

Psöriyazis Hastalarında Serum Endotelin-1 ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Hastalığın Şiddeti ile İlişkisi: Prospektif Vaka-Kontrol Çalışması

The Relationship Between Serum Endothelin-1 and Nitric Oxide Levels and Severity of Psoriasis: A Prospective Case-Control Study

^{ID} Bülent Nuri KALAYCI^a, ^{ID} Gürsoy DOĞAN^b

^aMalatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD, Malatya, Türkiye

^bBaşkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye

Bu çalışma, Bülent Nuri Kalaycı'nın "Psöriyazis Hastalarında Serum Endotelin-1 ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Hastalığın Şiddeti ile İlişkisi" başlıklı uzmanlık tezinden üretilmiştir (Malatya: İnönü Üniversitesi; 2008).

ÖZET Amaç: Psöriyazis, güçlü bir genetik yatkınlığı olan kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Serum endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin psöriyazis hastalarında arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, serum ET-1 ve NO düzeyini psöriyazis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde araştırmayı ve bu moleküller ile hastalık şiddeti arasındaki muhtemel ilişkiyi incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 34 psöriyazis hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 35 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastalığın şiddeti, Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi'ne (PASI) göre analiz edildi. Hastalar, hastalığın şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırıldı. Serum ET-1 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak belirlendi. Serum NO düzeyleri Griess reaktanı kullanılarak belirlendi. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 34,82±11 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 31,86±8,5 yıl idi ($p>0,05$). Psöriyazis hastalarında ortalama serum ET-1 değeri 13,7±9,43 pg/mL, kontrol grubunda 9,90±3,05 pg/mL idi ($p=0,02$). Psöriyazis hastalarında ortalama serum nitrit (NO₂) değeri 42,77±14,28 µmol/L, kontrol grubunda 37,53±10,72 µmol/L idi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Psöriyazis hastalarında ortalama nitrat (NO₃) değeri 39,04±14,68 µmol/L, kontrol grubunda 33,76±10,56 µmol/L idi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ortalama NO₂ ve NO₃ değerleri şiddetli grupta kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$, $p=0,01$). Hastaların serum NO₂ ve NO₃ değerleri ile PASI skorları arasında, ET-1'e benzer şekilde bir korelasyon tespit edildi. **Sonuç:** Kronik plak tip psöriyaziste serum ET-1 ve NO düzeyleri artmış olup, hastalık şiddeti ile korelasyon mevcuttur. Hastalık şiddeti ile korelasyon göstermesi nedeniyle bu 2 parametre psöriyazis şiddetinin ölçülmesinde bir kriter olarak kullanılabilir.

ABSTRACT Objective: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that has a strong genetic background. Elevated serum levels of endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) were observed in psoriasis patients. We aimed to explore serum ET-1 and NO in psoriasis patients and healthy controls and analyze the possible correlation between these molecules and disease severity. **Material and Methods:** The present study was conducted with 34 eligible psoriasis patients and 35 age- and gender-matched healthy controls. Disease severity was analyzed based on the Psoriasis Area Severity Index (PASI) scores. The patients were divided as mild, moderate and severe according to disease severity. Serum ET-1 levels were determined with ELISA method. NO levels were determined by using Griess reagent. **Results:** The mean age of patients were 34.82±11 and the mean age of controls were 31.86±8.5 years ($p>0.05$). The mean ET-1 level was 13.7±9.43 pg/mL in psoriasis and 9.90±3.05 pg/mL in control group ($p=0.02$). The mean nitrite (NO₂) levels were 42.77±14.28 µmol/L in psoriasis and 37.53±10.72 µmol/L in control group ($p>0.05$). The mean nitrate (NO₃) levels were 39.04±14.68 µmol/L in psoriasis and 33.76±10.56 µmol/L in control group. There was also no statistically significant difference between them ($p>0.05$). The mean NO₂ and NO₃ values were statistically significantly higher in the severe group compared to the control and mild groups ($p=0.003$, $p=0.01$). Correlations were found between serum NO levels and PASI scores of psoriasis as in ET-1 levels. **Conclusion:** Serum ET-1 and NO levels were found as high in psoriasis. We found correlations between ET-1, NO levels and PASI scores. Therefore these 2 parameters may be used as indicators of disease severity.

