

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR SERVİS ŐEFLİĐİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA
SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Recep BİLGİÇ

Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Servisi'nin
Tıpta Uzmanlık Eđitimi İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŐMANI

Özlem KARABUDAK ABUAF

Doç. Dz. Tbp. Alb.

İSTANBUL

2011

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığı'na;

“Psöriazis Hastalarında Serum Asimetrik Dimetilarjinin Düzeylerinin Değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Dz. Tbp. Alb. Özlem KARABUDAK ABUAF

 ye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Bilal DOğAN ()

 ye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Osman KÖSE ()

 ye: Doç. Dz. Tpb. Alb. Özlem KARABUDAK ABUAF ()

 ye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Hüseyin BALOęLU (Yd) ()

ONAY:

Tbp. Kd.  tęm. Recep B LG 'in 28/06/2011 tarihinde savunduğu bu tez, Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Bařtabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin 22 Haziran 2009 tarih ve 1010-163-09 sayılı kararı gereği GATA HEH Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde yapılmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi, tecrübe, görgü ve engin hoşgörülerini ile bilgi ve becerimin gelişmesinde çok değerli katkılarından dolayı, saygı değer hocalarım sayın Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb.(E) Yavuz HARMANYERİ'ne ve sayın Prof. Tbp.Kd. Alb. Bilal DOĞAN'a, tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimiyle her zaman yanımda olan ve önemli katkılarda bulunan, tez danışmanım, sayın Doç. Dz. Tbp. Alb. Özlem KARABUDAK ABUAF'a sonsuz saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Asistanlığım sırasında beraber çalışma fırsatı bulmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta Uzm. Hv. Tbp. Yzb. Hamza YILDIZ olmak üzere, Uzm. Tbp. Kd. Yzb. Ebru İKİZLER'e, Uzm. Tbp. Kd. Yzb. Hüseyin SAMAN'a, çalışmamın tüm aşamalarında desteklerini gördüğüm değerli asistan arkadaşlarım Dz.Tbp. Ütğm. Ersin AYDIN'a, Tbp. Kd.Ütğm. Ayça ALAN'a, J.Tbp. Kd.Ütğm. Kürşat GÖKER'e Tbp. Ütğm. Evren GÖKEŞME'ye ve kliniğimizin kıymetli personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın laboratuvar aşamasındaki değerli katkılarından dolayı, başta Doç. Tbp. Yb. Osman Metin İPÇİOĞLU olmak üzere, Biyokimya Servisinin sayın öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve laboratuvar personeline, istatistiksel değerlendirmedeki kıymetli katkılarından dolayı da sayın Özlem KÖKSAL'a teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme, birlikteliğimiz boyunca her zaman sevgi, destek ve fedakarlık gördüğüm sevgili eşim Lütfiye DEMİRTAŞ BİLGİÇ'E sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Recep BİLGİÇ
Tbp. Kd. Ütğm.

ÖZET

“Psöriazis Hastalarında Serum Asimetrik Dimetilarjinin Düzeylerinin Değerlendirilmesi”,

Psöriazis toplumun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok komorbidite ile ilişkilendirilen ve son zamanlarda sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanan, inflamatuvar, immün aracılı kutanöz bir hastalıktır. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) metillenmiş arjinin rezidüleri içeren proteinlerin yıkımı ile oluşan bir arjinin analogu olup nitrik oksit sentetazın major, endojen inhibitörüdür. Yükselmiş ADMA düzeylerini endotelial disfonksiyon ile ilişkilendiren ve hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi birçok hastalık için bağımsız risk faktörü olduğunu öneren çok sayıda çalışma vardır. Ateroskleroza neden olan endotelial disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen artmış homosistein seviyeleri gibi durumlar ile psöriazis arasındaki ilişki daha önceleri bildirilmiştir. Ancak literatürde psöriazis hastalarında serum ADMA düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum ADMA seviyelerinin psöriazis hastalarındaki düzeyleri ile hastalık şiddeti ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoloji ve Biyokimya Klinikleri'nce gerçekleştirilen çalışmaya hafif ve orta şiddette, ardışık 40 erkek psöriazis hastası ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı erkek gönüllü (yaş ortalamaları sırasıyla: 26,03±5,0 ve 23,4±3,57) dahil edildi. Tüm katılımcıların boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Biyokimyasal parametreler için açlık kan örnekleri alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 yazılım paket programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Gruplar arasında serum ADMA, homosistein, B12 vitamini, HDL kolesterol, Antitrombin III (AT III) değerleri ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunda PASI şiddeti arttıkça ADMA değerinin 1,19 kat arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,97$). Bel çevresi ($p=0,03$), total kolesterol ($p=0,007$), LDL kolesterol ($p=0,014$) ve inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilen

fibrinojen düzeyleri ($p=0,049$) psöriazis hastalarında anlamlı ölçüde yüksek, folik asit düzeyleri ise düşük ($p=0,04$) olarak tespit edildi. ADMA ve laboratuvar parametreleri arasında sadece kontrol grubunda HDL kolesterol ($p=0,045$), total kolesterol ($p=0,01$), LDL kolesterol ($p=0,04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu. Sonuçlar psöriazisin obeziteye, aterogenik dislipidemiye eğilim ve inflamasyonun eşlik etmesiyle birlikte kardiyovasküler hastalıklar için kabul edilen bağımsız risk faktörü olma özelliğinin hastalığın şiddeti ile orantılı olarak, genç yaşlardan itibaren mevcut olduğunu göstermektedir. Psöriazis hastalarında ADMA düzeylerinin bu durumla ilişkisini net olarak ortaya koyacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Asimetrik dimetilarjinin, psöriazis, komorbiditeler kardiyovasküler hastalık

