez-Carpintero I, Espana-Alonso A. Role of neuropeptides in dermatology. *Rev Neurol* 1997; 25: 222-31.
7. Kundakçı N. Psoriasis patogeneğinde psikonöroimmunolojik mekanizmalar. XI. Prof.Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı. Ankara. 1994; 115-22.
8. Glinski W, Brodecka H, Glinska-Ferenz M, Kowalski D. Neuropeptides in psoriasis: Possible role of beta-endorphin in the pathomechanism of the disease. *Int J Dermatol* 1994; 33: 356-9.
9. Mozzanica N, Cattaneo A, Vignati G, Finzi A. Plasma neuropeptide levels in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1994; 186: 67-8.
10. Glinski W, Brodecka H, Glinska-Ferenz M, Kawalski D. Increased concentration of beta-endorphin in sera of patients with psoriasis and other inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 1994; 131: 260-4.
11. Misery L. Skin immunity and the nervous system. *Br J Dermatol* 1997; 137: 843-50.
12. Eedy DJ. Neuropeptides in skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 597-605.