Anahtar Kelimeler: Psöriyazis; endotelin-1; nitrik oksit

Keywords: Psoriasis; endothelin-1; nitric oxide

Correspondence: Bülent Nuri KALAYCI
Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD, Malatya, Türkiye
E-mail: bnkalayci@hotmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 29 Jan 2022

Received in revised form: 30 Aug 2022

Accepted: 13 Sep 2022

Available online: 19 Sep 2022

2146-9016 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Psöriyazis, kronik seyirli, eritem ve skuam ile karakterize bir deri hastalığıdır. Etiyolojisinde genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, travmalar, stres ve ilaçlar gibi birçok faktör suçlanmıştır. Hastalığın farklı dönemlerinde T-hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler ve keratinositler rol oynar. Patogeneizde keratinosit proliferasyonu ve immün sistem aktivasyonu en sık üzerinde durulan mekanizmalardır.¹

Son zamanlarda deride benzer biyolojik etkileri olan endotelin (ET) ve nitrik oksit (NO) gibi moleküllerin çalışmalarda yer aldığı gözlenmektedir.²⁻⁶

Endotelinler, 21 amino asit içeren 3 farklı polipeptid ailesinden (ET 1, 2, 3) oluşur. Endotelial ve nonendotelial hücrelerden sentezlenebilirler. Biyolojik etkilerini ET reseptörleri (ETA, ETB) üzerinden gösterirler. ET-1, çeşitli sitokinlerin etkisi ile keratinositlerden sentezlenerek otokrin etki ile keratinosit proliferasyonunu uyarır.^{7,8} Dermal papillalardaki mikrodamarlarda mitojenik etkisi ile anjiyogenezisi uyarır. Vazokonstriktör etkisi de mevcuttur.^{5,9} Bir inorganik molekül olan NO ise vücuttaki birçok hücreden sentez edilebilmektedir. İnflamatuar durumlarda aktive olan Langerhans hücreleri interlökin (IL)-1 β ve tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF- α) aracılığıyla keratinositlerden nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunu uyarır.^{6,10} Oluşan NO ise keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur.^{11,12} NO'nun vazodilatör etkisi de bulunmaktadır.^{1,3,13,14}

Çalışmamızda, ET-1 ve NO düzeylerini psöriyazis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde araştırmayı ve bu moleküller ile hastalık şiddeti arasındaki muhtemel ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak tanı konulan 20-60 yaş aralığında, 34 plak tip psöriyazis hastası ile aynı yaş grubunda herhangi bir sistemik veya dermatolojik hastalığı bulunmayan 35 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Püstüler psöriyazis, eritrodermik psöriyazis ve psöriyatik artrit gibi diğer psöriyazis formları çalışmaya dâhil edilmedi. Son 2 hafta içerisinde topikal tedavi alanlar, son 3 ay içerisinde sistemik tedavi alanlar, sigara kullananlar; akut ve kronik enfeksiyon, diyabet, hipertansiyon, kronik

obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetersizliği, kronik böbrek hastalığı gibi ek bir sistemik hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (tarih: 9 Şubat 2006, no: 2006/15) onay alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra onam formu imzaladılar. Hastalardan ayrıntılı bir öykü alınarak yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, önceki tedavileri, aile hikâyesi, eklem ağrısı gibi bulgular kaydedildi. Eşlik eden hastalıklar genel fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri kullanılarak ekarte edildi. Hastalığın şiddetini değerlendirmesinde Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASİ) kullanıldı.¹⁵ Hastalar; PASİ skoruna göre 0-5 arasında olanlar hafif, 5-15 arasında olanlar orta ve 15 ve üzeri değerler şiddetli olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna 3 gün boyunca nitrat (NO₃) fakir (sebze ağırlıklı yemekler) diyet uygulandı ve 12 saat açlık sonrası 5 cc venöz kan alındı. ET-1 ve NO çalışılacak numuneler antikoagülansız tüplere kondu. Kan örnekleri alındıktan 20 dk sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serumlar, çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı. Serumlar çalışma günü sadece bir kez çözüldü. NO, üretildiği bölgede hızla önce nitrite (NO₂) ve daha sonrada NO₃'e dönüşür.¹⁶ Bu sebeple serumdaki total NO₃ analizi doğrudan NO'nun göstergesi olacaktır. Total NO₂ ve NO₃ tayininde kullanılan metot; aktive edilen kadmiyum granüllerinin ortamdaki NO₃'ü indirgemesi ve oluşan NO₂'nin Griess reaktifi ile kırmızımsı bir renk oluşturması ve bu rengin 548 nm'de okunması esasına dayanmaktadır.¹⁷ Hasta ve kontrol gruplarının NO değerleri, NO₂ ve NO₃ düzeylerinin ortalaması alınarak "µmol/L" birimi ile verildi. Serum ET-1 düzeyleri, Cayman marka, İnsan Endothelin-1 Kitleri (Cayman Chemical Ltd., ABD) ile ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar hasta ve kontrol grubunun ortalama değerleri alınarak "pg/mL" birimi ile verildi.