Destekleyen Kurumlar : Yok

Yazar Adı : Tbp. Kd. Ütğm. Recep BİLGİÇ

Danışman : Doç. Dz. Tbp. Alb. Özlem KARABUDAK ABUAF

SUMMARY

“Evaluation of The Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels of The Psoriatic Patients”,

Psoriasis is an inflammatory, immune-mediated cutaneous disorder that affects approximately 1-3% of the general population and has recently been recognized as a systemic disease which is associated with multiple comorbidities such as obesity, cardiovascular diseases, and the metabolic syndrome. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA), naturally occurring L-arginine analogue derived from the proteolysis of proteins containing methylated arginine residues is the major endogenous competitive nitric oxide synthase inhibitor. Numerous studies suggest that an elevated plasma level of ADMA is associated with endothelial dysfunction and is an independent risk factor for several diseases, such as hyperhomocysteinemia, hypertension, coronary artery disease. The link between the psoriasis and the conditions like endothelial dysfunction which may lead to atherosclerosis and elevated homocysteine levels that is accepted as a risk factor for cardiovascular diseases, was reported previously. But there is not any study examining the serum ADMA levels of psoriatic patients in the literature. In our study we aimed to evaluate the serum ADMA levels and figure out the relationship between the severity of the disease and other cardiovascular risk factors in psoriatic patients. The study was carried out at GATA Haydarpasa Training Hospital, Departments of Dermatology and Biochemistry. Forty consecutive male patients with mild to moderate psoriasis and forty healthy male volunteers as control group (mean ages: $26,03 \pm 5,0$ and $23,4 \pm 3,57$ respectively), were included into the study. Waist circumference, length and weight of all participants were measured and fasting blood samples were taken for the biochemical parameters. For statistical interpretation SPSS (version 15.0) software packet program was used. Results were assessed in 95% confidence interval and $p < 0.05$ value was considered significant. There was no statistically significant difference between study and control groups for the ADMA, homocysteine, vitamin B12, HDL and antithrombin III (AT III) levels. In psoriatic group, although not statistically significant 1,19 fold

increase were observed for the serum ADMA levels associated with the severity of PASI score. Waist circumference ($p=0,03$), total cholesterol ($p=0,007$), LDL cholesterol ($p=0,014$) and fibrinogen ($p=0,049$) that is considered as a marker of inflammation levels were higher and folic acid ($p=0,04$) levels were lower in the patient group. In terms of laboratory parameters, between ADMA and HDL ($p=0,045$), LDL ($p=0,04$) and total cholesterol ($p=0,01$) a significant negative relationship was found just only in the control group. Results show that, the feature of psoriasis, being an independent risk factor for cardiovascular diseases that occurs as a result of tendency to obesity and atherogenic dyslipidemia, accompanied by inflammation seems to be present till the earlier ages in correlation with disease severity. Extensive studies are needed to clearly demonstrate the relationship between this situation and serum ADMA levels in psoriatic patients.

Keywords : Asymmetric dimethylarginine, psoriasis, comorbidities, cardiovascular disease

Supported by : None

Author : MD First Lieutenant Recep BİLGİÇ

Counsellor : MD Colonel Özlem KARABUDAK ABUAF

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PSORİAZİS.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik Faktörler.....	5
2.1.5. Tetikleyici Faktörler.....	6
2.1.6. Patogenez.....	9
2.1.7. Klinik.....	13
2.1.8. Histopatoloji.....	16
2.1.9. Tanı / Ayırıcı Tanı.....	17
2.1.10. Klinik Skoring.....	17
2.1.11. Tedavi.....	18
2.1.12. Komorbiditeler.....	23
2.2. ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN.....	26
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	26
2.2.2. ADMA Metabolizması.....	26
2.2.3. ADMA'nın Patolojik Durumlarla İlişkisi.....	29
2.2.4. ADMA Ölçüm Yöntemleri.....	33
GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
BULGULAR.....	38

TARTIşMA.....	48
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	57

SİMGELER ve KISALTMALAR

>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
%	: Yüzde
f	: Frekans
n	: Sayı
p	: Olasılık (Probability)
r	: Korelasyon katsayısı
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT III	: Antitrombin III
CRP	: C Reaktif Protein
DDAH	: Dimetilarjinin Dimetil Aminohidrolaz
EDRF	: Endothelium-Derived Relaxing Factor
ELISA	: Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HPLC	: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
ICAM 1	: İntersellüler Adhezyon Molekülü 1
IL	: İnterlökin
IFN-γ	: İnterferon Gama
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
L-NMMA	: L-Monometilarjinin
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi

NK	: Naturel Killer
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
PRMT	: Protein Arjinin N-Metil Transferaz
PSORS	: Psoriasis Susceptibility Locus
PUVA	: Psöralen Ultraviyole A
SAH	: S-Adenozil Homosistein
SAM	: S-Adenozil Metiyonin
SDMA	: Simetrik Dimetilarjinin
TH 1	: T Helper 1
TH 2	: T Helper 2
TH 17	: T Helper 17
T reg	: T Regulator
tHcy	: Total Homosistein
THF	: Tetrahidrofolat
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Arjinin ve metilarjininlerin kimyasal yapıları	26
2.2. ADMA sentez, taşınma ve atılım yolları	28
2.3. NO'nun kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri	30
2.4. Endotel disfonksiyonunda homosistein ve ADMA ilişkisi	32
4.1. Çalışma gruplarının ADMA ortalamaları	40
4.2. Kontrol grubunda HDL-ADMA ilişkisi	43
4.3. Kontrol grubunda total kolesterol-ADMA ilişkisi	43
4.4. Kontrol grubunda LDL-ADMA ilişkisi	44
4. 5. Hasta grubunda PASI skoru-ADMA ilişkisi	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar	29
4.1. Çalışma gruplarının bel çevresi, VKİ dağılımı	38
4.2. Çalışma gruplarının aile öyküsü dağılımı	38
4.3. Hasta grubunda tırnak, saçlı deri ve mukoza tutulumu	39
4.4. Çalışma gruplarının alkol ve sigara kullanım dağılımları	39
4.5. Çalışma gruplarının laboratuvar değerlerinin dağılımı	41
4.6. ADMA ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi	42
4.7. PASI şiddeti ile ADMA ilişkisi	45
4.8. ADMA ile fiziksel ve davranışsal özellikler ilişkisi	46
4.9. PASI skoru ile homosistein, folat, vitamin B12, AT III ve fibrinojen düzeylerinin ilişkisi	46
4.10. PASI şiddeti ile homosistein, folat, vitamin B12, AT III ve fibrinojen düzeylerinin ilişkisi	47

GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psöriazisli hastalar oluşturmaktadır. Hastalığın yaygınlığına ve iyi bilinen klinik özelliklerine rağmen çalışmalar patogenezi ve tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır, epidemiyoloji konusunda veriler daha azdır. Hastalığın etyopatogenezinde immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Lokalize eritemli skuamlı plaklardan generalize şiddetli tutulumla kadar değişen klinikte seyredebilen, relaps ve iyileşme dönemleriyle hayat boyu devam edebilen bir hastalık olarak psoriasis, yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesi, ömür boyu tedavi gerektirmesi ve özellikle eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriye sınırlı bir hastalıktan çok bir hastalık spektrumu veya sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır.

Psoriasisın kronik inflamasyonun eşlik ettiği seyri, tam kür sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obeziteye, alkol ve sigara kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psoriasis hastalarında oklüzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psoriasisın özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ortaya konulmuştur.

Psoriasisdeki gibi kronik inflamasyon durumlarında vasküler endotel hasarı ortaya çıkmaktadır. Bu hastalardaki hiperhomosisteinemi, hipofolatemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesindeki bozulma ve

endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir.

Endojen anti-aterosklerotik molekül olarak bilinen nitrik oksit (NO), major endotel kaynaklı mediyatör ve en önemli vazodilatördür. L-arjininden Nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentez edilir. NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonuna ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır. NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik dimetil-L-arjinin (ADMA) olmak üzere iki tip NOS inhibitörü vardır. Dolaşımdaki konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin major inhibitörüdür ve NO oluşum hızını düzenler. Vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rol oynadığına dair çok miktarda kanıt bulunmaktadır. Dolayısıyla ADMA' nın endotel disfonksiyonu ile ilgili anahtar rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalarda plazma ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birçok bilim adamı ADMA'yı yeni bir kardiyovasküler risk faktörü (belirteci) olarak düşünmektedir.

Çalışmamızda son üç aydır herhangi bir sistemik tedavi almamış olan, hafif ve orta düzeyde psoriasis (tip I) hastalarında serum ADMA düzeyleri ile hastalığın süre ve şiddeti arasındaki ilişkiyi belirleyerek, daha önceki birçok çalışmada ortaya konmuş olan, psoriasis hastalarındaki artmış kardiyovasküler hastalık riski ile serum ADMA düzeyleri arasında, muhtemel bir ilişkiyi saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİAZİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis, sık görülen, genellikle vücudun ekstansör yüzeylerinde ve saçlı deride keskin sınırlı, eritemli skuamli plaklar ile karakterize, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır (1). Skuamların görünümünden dolayı halk arasında “sedef hastalığı” olarak bilinmektedir (2).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski hastalıklardan biridir. Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat (MÖ 416–377) hastalığa benzer tablolar için, Yunancada kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terim olan “psora” terimini kullanmıştır. Celsus (M.Ö. 25 – M.S. 45) hastalığı impetigo grubu hastalıklar arasında tanımlamıştır. Galen (M.S.133-200) hastalığı daha detaylı olarak tanımlamıştır. Hastalığın tipik özelliklerini tanımlayan İngiliz doktor Robert Willian (1757-1812) ve arkadaşları ise psoriasisin lepra ve fungal hastalıklardan farklı, özel bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir (2). Hastalığı günümüzde tanımlandığı şekliyle ilk kez tarifleyen ve “psoriasis” terimiyle adlandıran ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur. 1889’da Duncan Bukley 1000 olguluk bir psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi (1890) hastalığa ait diğer fenomenleri ve tanımlamaları yapmıştır (2-3).

