

Psoriasisli Hastalarda Superoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi[¶]

SUPEROXIDE DISMUTASE AND GLUTATHIONE PEROXIDASE ACTIVITIES IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Kamer GÜNDÜZ*, Işıl İNANIR**, Aylin TÜREL***, Bekir Sami UYANIK****, Serap ÖZTÜRK-CAN*****

- * Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Yrd.Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
*** Uz.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
**** Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,
***** Prof.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MANİSA

Özet

Amaç: Psoriasis etyopatogenezinde son yıllarda serbest oksijen radikalleri ve oksidan-antioksidan sistemin rolü üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada, psoriasisli hastaların eritrositlerinde, antioksidan enzimler olan glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi araştırılmıştır.

Materyel ve Metod: Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 35 psoriasisli olgu ve yaş-cins uyumlu 33 sağlıklı bireyde eritrosit SOD ve GSH-Px düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: Eritrosit SOD düzeyleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 1063.00±141.80 U/gHb ve 1466.83±181.93 U/gHb olarak saptanmıştır (p<0.001). Eritrosit GSH-Px düzeyleri de benzer şekilde hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (psoriasisli olgularda 39.31±7.03 U/gHb, kontrol grubunda 49.35±6.27 U/gHb, p<0.001).

Sonuç: Psoriasisli hastalarda eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitesinin düşük olması, bu olgularda oksidan-antioksidan sistemde defekt olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu durumun hastalığın inflamatuvar gelişimi dışında bir özellik taşıyıp taşımadığı ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Glutasyon peroksidaz, Süperoksit dismutaz, Antioksidan sistem

T Klin Dermatoloji 2001, 11:207-210

Summary

Purpose: In recent years, relation of free oxygen radicals and the oxidant-antioxidant system has been questioned in the etiopathogenesis of psoriasis. The aim of this study was to determine erythrocyte activities of antioxidant enzymes, glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD).

Materials and Methods: Erythrocyte GSH-Px and SOD levels were investigated in 35 psoriatic patients and 33 age-sex matched healthy controls.

Results: Erythrocyte SOD levels were 1063.00±141.80 U/gHb and 1466.83±181.93 U/gHb in psoriasis and control group, respectively (p<0.001). Erythrocyte GSH-Px levels were also significantly low in the psoriatic patients. (39.31±7.03 U/gHb in the psoriatics and 49.35±6.27 U/gHb in the controls, p<0.001).

Conclusion: Decreasing activities of SOD and GSH-Px in psoriatic patients support the decision that there is a defect in oxidant-antioxidant system in psoriasis. Further studies are needed to determine whether this defect has any role in etiopathogenesis other than inflammation.

Key Words: Psoriasis, Glutathione peroxidase, Superoxide dismutase, Antioxidant system

T Klin J Dermatol 2001, 11:207-210

Geliş Tarihi: 08.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Kamer GÜNDÜZ
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, MANİSA

[¶]XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

T Klin J Dermatol 2001, 11

Sık gözlenen ve kronik seyirli bir dermatoz olan psoriasisin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Etiopatogenezini ortaya koyabilmek amacıyla uzun yıllardır pek çok araştırma yapılmış ve genetik, immunolojik, endokrin ve çevresel faktörler üzerinde durulmuştur. Ortaya

atılan görüşlerden biri de serbest oksijen radikallerinin psoriasis gelişiminde oynadıkları roldür (1).

Çeşitli dokularda ve hücrelerde sürekli olarak oluşan serbest radikaller lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi temel makromoleküllere hasar verirler. Bu zararlı etkilere karşı gelişmiş antioksidan mekanizma ile dengenin korunması, organizmanın normal fonksiyonlarını sürdürmesi açısından çok önemlidir. Antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikalının daha az zararlı olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşmesini sağlar. Sitozolda yerleşik olan ve dört Selenyum (Se) atomu içeren glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ise hidrojen peroksitin ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar (2). Serbest radikaller protein yıkımını arttırdığı gibi protein "turnover"ını da hızlandırır (3). Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve psoriasis gibi çeşitli hiperproliferatif hastalıklarda epidermiste SOD aktivitesi düşük bulunmuştur (4). Çalışmamızda psoriasisli hastalarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz değerlerine bakılarak antioksidan sistem ile ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 35 psoriasisli hasta ve yaş-cins uyumlu 33 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cins özellikleri, hastalığın süresi, klinik tipi ve Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) değerleri kaydedildi.