Toplanan veriler SPSS (SPSS for Windows, Version 22.0, SPSS Inc, ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılımının belirlenmesinde histogram, Shapiro-Wilk testi, basıklık ve çarpıklık değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uyan 2 grup arasındaki verilerin karşılaştırıl-

masında bağımsız örneklem t-testi; 2'den fazla grup arasındaki ortalama değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı. PASİ skoru ile ET-1, NO arasında korelasyonu belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Korelasyonun derecesi r^2 değeri ile bildirildi ve r^2 değerinin anlamlılık sınırı <1 olarak kabul edildi. p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Psöriyazis hastaların yaş ortalaması $34,82 \pm 11$ yıl, kontrol grubunun yaş ortaması ise $31,86 \pm 8,5$ yıl idi ($p > 0,05$). Hasta grubunda cinsiyet dağılımı 20 (%59) erkek ve 14 (%41) kadın iken, kontrol grubunda cinsiyet dağılımı 21 erkek ve 14 kadın idi ($p > 0,05$). Hastaların ortalama PASİ skoru $12,41 \pm 9,26$ (maksimum: 31,80; minimum: 2,10) idi. Çalışmaya alınan psöriyazis hastalarının demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Hastalarda ortalama serum ET-1 değeri $13,7 \pm 9,43$ pg/mL iken, kontrol grubunda $9,90 \pm 3,05$ pg/mL bulundu. Psöriyazis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,02$) (**Tablo 2**). Ortalama ET-1 değerleri, şiddetli grupta kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$) (**Tablo 3**). Hastaların serum ET-1 değerleri ile PASİ skorları arasında korelasyon testi yapıldığında, aralarında korelasyon

Yaş	34.82±11*
Cinsiyet	
Kadın	14 (%41)**
Erkek	20 (%59)**
Subjektif şikâyet	
Kaşıntı var	26 (%76,6)**
Kaşıntı yok	8 (%23,5)**
Aile öyküsü	
Var	13 (%38)**
Yok	21 (%62)**
Hastalık şiddeti (PASİ skoru)	
Hafif (0-5)	11 (%32,5)**
Orta (5-15)	12 (%35)**
Şiddetli (15 ve üzeri)	11 (%32,5)**

*Değerler "ortalama±standart sapma" olarak verilmiştir; **n (%) değerler hasta sayısı (hasta yüzdesi) olarak verilmiştir; PASİ: Psöriyazis alan şiddet indeksi.

TABLO 2: Hasta ve kontrol grubu serum ET-1, NO₂ ve NO₃ değerlerinin karşılaştırılması.*

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

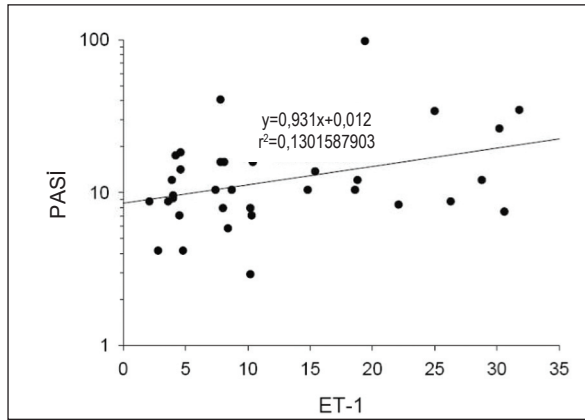
*Değerler "ortalama±standart sapma" olarak verilmiştir; **p<0,05 (istatistiksel olarak anlamlı değerler); ET-1: Endotelin-1; NO₂: Nitrit; NO₃: Nitrat.

