

Psoriasis Vulgaris Hastalarında Serum ACE Düzeyi

Araştırma

Study

Mukaddes Kavala*, Zafer Türkoğlu*, Müyesser Ertuğrul**

* SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Özet

Son yıllarda psoriasisin patogenezinden nöropeptidler de sorumlu tutulmaktadır. Biz de çalışmamızda nöropeptidler parçalayan anjiotensin konverting enzim (ACE)'in psoriasisli hastalarda serum düzeyini ve hastalık ve tedavi ile ilişkisini araştırdık. Bu amaçla psoriasis vulgarisli 132 hastanın tedavi öncesi, 121 hastanın tedavi sonrası ve 65 kişilik kontrol grubunun serum ACE düzeyleri ölçüldü. 112 hastaya topikal, 20 hastaya sistemik (asitretin) tedavi uygulandı. Topikal tedavi kullanan ve kontrole gelmeyen multipl lezyonlu 11 hasta değerlendirilmeye alınmadı.

Serum ACE düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası ölçüldü. Serum ACE düzeyleri psoriasis vulgarisli hastalarda (38.76 U/L) kontrol grubuna (27.6 U/L) göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Psoriasisli hastalardaki tedavi sonrası saptanan değer (32.22 U/L) tedavi öncesi (38,13 U/L) ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca serum ACE düzeyinde topikal tedavi ile (% 15.68) sistemik tedaviye göre (%5,4) daha belirgin düşüş gözlemlendi.

Sonuçlarımız ACE ile psoriasis vulgaris arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. ACE'nin doku ve serum ile yapılacak yeni çalışmalarla birlikte psoriasisde nörojenik inflamasyonda spesifik bir parametre olarak kabul edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis vulgaris, anjiotensin konverting enzim

Kavala M, Türkoğlu Z, Ertuğrul M. Psoriasis vulgaris hastalarında serum ACE düzeyi. TÜRKDERM 2005; 39: 32-35.

Summary

Background and design: Neuropeptides are accused in the pathogenesis of psoriasis. The aim of this study was to evaluate the serum level of angiotensin-converting enzyme (ACE) in psoriasis vulgaris patients and its relation with the disease and therapy.

Materials and methods: Serum ACE levels were measured spectrophotometrically in patients with the diagnosis of psoriasis as 132 patients before and 121 patients after therapy and then in control group of 65 individuals. 112 patients had topical and 20 patients had systemic (acitretine) therapy. 11 patients who applied topical therapy were lost to follow-up and excluded from the study.

Results: Serum ACE levels of the patients (38.76 U/L) was statistically significantly increased compared to control group (27.6 U/L) ($p<0.001$). Serum level of ACE before treatment (38,13 U/L) was statistically significantly reduced after treatment (32.22 U/L) when compared each other in psoriasis patients ($p<0.001$), and the decrease of ACE level after topical therapy (% 15.68) was higher than systemic therapy (%5,4).

Conclusion: Our findings suggest that there is a relation between serum ACE activity and psoriasis vulgaris. In the following years serum ACE might be a specific parameter for neurogenic inflammation in psoriasis with new studies on tissue and serum.

Key Words: Psoriasis vulgaris, angiotensin- converting enzyme

Kavala M, Türkoğlu Z, Ertuğrul M. Serum ACE activity in patients with psoriasis vulgaris. TÜRKDERM 2005; 39: 32-35.

Son yıllarda psoriasis patogenezinde suçlanan kutanöz immun sistemdeki birçok hedef hücre ile sinir sistemi arasındaki ilişki giderek önem kazanmaktadır¹. Psikonöroimmunolojik sistemde endokrin mediatör olarak görevli substance P, bradikinin ve

diğer kininojenlerin psoriasisde arttıkları ve bunların keratinosit çoğalmasına ve inflamasyona yol açarak hastalıkta etkili oldukları bilinmektedir²⁻⁴. Bu nöropeptidlerin yıkımında görevli olan anjiotensin konverting enzimin (ACE) psoriasis vulgaris ile ilişkili