Enzimlerin ölçümünde intravenöz olarak alınan antikoagulanlı kanlardan hazırlanan eritrosit hemolizatları kullanıldı. Ölçümler yapılırken enzimatik fotometrik yöntemlerden yararlanıldı ve Randox-İrlanda firmasına ait kitler ile çalışıldı.

Eritrosit SOD değerlerinin ölçümünde, Ransod kitleriyle ksantin-ksantin oksidaz kombinasyonu ile oluşturulan süperoksit anyonunun neden olduğu nitroblue tetrazolium redüksiyonunun inhibisyonuna bakıldı (5). Elde edilen değerler hemoglobin değerine bölündü. Normal değerler 1092-1817 IU/g Hb aralığındaydı.

GSH-Px ölçümünde ise Ransel kitleri kullanılarak Paglia-Valentine'nin substrat olarak

hidrojen peroksiti kullandığı yöntemin bir modifikasyonu uygulandı. GSH-Px ve hidrojen peroksitin etkisiyle oluşturulan okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz (GSSG-RD) ve NADPH ile redükte edilmesiyle GSH-Px aktivitesiyle orantılı olarak azalan NADPH konsantrasyonunun absorbansı 340 nm dalga boyunda ölçüldü (6). Elde edilen değerler hemoglobin değerine bölündü. Normal değerler 29.6-82.9 IU/g Hb aralığındaydı.

Verilerin istatistiksel analizinde Fisher'in kesin ki kare testi ve Pearson'un korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Psoriasisli hastaların 21'i (%60) kadın ve 14'ü (%40) erkek olup, yaşları 19-69 arasında değişmekteydi (ortalama 40.22 ±2.45). Kontrol grubu 17 kadın (%51.4) ve 16 erkekten (%48.6) oluşuyordu, yaş ortalaması 34±10.62 (aralık 22-65).

Hastalık süreleri 1-40 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 8.55±1.39 yıl). Klinik olarak olguların 24'ü vulgaris, 4'ü guttat, 4'ü skalp ve 3'ü de palmoplantar özellikteydiler. PASI değerleri 0.5-27.6 arasında değişmekte olup, ortalama değer 7.19±6.42 idi.

Eritrosit SOD düzeyleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 1063.00±141.80 U/gHb ve 1466.83±181.93 U/gHb olarak saptandı. Serum eritrosit GSH-Px düzeyleri psoriasisli olgularda 39.31±7.03 U/gHb iken, kontrol grubunda 49.35±6.27 U/gHb olarak bulundu. Her iki enzim için, hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 1).

Regresyon korelasyon analizinde PASI ile eritrosit SOD ve GSH-Px aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (SOD için r=0.11, GSH-Px için r=0.10, p>0.05).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda ortalama eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri

	SOD (U/gHb)	GSH-Px (U/gHb)
Hasta	1063.00±141.80*	39.31±7.03*
Kontrol	1466.83±181.93	49.35±6.27

* Fisher'in kesin ki-kare testi, p<0.001

Tartışma

Organizmada en iyi bilinen serbest radikal kaynağı aktive nötrofiller olan fagositlerdir (7). Psoriasisde nötrofil kemotaksisinin arttığı ve lezyonlu deride nötrofil infiltrasyonunun varlığı düşünüldüğünde, psoriasisde oksidan aktivitenin artması beklenir. Nötrofillerden açığa çıkan serbest radikallerin de kemotaksisi artırarak kısır bir döngü oluşturduğu düşünülmektedir (7, 8).

Lipit peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve hücre zarındaki çok doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak tanımlanabilir. Lipit peroksidasyonunun; zar işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin en-zimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir (3). Lipit peroksitlerin oluşumuna bağlı olarak serbest radikaller fosfolipaz A enzimini uyararak araziyonik asit metabolizmasını aktive ederler, sonuçta prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler artar (7).

Psoriasis etyopatogenezinde oksidan-antioksidan sistemin rolünü araştırmak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Psoriasisli hastalarda kan GSH-Px düzeyi genellikle düşük bulunurken (9, 10), Therond ve ark. eritrositlerde ve lezyonlu dokuda fibroblastlarda GSH-Px ve katalaz aktivitesinde hafif, SOD aktivitesinde ise anlamlı bir artış saptamıştır (11). Doğan ve ark. (12) psoriasisli hastaların nötrofillerinde miyeloperoksidaz aktivitesinde kontrol grubuna göre önemli bir fark saptamazken, SOD aktivitesinde belirgin azalma gözlemişlerdir. Kronik plak tipi psoriasisli olan 9 olguda, plazmada lipit peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehit (MDA) aktivitesi artmış, GSH-Px'in substratı olan glutatyon aktivitesi azalmış olarak bulunmuş, lezyonlu dokuda epidermis glutatyon transferaz aktivitesi ise artmış olarak saptanmıştır (13). Yıldırım ve ark. (14) serumda ve dokuda MDA düzeyini yüksek, eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitesini düşük olarak bulmuşlar ve bu sonuçların psoriasisde oksidan-antioksidan sistemde bir bozukluk olduğunu desteklediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzda da, eritrosit SOD ve GSH-Px aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş,

fakat PASI ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. PASI ile antioksidan aktivitenin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da, enzim aktivitesi ile PASI arasında belirgin bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (11,13).