Psoriasis çok uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen, öne sürülen teorilerden hiçbiri hastalık veya nedenleri üzerine tam bir açıklama getirememiştir. Günümüzde çok sayıda araştırma merkezi psoriasis araştırmakta ve yeni tedavi metotları geliştirmektedir. Her 5 yılda bir olmak üzere Dünya kongresi düzenlenmekte olup, her Ekim ayının 29’unda Dünya Psoriasis Günü olarak etkinlikler düzenlenmektedir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis en sık görülen inflamatuvar dermatozlardan olup, sıklığı coğrafik, etnik ve çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Genel popülasyonda görülme oranı %1-3'tür (1,4). Hastalığın farklı coğrafi bölgelerdeki popülasyonlardaki prevalansı %0,1-%4,8 arasında değişmektedir. Avrupa'da kıtanın kuzeyinde daha sık görülen hastalığa ait en yüksek prevalans Norveç'te (%4,8) ve Faroe Adaları'ndadır (%2,8) (4). Yaklaşık 7,5 milyon psöriazis hastası olan, yılda 150.000 yeni psoriasis vakası görülen Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme oranı %2,2 ile 2,6 arasında değişmekte olup (5-6), Mayo Klinik tarafından yürütülen 4 yıl süreli bir çalışmada yıllık insidans ortalama 100,000'de 57,6 (erkeklerde 54,4, kadınlarda 60,2) olarak bulunmuştur (7). Psoriasis insidansı Asyalılarda oldukça düşüktür. Çin'de prevalans %0,42'tür (4). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise prevalansın yaklaşık %1-2 olduğu görülmektedir (8). Avustralya'da ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada ülkenin kısmen daha soğuk bir iklime sahip olan güney bölgesinde ılıman kuzey bölgesiyle kıyaslandığında prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (9). Yine Norveç'te yapılan benzer başka bir çalışmada da ülkenin daha soğuk olan kuzeyinde diğer bölgelere göre daha yüksek bir prevalans saptanmıştır (10). Doğumdan itibaren her yaşta görülebilen hastalığın insidansında yapılan birçok çalışmada ,erken ergenlik (15-20 yaş) ve geç erişkinlik döneminde (50-60 yaş) zirve yapan bimodal bir dağılım görülmüştür (11-13). Henseler ve Christophers (14) bu bimodal dağılımdan yola çıkarak hastalığın farklı klinik özellikleri olan iki formunu (Tip I ve Tip II psoriasis) tanımlamışlardır. Tip I psoriasis, (hastaların yaklaşık %75'i bu gruptadır), daha erken başlangıçlıdır (40 yaşından önce) ve daha şiddetli seyir gösterir. Ailesel yatkınlık ve insan lökosit antijen (HLA)-Cw6 ile ilişkisi daha belirgindir. Tip II psoriasis ise 40 yaşından sonra görülür, ailesel yatkınlık yoktur ve daha hafif seyirlidir (15-16). Yapılan birçok çalışmada hastalığın prevalansı, erkeklerde kadınlara oranla hafif düzeyde yüksek bulunmuştur. Bununla beraber genç popülasyonda (<20 yaş) kadınlarda hastalığın daha erken başlamasından

dolayı, erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek prevalans saptanmıştır (14,17).

2.1.4. Genetik Faktörler

Ailede psoriasis hastası olması psoriasis gelişimi açısından en net olarak ortaya konmuş risk faktörüdür. Psoriasis ya da psoriatik artrit hastalarının yaklaşık olarak %40'ında birinci derece akrabalarında bu hastalıklar görülebilmektedir (4). Ailede her iki ebeveynde de psoriasis var ise çocuklarda da olma ihtimali %50, tek bir ebeveynde var ise yaklaşık %16'dır. Aile öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %1-2'dir (4). İkizlerde yapılan çalışmalarda da hastalıkla ilgili yüksek konkordans gözlenmiştir. Monozigot ikizlerde konkordans oranı yaklaşık %70 iken dizigotik ikizlerde bu oran %20 civarındadır (18).

Yapılan genetik araştırmalarda ilk olarak kromozom 6p21 lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak PSORS-1 (psoriasis susceptibility locus 1) adı verilmiştir (19). Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır Psoriazise neden olduğu bilinen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöriyel olduğu görüşünü desteklemektedir. Son çalışmalarda, psoriasisle ilgili diğer genler PSORS1:6p21.3, PSORS2:17q25, PSORS3:4q, PSORS4:1q21, PSORS5:3q21, PSORS6:19p13-q13, PSORS7:1p34-35, PSORS8:16q12-q13, PSORS9:4q28-31 şeklinde dokuz farklı lokalizasyonda tespit edilmiştir (19). Psoriaziste HLA sisteminin keşfi, psoriasisin genetik zemininin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (20). Psoriazisli hastaların Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf-I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve MHC sınıf-II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir Etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki, HLA-Cw6 ile gösterilmiştir (21). HLA- BW13 ve B13 pozitifliği hastalığın ailevi olduğunu göstermekle birlikte, oldukça yaygın deri tutulumu ve ilerleyici klinikle de ilişkilidir. Psoriasisin bazı klinik formları ile HLA tipleri arasında da pozitif bir ilişki mevcuttur. Generalize püstüler psoriaziste HLA Bw17, psoriatik artritte HLA B27 (22), eritrodermik psoriaziste HLA B13 ve B17

antijenleri birlikteliği bildirilmiştir. Guttat psoriazisli hastalarda HLA Cw6 insidansı artmıştır (21).

2.1.5. Tetikleyici Faktörler

Genetik faktörlerin yanı sıra birtakım ekzojen ve endojen faktörler de psoriazis gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

2.1.5.1. Fiziksel Travma

Epiderminin zedelenmesine yol açan fiziksel travmalar sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde psoriatik lezyonların ortaya çıkması 'Koebner fenomeni' (izomorfik yanıt) olarak adlandırılır. Travmadan 3 gün gibi kısa ya da 4 hafta gibi uzun bir süre sonra oluşabilir. Hastalar arasında sıklığı değişik çalışmalarda %24-75 oranında bulunmuştur. Psoriazis için tipik olmakla beraber, psoriazise özgü değildir. Koebner Fenomeni gelişme olasılığı, aktif lezyonların olduğu dönemde daha yüksektir (8). Radyasyon (UV, X ışını), cerrahi işlemler, intradermal ve subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, yanıklar, inflamatuvar dermatozlar (alerjik kontakt dermatit, pityriasis rosea vb.) da bu yanıtı neden olabilir (23).