Alındığı Tarih: 13.09.2004 **Kabul Tarihi:** 06.12.2004

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mukaddes Kavala, Erenköy Ömerpaşa sok. No:90/11, Kadıköy/İstanbul, Tel:0216 566 42 55

olabileceği belirtilmiştir⁵⁻⁸. Nörojenik bir komponente sahip olan psoriasisde nöropeptidlerin yanısıra ACE'nin de arttığına dair çalışmalar mevcuttur^{1,7,9,10}. Fizyolojik veya patofizyolojik şartlarda hücre proliferasyonu, sitokin üretimi ve inflamasyonun düzenlenmesinde görevli ACE'nin nöropeptidler ile birlikte psoriasisde artmış olması ve tedavi ile düştüğünün saptanması ACE'nin granülatöz hastalıkların yanısıra psoriasis ile de ilişkili olduğunu göstermektedir^{1,4,6,7}.

Bütün bu hipotezlerden yola çıkarak psoriasisli hastalar ile kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum ACE düzeylerini inceleyerek aralarında istatistiki anlamlı bir fark olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Temmuz 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik ve/veya histopatolojik olarak plak tip psoriasis tanısı alan toplam 132 hasta alındı. Son iki haftadır ACE inhibitörleri ve sistemik kortikosteroid başta olmak üzere renin-anjiyotensin ve kallikrein-kinin düzeyini etkileyecek herhangi bir ilaç kullanılmaması, sarkoidoz ve diğer granülatöz orijinli hastalıklarla, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp ve tiroid hastalığı anamnezinin olmaması ayrıca son iki haftadır topikal veya sistemik ilaç kullanılmaması çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi. Bu kriterlere uyan hastaların 62'si kadın (%47), 70'i erkek (%63) olup yaşları 15-75 arasında değişmekte idi. 65 kişilik kontrol grubu ise dermatoloji polikliniğine başka dermatolojik şikayetleri nedeniyle başvuran ve herhangi bir sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubundaki hastaların 32'si kadın (%49.2), 33'ü (%50.8) erkekti. Yaşları 15-63 arasında değişiyordu.

Hastalar klinik olarak değerlendirildiğinde 69 hastanın soliter, 63 hastanın multipl lezyonlu olduğu görüldü. Hastalara topikal olarak kortikosteroid, kalsipotriol, retinoidler, keratolitikler ve emolientler, sistemik olarak 0.5 mg/kg/gün asitretin kullanıldı. Topikal tedavi 69'u soliter, 43'ü multipl lezyonlu toplam 112 hastaya, sistemik tedavi ise multipl lezyonlu 20 hastaya uygulandı. Ancak topikal tedavi kullanan ve

kontrole gelmeyen 11 hasta değerlendirmeye alınmadı ve değerlendirme 101'i topikal, 20'si sistemik tedavi kullanan toplam 121 hasta üzerinden yapıldı. Eritem, skuam ve infiltrasyonda tam ve tama yakın düzelme ile kaşıntıda azalma klinik iyileşme olarak kabul edildi. Tedavi öncesi 132 hastanın, tedavi sonrası 121 hastanın ve 65 kişilik kontrol grubunun serum ACE düzeyleri Sigma Diagnostics ACE ayırıcı ve kalibratörü (Katalog no: 305-10, 305-50) kullanılarak ölçüldü. Bunun için N-[3-(2-furyl)acryloyl]-L-phenylalanylglycylglycine (FAPGG) substratı kullanıldı ve serum ACE düzeyleri 37 °C ve 340 nm' de spektrofotometrik metot ile ölçüldü. Serum ACE düzeyinin kabul edilen değeri 37 °C de 8-52 U/l arasında olup ortalama 30 U/l \pm 2 SD (SD:11)dir¹¹. Çalışmamızda da ortalama serum ACE düzeyi 30U/L olarak kabul edilmiştir.