TABLO 3: Hastalık şiddeti ile serum ET-1, NO₂ ve NO₃ değerlerinin karşılaştırılması.*

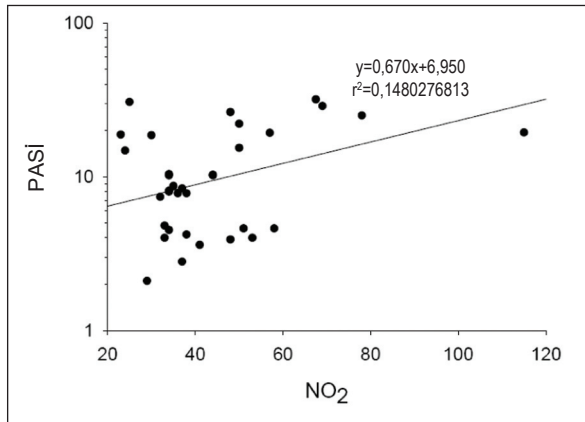
Hastalık şiddeti	ET-1 (pg/mL)	NO ₂ (µmol/L)	NO ₃ (µmol/L)
Kontrol	9,90±3,05	37,53±10,72	33,76±10,56
Hasta hafif	10,34±4,75	35,50±5,28	31,66±5,38
Orta	12,58±9,74	41,36±9,6	37,86±10,2
Şiddetli	18,34±11,36	52,13±19,70	48,27±20,36
p değeri	p1=0,7 p2=0,1 p3<0,001** p4=0,4 p5=0,2 p6=0,04**	p1=0,5 p2=0,2 p3=0,003** 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 grubunun karşılaştırılması; p3: Şiddetli ve kontrol grubunun karşılaştırılması; p4: Hafif ve orta grubunun karşılaştırılması; p5: Orta ve şiddetli grubunun karşılaştırılması; p6: Hafif ve şiddetli grubunun karşılaştırılması; ET-1: Endotelin-1; NO₂: Nitrit; NO₃: Nitrat.

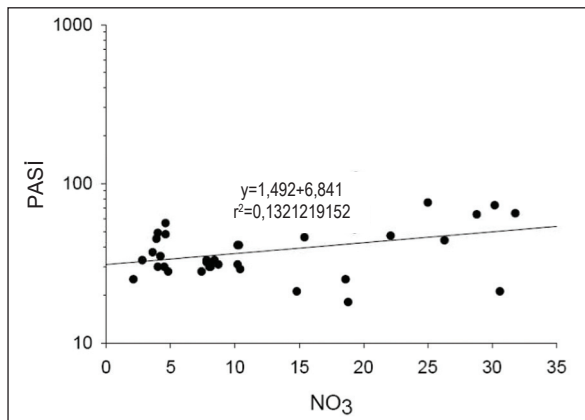
olduğu görüldü ($r^2=0,130187903$, $p=0,01$) (**Şekil 1**). Psöriyazis hastalarında ortalama serum NO₂ değerleri $42,77 \pm 14,28$ µmol/L, NO₃ değerleri $39,04 \pm 14,68$ µmol/L kontrol grubunda ise sırası ile $37,53 \pm 10,72$ µmol/L ve $33,76 \pm 10,56$ µmol/L bulundu. Psöriyazis hastaları ile kontrol grubunun NO₂ ve NO₃ değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (**Tablo 2**). Ortalama NO₂ ve NO₃ değerleri şiddetli grupta kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,003$, $p = 0,01$). Hafif grupta ise kontrol grubuna oranla düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Hastaların serum NO₂ ve NO₃ değerleri ile PASİ skorları arasında korelasyon testi yapıldığında, aralarında pozitif korelasyon olduğu görüldü (NO₂ ile PASİ arasında $r^2=0,1480276813$, $p=0,02$; NO₃ ile PASİ arasında $r^2=0,132121912$, $p=0,02$) (**Şekil 2**, **Şekil 3**) (**Tablo 3**).



ŞEKİL 1: Hastaların PASİ skorları ile ET-1 değerleri arasındaki korelasyon. PASİ: Psöriyazis alan şiddet indeksi; ET-1: Endotelin-1.



ŞEKİL 2: Hastaların PASİ skorları ile NO₂ değerleri arasındaki korelasyon. PASİ: Psöriyazis alan şiddet indeksi; NO₂: Nitrit.



ŞEKİL 3: Hastaların PASİ skorları ile NO₃ değerleri arasındaki korelasyon. PASİ: Psöriyazis alan şiddet indeksi; NO₃: Nitrat.