Raynaud ve ark. (15) fibroblast kültüründe yaptıkları çalışmanın sonucunda, oksidatif değişikliklerin c-AMP'ye bağlı protein kinaz aktivitesini azalttığını ve psoriatik hastalardakine benzer şekilde c-AMP bağlanmasını azalttığını öne sürmüşlerdir. Psoriatik dokuda SOD mRNA'sını araştıran çalışmada Lontz ve ark. (16), lezyonlu deride MnSOD mRNA'sının aşırı ekspresyonunun, inflamasyon hücrelerinin salgıladığı sitokinlere karşı koruyucu hücresel yanıtı bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu araştırmalara göre psoriasisde lipit peroksidasyonun arttığı ve sağlıklı kişilere göre antioksidan aktivitenin değiştiği düşünülebilir, ancak bu değişikliğin patogenezdaki rolü kesin olarak belirlenmemektedir.

Sonuç olarak psoriasisli hastalarda önceki çalışmalara benzer şekilde serum SOD ve GSHPx düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Elde edilen değerler psoriasisli hastalarda antioksidan sistemde defekt olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak başka kronik, inflamasyonla seyreden hastalıklarda da benzer defektlerin olması, inflamatuvar süreç nedeniyle antioksidan enzim aktivitesinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, oksidan aktivitenin artması ve antioksidan sistemdeki yetersizliğin psoriasisin ortaya çıkmasına mı neden olduğu yoksa patogeneze sonucu mu geliştiği halen bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Popov I, Lewin G. A deficient function of the antioxidative system of the organism as an aetiopathogenetic factor in psoriasis. *Med Hypotheses* 1991; 35: 229-36.
2. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 342-6.
3. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41.
4. Kobayashi T, Matsumoto M, Iizuka H, Suzuki K, Taniguchi N. Superoxide dismutase in psoriasis, squamous cell carcinoma and basal cell epithelioma: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 1991; 124: 555-9.
5. Nissen HP, Kreysel HN. Superoxide dysmutase in human serum. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 63-5.
6. Paglia DE, Valentina WN. Glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158.
7. Aybey B, Tufan H, Ergenekon G. Serbest radikaller.

- TÜRKDERM 1996; 30: 116-22.
8. Turner CP, Toye AM, Jones OTG. Keratinocyte superoxide generation. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 401-7.
 9. Juhlin L, Edqvist LE, Ekman LG, Ljunghall K, Olsson M. Blood glutathione-peroxidase levels in skin diseases: effect of selenium and vitamin E treatment. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 211-4.
 10. Kökçam İ, Nazıroğlu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clinica Chimica Acta* 1999; 289: 23-31.
 11. Therond P, Gerbaud P, Dimon S, Anderson WB, Evain-Brion D, Raynaud F. Antioxidant enzymes in fibroblasts and erythrocytes. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1325-8.
 12. Doğan P, Soyuer Ü, Tanrıku G. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activity in polymorphonuclear leukocytes, and serum ceruloplasmin and copper levels in psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 239-44.
 13. Yalçın A, Dereli T. Psoriasisde plazma glutatyon, lipid peroksidasyon düzeyleri ve epidermis glutatyon transferaz aktivitesi. *Turk J Dermatopathol* 1999; 8: 33-6.
 14. Yıldırım M, Baysal V, Arıcan A. Psoriasisde oksidan-antioksidan sistemin rolünün araştırılması. *TÜRKDERM* 2000; 34: 110-3.
 15. Raynaud F, Evain-Brion D, Gerbaud P, Marciano D, Gorin I, Liapi C, Anderson WB. Oxidative modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: possible role in psoriasis. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 623-32.
 16. Lontz W, Sirsjo A, Liu W, Lindberg M, Rollman O, Torma H. Increased mRNA expression of manganese superoxide dismutase in psoriasis skin lesions and in cultured human keratinocytes exposed to IL-1 beta and TNF-alpha. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 349-55.