Bulguların istatistiksel değerlendirmesinde Student's T testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare ve Wilcoxon Rank testi kullanıldı. P< 0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 132 hastanın 70'i (%53) erkek , 62'si (%47) kadın olup yaş ortalaması 41.36 idi. Kontrol grubunun ise 33'ü (%50.8) erkek, 32'si kadın(%49.2) kadın idi ve yaş ortalaması 37 olarak bulundu. Çalışma grubundaki 132 hastanın tedavi öncesi ortalama serum ACE düzeyleri 38.76 \pm 15.73 U/L kontrol grubunda ise 27.68 \pm 10.98 U/L olarak saptandı ve sonuçlar arasındaki fark anlamlı bulundu(p<0.001). Tedavi grubundaki 121 hastanın tedavi öncesi ortalama serum ACE düzeyi 38.13 \pm 15.12 U/L bulunurken tedavi sonrası 32.22 \pm 14.11 U/L olarak bulundu ve arada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı(p<0.001) (Tablo I). Psoriasisli hastaların serum ACE düzeylerinin kontrol grubuna göre %40 yüksek olduğu ve tedavi sonunda ise %15.56 azalma gösterdiği görüldü. Topikal tedavi uygulanan 101 hastanın tedavi öncesi 38.84 \pm 14.4 U/L olan ortalama serum ACE düzeyleri, tedavi sonrası 32.18 \pm 13.17 U/L olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.001). Sistemik tedavi kullanan hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum ACE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo II). Soliter ve multipl lezyonlu hasta-

lar arasında da tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum ACE düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Soliter lezyonlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum ACE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.001$, $p<0.05$), multipl lezyonlu hastalarda sadece tedavi öncesi ACE düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$, $p>0.05$).

Cinsiyetler arasında tedavi öncesi ve sonrası serum ACE düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Eklem tutulumu olan 14 hasta (%10.6) ile tutulum olmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Yaş ve hastalık süresi ile tedavi öncesi ve sonrası serum ACE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tartışma

Ana kaynağı endotel hücreleri olan ACE, renin-angiotensin, kalikrein-kinin döngüsünde rol oynayan çinkolu bir enzimdir ve psoriasisde arttığı bildirilen substans P, taşıkininler, β endorfin, kalikrein-kinin mediatörleri ve enkefalinler gibi nöropeptidlerin yıkımında yer alır. ACE sarkoidoz gibi granülatöz oluşumlarda ve hasarlı dokulardaki hipermatür makro-

fajlarda yüksek oranda bulunur. ACE, hasarlı dokuya katepsin G ve kimaz uyarımı sonucu hipermatür makrofajlarla ulaşır. Ortamda artan bradikinin, substans P ve psoriatik anjiopatinin de tetiklemesi ile peptidaz aktivitesini göstererek nöropeptidleri parçalar^{1,2,4,5,8,12}. Psoriasisde nöropeptidlerin yanı sıra ACE'nin de arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{7,9,10}. Bunun psoriatik mikroanjiopati ile mi yoksa nonspesifik bir yükselme mi olduğu ve tedavi ile değişip değişmediği henüz açıklığa kavuşmamıştır^{6,8}.

Thestrup-Pedersen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 23 psoriasisli hastanın ortalama serum ACE düzeylerini 28.5 ± 6.0 U/L olarak saptamış ve ACE düzeylerinde topikal tedavi ile düşme olmadığını belirtmişlerdir⁷. Bir başka çalışmada serum ACE düzeyinin sağlıklı bireylere göre % 65 oranında yüksek bulunduğu bildirilmiştir¹⁰. Ryder ve arkadaşları da çalışmalarında gözledikleri %42 oranında yüksek ACE değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır⁹.

Ena ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasisli hastalarda gözlenen yüksek plazma renin aktivitesi psoriatik mikroanjiopatiye bağlanmıştır⁸. Aynı çalışmacılar renin aktivitesi ile tetiklenen serum ACE düzeyi ile

Tablo I: Çalışma grubu, kontrol ve tedavi grubu serum ACE düzeyleri.