2.1.5.2. Enfeksiyonlar

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar psoriazis ile ilişkilendirilmiştir. Ancak özellikle plak tip psoriazis ile ilgili olarak geniş epidemiyolojik çalışmalar yoktur. Bu bağlantıyı araştıran çoğu çalışma olgu raporlarına dayanmaktadır (16). Lindegard (24) psoriazis nedeniyle hospitalize edilen hastaların, genel popülasyona oranla viral hastalık nedeniyle de sık olarak hastaneye yatırıldıklarını saptamıştır. Subklinik streptokokkal enfeksiyonların veya Staphylococcus aureus, Malassezia furfur ve Candida albicans kaynaklı lokal enfeksiyonların kronik plak tip psoriaziste alevlenmelere neden olabileceği hipotezi olgu bildirimleri ile desteklenmektedir (4). Guttat psoriaziste ise üst solunum yolu enfeksiyonu, özellikle de Streptococcus pyogenes enfeksiyonları hastalığın hem gelişimi hem de alevlenmesi ile net olarak ilişkilendirilmektedir (4). 2001 yılında yayınlanan guttat psoriazis ile ilişkili bir

vaka-kontrol çalışmasında yakın zamanda geçirilmiş akut farenjit öyküsü ile guttat psöriazis gelişi arasında yüksek tahmini rölatif risk (OR: 8,95%) bildirilmiştir (25). Alevlenme genellikle enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra görülür.

HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu ile şiddetli psöriazis arasında da net olarak ortaya konan bir ilişki mevcuttur. Bu durum otörlerin psöriazisin CD4+ T hücre aracılı bir hastalık olduğu hipotezi ile HIV enfeksiyonlarında bu tip hücre sayısında azalma gözlenmesi nedeni ile çelişkili görülmektedir (4). Buna rağmen vaka bildirimlerinde HIV pozitif hastaların deri lezyonlarında da HIV negatif hastalardaki gibi CD4+ T lenfositlerin aktif olarak toplandığı görülmüştür (26). Ayrıca HIV T hücreleri aktive eden bir süperantijen gibi davranabilir (4). Bir kohort çalışmasında HIV enfekte kişilerde enfekte olmayanlara oranla psöriazis görülme olasılığının yüksek olduğu, hastalığın şiddeti ile psöriazis riskinin arttığı ortaya çıkmış (rölatif risk [RR] pre- HIV:0.8; HIV:2.3; AIDS:9.5) (27). Hastalığın terminal döneminde ise psöriaziste gerileme görülebilmektedir (28).

2.1.5.3. Stres

Stres psöriazis patogeneğinde rol oynayan endojen bir faktördür. Hastalığı başlatabildiği gibi, daha önceden varolan klinik tabloyu da alevlendirebilir. Hastaların çoğunda psikik stres anamnezi alınabilir. Psöriazisli hastalarda kesin bir hasta tipi saptanamamakla birlikte, genellikle sosyal çevre ilişkilerinde kendine güvensiz ve başarısız, içine kapanık tipler oldukları tespit edilmiştir (29).

2.1.5.4. İlaçlar

İlaç kullanımı psöriazis gelişimi için net olarak tanımlanan bir risk faktörü değildir. İlaçların psöriazisin alevlenmesine neden olan etkisini araştıran çoğu yayın olgu sunumu veya vaka serilerine dayanmaktadır (4). Psöriazis alevlenmesine neden olduğu en sık bildirilen ilaçlar başlıca lityum, beta adrenerjik blokerler ve anti malaryallerdir (4,16,30). Ayrıca digoksin, potasyum iyodid, prokain, amiodaron, salisilatlar, klonidin, penisilin,

tetrasiklin, bupropion, terbinafin ve sülfonamidler diğer bildirilen ilaçlardır. Sistemik steroid veya efalizumab tedavisinin kesilmesi de alevlenmelere neden olabilmektedir (4,31). Bu yayınların en büyük eksikliği kontrol grubu içermemeleri ve alevlenmelerin diğer faktörlerdeki değişimlerle ilişkili olabileceğidir. Ayrıca bu ilaçları kullanması gereken psoriasis hastalarındaki risk bilinmemektedir (4).

2.1.5.5. Sigara

Sigara içimini psoriasis gelişimi açısından bir risk faktörü olarak araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bazı yayınlarda sigara içimi ile psoriasis gelişimi arasında nedensel ilişki saptanırken, kimi çalışmalarda böyle bir sonuca varılamamıştır. Genellikle muhtemel risk artışının günlük içilen sigara adedi ile (>15 adet/gün) ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (OR:1,2-3,3 arasında değişmekte) (4). Sigarayı bırakma hastalığın (plak tip psoriasis) seyrinde bir değişiklik yapmamaktadır (32). 2005 yılında Naldi ve arkadaşlarının (33) yaptığı sigara kullanımı ile psoriasis gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen 560 hastalık vaka-kontrol çalışmasında, psoriasis gelişimi açısından olasılık ihtimali (OR) halen içmeye devam edenlerde (OR: 1,7; 95% CI:1,3-3,0) ve eski içicilerde, (OR: 1.9 95% CI: 1.3-2.7) hiç içmeyenlere oranla yüksek bulunmuştur. Yine literatürde palmopantar püstüloz ile sigara kullanımı arasında güçlü bir ilişkiden bahsedilmektedir (4).

2.1.5.6. Obezite

Obezite vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 ve üzeri olması, morbid obezite ise 35 ve üzeri olması olarak tanımlanmaktadır (34). Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki ilk olarak, yaklaşık yüzaltmış bin kayıtlı İsveç’li katılımcının dahil olduğu 10 yıllık bir çalışmanın ardından Lindegard (24) tarafından tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir kohort araştırmasında, psoriasis gelişimi ve obezite arasında kilo ile doğrusal bir ilişki belirlenmiştir (35). Obezitenin bir proinflamatuvar durum olduğunun, adipoz dokunun ise immün ve endokrin organ olarak algılanması obez hastaların psoriasis gelişimine yatkınlığını anlamaya yardımcı olmuştur (34).