TARTIŞMA

IL-8, IL-1 β , TNF- α gibi sitokinlerin etkisi ile keratinositlerden ET-1 sentezlenebilmektedir. ET-1, keratinositler üzerinde otokrin büyüme faktörü gibi etki ederek keratinosit proliferasyonunu kronik olarak uyarılmaktadır.^{7,8} Bir grup inflamatuvar ve neoplastik deri hastalıklarından elde edilen deri biyopsi örneklerinde ET-1 artışı izlenmiştir.¹⁸ Trevisan ve ark., psöriyazis hastalarında plazma ET-1 ve ET-2 düzeylerini kontrol grubuna oranla yüksek bulmuşlardır.¹⁹ İn vitro çalışmalarda IL-8'in ET-1 sentezini indüklediği, her ikisinin de keratinositler için mutajenik faktör olarak etki ettiği gösterilmiştir.^{20,21} Bonifati ve ark., psöriyazis hastalarının serum ve doku ET-1 düzeyleri ile serum IL-8 düzeylerini araştırmış, hastalarda kontrole oranla, hem serum hem de dokuda ET-1'i anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca lezyonel derideki ET-1 düzeyi ile IL-8 konsantrasyonları arasında da korelasyon saptanmıştır.² ET-1'in IL-8 veya TNF- α gibi mediyatörler ile indüklendiği ve bu şekilde psöriyazis patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise Mirc31 ve ET-1 düzeyleri psöriyazis hastalarında incelenmiş, hasta grubunda yüksek serum ET-1 seviyeleri ile miR-31 upregülasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. ET-1'in keratinosit apoptozunu etkileyerek, psöriyazis gelişimine katkıda bulunduğu ifade edilmiştir. Çalışmada ET-1 ve mir-31'in hastalığın potansiyel biyobelirteçleri olarak önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir.²² Çalışmamızda, bu çalışmalar ile uyumlu şekilde ET-1 düzeyi kontrol grubuna oranla yüksek tespit edilmiş ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca PASİ skorları ile serum ET-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır.

İnflamatuvar durumlarda aktive olan Langerhans hücreleri IL-1 β ve TNF- α aracılığıyla NO sentezini uyarır.^{6,10} Oluşan NO ise keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur.^{11,12} Nitrik oksit ısıya dayanıksız ve stabil olmayan bir bileşiktir. Kısa sürede NO₂ ve daha sonra da NO₃'e dönüşür. Bu nedenle çalışmamızda serum NO düzeyinin göstergesi olarak NO₂ ve NO₃ düzeyleri çalışılmıştır. Cals-Grierson ve Ormerod, NO seviyesi düşük olduğunda keratinosit proliferasyonuna, yüksek olduğunda ise diferansiyasyona

yol açtığını ifade etmişlerdir.²³ Kolb-Bachofen ve ark., psöriyatik plaklarda NO sentaz ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir.²⁴ Diğer bir çalışmada Gokhale ve ark. aktif psöriyazis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde NO düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmada kronik plak tip psöriyazi olan hastalarda NO düzeyleri, hastalığın şiddeti ile korele bulunmuştur.²⁵ Bu çalışmalarda, psöriyazis patogenezinde inflamasyonun göstergesi olduğu ifade edilmiştir. Yakın zamanda yapılan, psöriyaziste serum malondialdehit ve NO düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, serum malondialdehit ve NO düzeyleri hastalığın şiddeti ile korele bulunmuştur. Çalışmada psöriyazis patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı ve hastalığındaki inflamatuvar sürecin bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir.²⁶ Çalışmamızda, ortalama NO₂ ve NO₃ düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ortalama NO₂ ve NO₃ değerleri şiddetli hastalık grubunda kontrol ve hafif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Hafif grupta ise kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük saptandı. Hastalarımızın ortalama NO₂ ve NO₃ değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ancak aralarındaki istatistiksel anlamsızlığın hafif gruptaki NO düzeylerinin düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda ayrıca hastaların serum NO değerleri ile PASİ skoru arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Bulgularımız hem ET-1 hem de NO'nun psöriyazis patogenezinde bir arada önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Psöriyazisteki inflamatuvar süreçte, artan IL-8, IL-1 α , TNF- α gibi mediyatörlerin 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 anjiyogenezis indüklenmektedir. Ayrıca inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle keratinositlerden NOS ekspresyonu uyarılmakta ve NO sentezlenmektedir. ET-1, ETB reseptörlerini uyararak NO artışına

katkıda bulunmaktadır. Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile psöriyaziste NO ve ET'nin bir arada değerlendirildiği tek çalışma olması bakımından diğerlerinden farklılık göstermektedir. Her iki molekülün psöriyaziste vücut tutulumunun göstergesi olan PASİ skoru ile korele olması nedeni ile hastalığın takibinde kullanılabilirliği kanaatindeyiz. Çalışmamızın ileri bir aşaması olarak, selektif NOS inhibitörlerinin ve ET reseptör blokörlerinin psöriyazis tedavisinde kullanılabilirliğini ve ne derecede etkili olduğunu gösterecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