	Çalışma grubu n:132	Kontrol grubu n: 65	Tedavi grubu n:121	
			Ted. öncesi	Ted. sonrası
Ortalama serum ACE düzeyi	38.76±15.73 U/L	27.68±10.98 U/L	38.13±15.12 UL	32.22±14.11 UL
		$p<0.001$		$p<0.001$

Tablo II: Topikal ve sistemik tedavinin ortalama serum ACE düzeyleri üzerine etkisi.

	Topikal tedavi grubu n:101		Sistemik tedavi grubu n: 20	
	Tedavi öncesi (U/L)	Tedavi sonrası (U/L)	Tedavi öncesi (U/L)	Ted sonrası (U/L)
Ortalama serum ACE düzeyi	38.84±14.4	32.18±13.17	34.55±18.32	32.45±18.56
		$p<0.001$		$p>0.05$

psoriasis arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları başka bir çalışmada psoriasisli ve esansiyel hipertansiyonlu hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır⁶. Psoriasisde serum ACE düzeylerinin tedavi ile değişip değişmediğini inceleyen çalışmada ise soliter, multipl ve eritrodermik psoriasisli 60 hasta ile 20 kişilik kontrol grubunda tedavi sonunda serum ACE düzeyinde %33 azalma görülmüş ve bu azalmanın en az topikal tedavi gören hastalarda olduğu bildirilmiştir¹⁰.

Çalışmamızda da Thestrup-Pedersen, Ryder ve Alendar'ın sonuçlarına benzer şekilde hastaların serum ACE düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı^{7,9,10}. Literatürde psoriasisli hastalarda serum ACE düzeyinin multipl lezyonlu hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda da multipl lezyonlu hastalarda serum ACE düzeyi soliter lezyonlu hastalara göre daha yüksek bulundu. Tedavi ile serum ACE düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde hastalarımızda tedavi sonrası serum ACE düzeylerinde azalma görülerek literatür ile uyumlu bulundu¹⁰. Ancak bu azalma daha önce bildirilen çalışmalardan farklı olarak topikal tedavi uygulanan hastalarda daha belirgin olarak görüldü^{7,10}. Bu farklılığın topikal tedavideki hasta sayısının çok olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca, bu bulgumuz son çalışmalarda bildirilen ACE'nin hasarlı dokularda daha fazla bulunarak önemli bir terapötik hedef olduğu düşüncesini destekler nitelikteydi^{5,13}.

Sonuçlarımız, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak, psoriasisli hastalarda serum ACE düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermektedir. Ancak gerek serum gerekse doku ACE düzeylerinin incelendiği ileri çalışmaların ACE'nin hastalık ve tedavisi ile olan ilişkisini daha çok aydınlatacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, et al: Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998; 7; 81-96.
2. Pincelli C, Fantini F, Giannetti A: Psoriasis and Nervous System. In: Psoriasis. Ed. Dubertret L. 1st ed. Brescia: ISED, 1994;72-76.
3. Steinhoff M, Stander S, et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003;139(11): 1479-88.
4. Farber EM, Nicholoff BJ, et al: Stress, symmetry, and psoriasis: Possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1990; 14: 305-11.
5. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al: The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001 8;88(9 Suppl):1L-20L. Review.
6. Ena P, Madeddu P, Rappelli A, Cerimele D: Serum angiotensin converting enzyme activity in psoriasis. *Dermatologica* 1987;174(3): 110-13.
7. Thestrup- Pedersen K, Romer FK, Jensen JH: Serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 16-18.
8. Ena P, Madeddu P, Glorioso N: High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin systems in psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985;40(2):199-205.
9. Ryder KW, Epinette WW, et al.: Serum anjotensin converting enzyme activity in psoriasis. *Clin Chim Acta* 1985; 153: 143-46.
10. Alendar F, Huskic J: Serum anjotensin converting enzyme in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; (Suppl 1): 252.
11. Sigma Diagnostics Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (Procedure 305-UV) test kataloğu. England: Sigma Chemical Company 1994;1E-2E.
12. Önder M, Aksakal AB: Nöropeptidler ve Dermatolojik Hastalıklardaki Roller T *Klin Dermatoloji* 1999, 9: 239-43.
13. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al: Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 6(2):149-60.