Hamilelikte psoriasis lezyonlarında genellikle iyileşme olması, gebelikte yükselen kortikosteroid, östrojen ve progesteron düzeyine bağlanmaktadır. Postpartum dönemde alevlenmeler olabileceği bildirilmiştir. Gebelikte ve yüksek doz progesteron kullanımı ile generalize püstüler psoriasis provoke olabilir (36).

2.1.6. Patogenez

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olan psoriasisin karakteristik özellikleri; keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler, doğal ve kazanılmış immun sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (37).

Psoriaziste mitoz hızı artmış, hücre yenilenme zamanı (turnover time) hızlanmış ve hücrelerin yaşam süreci azalmıştır. Normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme süreci psoriaziste 3-4 güne iner. Bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamların oluşumu şeklinde göstermektedir. Enerjinin çoğu mitotik aktivitede harcandığı için, sentez aktivitesine harcanan enerjinin azalması ile tonofilaman ve keratohyalin sentezi azalır ve olgunlaşma eksik kalır (38).

Psoriasis lezyonlarında mikrovasküler yapı değişiklikleri bulunmaktadır. Dermisteki damarlarda genişleme ve kıvrılmalar, üst dermiste perivasküler hücre infiltrasyonu görülür. Özellikle venöz kapiller ve prekapiller venüller etkilenmektedir (38).

Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından bir dönem patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda olayın temelinde immunolojik mekanizmaların olduğu ortaya konmuştur ve çalışmalar sonucu elde edilen veriler psoriasisin özellikle T hücre aracılı otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (39).

Psoriasisin immun sistem hastalığı olduğunu destekleyen gözlem ve bulgular şunlardır:

1. Ağırlıklı olarak T hücrelerinin efektör işlevlerini baskılayan siklosporine iyi yanıt gözlenmesi,
2. Psoriasis olmayan bir vericiden alınan kemik iliğinin psoriasisli hastaya transplantasyonu sonrası psoriasisin iyileşmesi; psoriasisli olan bir vericinin iliğinin, transplante edildiği kişide psoriasis oluşturmaması,
3. Ağır kombine immun yetmezliği olan farelere psoriatik hastaların lezyon olmayan derisinin transplantasyonu ve otolog periferik beyaz kan hücrelerinin verilmesi sonrası psoriasis gelişmesi,
4. İmmun sistemde özgün hedefleri olan biyolojik ajanlara iyi yanıt alınması,
5. İmmun sistemin hücre ve moleküllerinin manipülasyonu ile oluşturulan hayvan modelleri (40).

2.1.6.1. T Lenfositler

Herhangi bir antijene maruz kalınması halinde derinin antijen sunucu hücreleri (Dendritik hücre=DH) bu antijeni tutarak hücre içine alır. DH'ler içerisinde işlenen antijen peptidler haline getirilir. Bu peptidler hücre içindeki MHC peptidleri ile birleşerek MHC-peptid kompleksi olarak hücre yüzeyine geçer. Bu süreçte immatür DH olgunlaşır, migrasyon yeteneği artar, ve bölgesel lenf nodlarına göç eder. Lenf nodlarına ulaşan DH' ler yüzeyindeki antijeni sunmak üzere T lenfositlere bağlanır (41). Bu bağlanma 'immünolojik sinaps' olarak adlandırılır. T lenfositin, DH yüzeyindeki antijeni tanıması ve aktivasyonu sonucu 3 farklı tip T lenfosit oluşmaktadır (42).

1. Efektör T hücresi denen, sürekli inflame dokuya göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirip apoptozla ölenler,
2. Efektör-bellek T hücresi denen sürekli kan ile periferik dokular arasında göç edip dokuda bir uyarana ile karşılaşınca sitokin salar,
3. Santral bellek T hücresi denen ve lenf nodu ile kan arasında göç eden, ancak ikinci bir uyarana olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücreler.

Psoriasis lezyonlarındaki T lenfosit popülasyonunun çoğunluğunu efektör bellek T hücreleri oluşturur. Psoriaziste ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında efektör–bellek T hücrelerinin deriye göçünü sağlayan CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) dir (42).

Doğal T lenfositler ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg (reglatuvar T hücreleri) olmak üzere 4 farklı tipe polarize olur. Psoriaziste bu polarizasyonu belirleyen temel faktörün dendritik hücrelerden salınan sitokinler olduğu düşünülmektedir. Psoriasis, Th1 paterni bir hastalık olarak kabul edilmektedir (42-43).

Sonuç olarak psoriaziste henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA+ efektör-bellek tipi T lenfositleri ,Th1, Th17, alt gruplarına polarize olmakta ve uyarı halinde dokudan salgılanan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonları yerine getirmektedir (41-42).

2.1.6.2. Dendritik Hücreler

Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler hem antijenin alınıp işlenmesini ve T lenfositlere sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla T hücresinin hangi yöne polarize olacağını belirler (20-39).

Psoriasis lezyonlarında plazmositoid dendritik hücrelerin sayıca arttığı ve IFN- α yolağının aktive olduğu saptanmıştır (20). Myeloid dendritik hücreler ise TNF- α üretmekte, T hücrelerinin Th1, Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır (20,42).

2.1.6.3. Nötrofiller

Erken lezyonlarda epidermis içerisinde ve özellikle de parakeratoz alanlarında yoğun olarak bulunur. Nötrofiller, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olur ve epidermal antijenlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır (42). Hastalığın özellikle püstüler ve guttat psoriasis formlarında çok önemli rol oynamaktadır (20).