ET-1 ve NO'nun psöriyazis hastalarında sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunması hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca ET-1 ve NO'nun PASİ skoru ile korelasyon göstermesi nedeniyle psöriyazis şiddetinin ölçülmesinde kullanılabilir biyobelirteçler olduğunu düşünmekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Bülent Nuri Kalaycı; **Tasarım:** Bülent Nuri Kalaycı; **Denetleme/Danışmanlık:** Bülent Nuri Kalaycı, Gürsoy Doğan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Bülent Nuri Kalaycı; **Analiz ve/veya Yorum:** Bülent Nuri Kalaycı; **Kaynak Taraması:** Bülent Nuri Kalaycı; **Makalenin Yazımı:** Bülent Nuri Kalaycı; **Eleştirel İnceleme:** Gürsoy Doğan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Bülent Nuri Kalaycı; **Malzemeler:** Bülent Nuri Kalaycı.

KAYNAKLAR

- Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16(10):779-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pittarello A, D'Auria L, Venuti A, et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(1):22-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1141-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Siebra MX, Santos MA, Almeida TL, Leite AC, Cunha FQ, Rocha FA. Evidence for the participation of nitric oxide in pemphigus. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(5):671-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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(6):1273-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sirsjö A, Karlsson M, Gidlöf A, Rollman O, Törmä H. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *Br J Dermatol.* 1996;134(4):643-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bagnato A, Venuti A, Di Castro V, Marcante ML. Identification of the ETA receptor subtype that mediates endothelin induced autocrine proliferation of normal human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;209(1):80-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pernet I, Mayoux C, Trompezinski S, Schmitt D, Viac J. Modulation of endothelin-1 in normal human keratinocytes by UVA1/B radiations, prostaglandin E2 and peptidase inhibitors. *Exp Dermatol.* 2000;9(6):401-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Salani D, Rosanò L, Di Castro V, Spinella F, Venuti A, Padley RJ, et al. ABT-627, a potent endothelin receptor A antagonist, inhibits ovarian carcinoma growth in vitro. *Clin Sci (Lond).* 2002;103 Suppl 48:318S-21S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Morhenn VB. Langerhans cells may trigger the psoriatic disease process via production of nitric oxide. *Immunol Today.* 1997;18(9):433-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Krischel V, Bruch-Gerharz D, Suschek C, Kröncke KD, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1998;111(2):286-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Roméro-Graillet C, Aberdam E, Biagoli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R. Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem.* 1996;271(45):28052-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg.* 1995;82(12):1598-610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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(4):563-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Grisham MB, Johnson GG, Lancaster JR Jr. Quantitation of nitrate and nitrite in extracellular fluids. *Methods Enzymol.* 1996;268:237-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sun J, Zhang X, Broderick M, Fein H. Measurement of nitric oxide production in biological systems by using griess reaction assay. *Sensors.* 2003;3(8):276-84. [[Crossref](#)]
- Salem SA, Gamal Aly D, Salah Youssef N, Moneim El-Shaer MA. Immunohistochemical assessment of endothelin-1 axis in psoriasis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(3):283-91. [[PubMed](#)]
- Trevisan G, Stinco G, Giansante C, Fiotti N, Vidimari P, Kokelj F. Psoriasis and endothelins. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:139-40. [[PubMed](#)]
- Tuschil A, Lam C, Haslberger A, Lindley I. Interleukin-8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. *J Invest Dermatol.* 1992;99(3):294-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yada Y, Higuchi K, Imokawa G. Effects of endothelins on signal transduction and proliferation in human melanocytes. *J Biol Chem.* 1991;266(27):18352-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Borska L, Andrys C, Chmelarova M, Kovarikova H, Krejsek J, Hamakova K, et al. Roles of miR-31 and endothelin-1 in psoriasis vulgaris: pathophysiological functions and potential biomarkers. *Physiol Res.* 2017;66(6):987-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cals-Grierson MM, Ormerod AD. Nitric oxide function in the skin. *Nitric Oxide.* 2004;10(4):179-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kolb-Bachofen V, Fehsel K, Michel G, Ruzicka T. Epidermal keratinocyte expression of inducible nitric oxide synthase in skin lesions of psoriasis vulgaris. *Lancet.* 1994;344(8915):139. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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(3):175-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pal S, Sen S, Nath I, Kumar A, Biswas UK. Psoriasis, An inflammatory condition associated with oxidative stress. *Asian Journal of Medical Sciences.* 2021;12(4):24-30. [[Crossref](#)]