2.1.6.4. Makrofajlar

Hastalık patogenezin en önemli katkıları, patogenezdeki en önemli sitokinlerden TNF- α 'yı en bol üreten hücre olmalarıdır. Ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar (42).

2.1.6.5. Keratinositler

Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetirler. TGF- α üreterek VEGF'u artırır, angiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (37).

Psoriazisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22 dir. IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanısıra antimikrobial peptidlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır (40,42).

2.1.6.6. Sitokinler ve Kemokinler

Psoriasis lezyonlarında aktif T lenfositler tarafından salınan ve tip 1 sitokinler olan IL-1, 6, 8, 12, TNF- α , IFN- γ ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18 düzeyleri yüksektir. Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir (40). IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinosit proliferasyonunu ve angiogenezi uyarır (37). IL-20, keratinosit proliferasyonunu sağlar ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenler (42). IFN- γ , tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokin salınımını sağlar (40). TNF- α psoriazisteki inflamasyon, angienez açısından son derece önemlidir (37).

2.1.6.7. Regülatuvar Hücreler

Psoriaziste temel sorunun immün stimülasyon mu yoksa immün reaksiyonu sınırlayan-yatıştıran mekanizmanın işlevsel bozukluğu mu olduğu bilinmemektedir. Treg hücrelerinin, fonksiyonel bozuklukları nedeniyle, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edememeleri patogeneizde önemli olabilir (42).

2.1.7. Klinik

Klinik olarak psoriasis değişik kutanöz bulgular gösteren geniş bir yelpazeye sahiptir. Bir hastada aynı zamanda değişik psoriasis alt tipleri bir arada bulunabilir (8).

2.1.7.1. Psoriasis Vulgaris

Psoriasisın en sık görülen klinik formu olup; eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi-beyaz veya gümüş rengi skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir. Lezyonlar sıklıkla bilateral ve simetrik olarak dirsekler ve diz, saçlı deri, lumbosakral bölge, el ve ayaklara yerleşme eğilimindedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır (8).

Psoriasis plağının üstü künt bir bistüri 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 benzetildiğinden '*mum lekesi fenomeni*' olarak adlandırılır. Parakeratotik hiperkeratozun bulgusudur. Psoriasis plağı kazınmaya devam edildiğinde lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve '*son zar fenomeni*' olarak bilinir. Plak kazınmaya devam edildiğinde eritemli bir zemin ve küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür ve '*Auspitz belirtisi*' olarak bilinir, dermal papilla uçlarına uymaktadır. İyileşen psoriasis plakları çevresinde oluşan vazokonstriksiyona bağlı, hipopigmente alan '*Woronoff halkası*' olarak adlandırılır (8,44).

2.1.7.2. Guttat Psoriasis

Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülen bir psoriasis tipidir. Gövdede ve ekstremitelerde proksimallerinde, özellikle streptokokkal enfeksiyonlardan sonra birden ortaya çıkan, küçük, damla şeklinde, daha az skuamlı psoriasis lezyonları görülür. Antistreptolizin titreleri çoğunlukla

yükselmiştir. Enfeksiyonun gerilemesiyle lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolur (8,44).

2.1.7.3. Eritrodermik Psoriazis

Psoriazisin hemen hemen tüm vücut yüzeyinin tutulduğu yaygın formudur. Tüm deri yüzeyinde yaygın eritem vardır. Vazodilatasyon nedeniyle hipotermi, sıvı elektrolit kaybı, deskuamasyon nedeniyle protein kaybı, koruyucu deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla sepsis gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Yüksek ateş, lenfadenopati, periferik ödem, demir eksikliği görülebilir. Çoğu kez psoriazis vulgaris üzerinden bir komplikasyon olarak gelişmekle birlikte, bazen doğrudan eritrodermik olarak başlayabilir. Tedaviye dirençli, ölümcül seyredebilen, ağır bir klinik tablodur (8,44).

2.1.7.4. Püstüler Psoriazis

Generalize püstüler psoriazis (Von Zumbusch) ve lokalize püstüler psoriazis (Barber) olarak iki klinik tipi vardır.

Lokalize püstüler psoriaziste avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüllerle seyreden kronik bir tablo bulunur, beraberinde sarı kahverengi maküller veya eritemli skuamlı plaklar gözlenebilir. Genelde erişkinlerde görülür. Psoriazis vulgarise de eşlik edebilir. Generalize olma eğilimi yoktur. Hastalık kronik ve relapslarla giden bir seyir izler (44).

Generalize püstüler psoriazis nadir görülen fatal olabilen non-steril püstüllerle seyreden bir hastalıktır. En çok gençlerde görülür. Genelde sistemik steroid tedavisinin ani kesilmesi, araya giren tetikleyici faktörler veya irritan tedavilere bağlı olarak psoriazis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişirse de doğrudan da görülebilir. Püstüller eritemli zeminde, yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlarla beraber, aniden ortaya çıkar. Özellikle kıvrım bölgeleri tutulmuştur. Sedimantasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi görülebilir. Püstüller birkaç günde kurur, bunu yeni püstül atakları izler. Hızla tedavi edilmesi gereken ağır bir tablodur. Tedavi edilmezse akut fazda fatal seyredebilir (8,44).

2.1.7.5. Palmoplantar Psoriasis

Psoriasis lezyonları avuç içi ayak tabanlarına genellikle simetrik olarak yerleşmiştir. Eritem her zaman bulunmaz, bulunduğunda da pembe-sarı renkte görülür. Kalınlığı bazen keratoderma görünümü verebilir (8,44).

2.1.7.6. İnvers Psoriasis

Psoriasis lezyonları aksilla, kasıklar, meme altları gibi vücut kıvrımlarında izlendiğinde invers psoriasis olarak adlandırılır. Sınırları belirgin kırmızı plaklar şeklindedir, sürtünme ve nemden dolayı skuam izlenmez (8,44).

2.1.7.7. Saçlı Deri Psoriasis

Saçlı deri psoriasis tek başına veya diğer bölge psoriasisleri ile birlikte olabilir. Lezyonlar genellikle saçlı deri sınırında biter. Saçların taranmasının travma ile Koebner fenomenine yol açtığı düşünülmektedir (44).

2.1.7.8. Psoriatik Artrit

Artropati psoriasisin önemli bir sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriasisli hastaların %5-30'unda gözlenir (45). Psoriatik artrit önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken eroziv değişikliklerin bulunmasıdır. Eklem travmasının koebner benzeri reaksiyona yol açarak artriti başlattığı düşünülmektedir (45).

Psoriatik artrit 5 klinik tipi vardır:

1. Klasik psoriatik artrit: Distal interfalangial eklem tutulumunun dominant olduğu tip, olarak isimlendirilir. Psoriatik artritlerin %3-5'ini oluşturur.
2. Arthritis mutilans: Psoriatik artritlerin %3-5'ini oluşturur. Parmaklar teleskopik görünüm almıştır.
3. Sakroiliak eklem tutulumu: Psoriatik artritlerin %5-7' sinde gözlenir.

4. Psoriatik artritli hastaların %15-23'ünde romatoid artrite benzer bulgular vardır. Sabah sertliği, simetrik tutulum, proksimal eklemlerde fusiform değişiklikler, unlar deviasyon ve romatoid nodüller bulunur.
5. Psoriatik artritli hastaların %60-70'inde görülen asimetrik oligoartrit, el ve ayakların distal ve proksimal interfalangial, ayakların metatarsofalangial eklemlerini tutar (22,45).

2.1.7.9. Psoriaziste Tırnak Lezyonları

Psoriaziste tırnak tutulumuyla ilgili çeşitli sıklık oranları bildirilmiş olup %10-50 arasında değişmektedir. Psoriaziste tırnak değişiklikleri, yüksük tırnak, tırnak yatağı diskolorasyonu, onikolizis, subungual keratoz, splinter hemorajiler ve tırnak yatağı anomalileri şeklindedir. Seyrek olarak, deride psoriazis lezyonu olmaksızın yalnızca tırnaklarda psoriazis bulguları olabilir (46).

2.1.8. Histopatoloji

Psoriaziste gözlenen tipik, tanı koydurucu histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlenir (8).

Epidermiste rete çıkıntılarında düzenli uzama ve akantoz, genellikle hiperkeratozun da eşlik ettiği parakeratoz, suprapapiller Malpighi tabakasında incelme, granüler tabakanın incelmesi veya kaybolması, mitotik aktivitede artış, stratum korneumda veya hemen altında yerleşen nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroapseler (Munro mikroapseleri) izlenebilir. Psoriazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları izlenmeyebilir (20,39,47).

Dermiste ise papilalarda uzama, genişleme ve ödem, papiller stromada kapiller dilatasyon ve bunların etrafında orta şiddette lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerince oluşturulan inflamatuvar infiltrat gözlenir (47).

2.1.9. Tanı / Ayırıcı Tanı

Hastada tipik psoriazis lezyonları olduğunda tanıda genellikle güçlük çekilmez. Mum lekesi belirtisi ve noktasal kanama belirtisinin olması, vücudun herhangi bir yerindeki tipik psoriazis lezyonu, tırnak bulguları ve aile öyküsü tanıya yardımcı olur (8).

Psoriazis vulgaris ile nummuler ekzema, mikozis fungoides plak fazı, tinea korporis; guttat psoriazis ile pitriasis rosea, pitriyazis likenoides et varioliformis, sifilizin psoriazise benzeyen formları, tinea korporis; eritrodermik psoriazis ile atopik dermatit, Sezary sendromu, jeneralize kontakt dermatit, ilaca bağlı döküntüler; intertrijinöz psoriazis ile kandida, kontakt dermatit, Darier hastalığı; tırnak psoriazisi ile tinea unguium, travma ve dermatite sekonder ortaya çıkmış tırnak değişiklikleri; saçlı deri ve yüz yerleşimli psoriazis ile seboreik dermatit ayırıcı tanıya girmektedir (8).

Histopatolojik olarak, erken lezyonlarda, stratum korneumda parakeratoz ve Munro mikroapseleri, stratum Malpighinin üst tabakalarında Kogoj'un spongiform püstülleri psoriazis tanısının konmasında önemlidir. Papilladaki kapillerlerin genişlemesi ve kıvrımlı bir yapı göstermesi de tanıda yardımcıdır. Psoriazis histopatolojisinde saptanan akantoz, parakeratoz ve papillamatoz gibi bulgular kronik dermatitte de görülebilmektedir (47).

2.1.10. Klinik Skorlama

Psoriazis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriazis alan şiddet indeksidir (Psoriasis Area and Severity Index=PASI). PASI dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]); eritem (E), indurasyon (I), ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

PASI 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 psoriazis 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), indurasyon (I) ve deskuamasyon

(D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 olarak belirlenir (48).

2.1.11. Tedavi

Psoriasis sık görülen ve çoğu kez yaşam boyunca süren bir hastalıktır. Tümüyle tedavi edilen bir hastalık olmaması, kronik seyri ve etkinlik-güvenilirlik-maliyet açısından ideal bir tedavisinin olmaması, hasta memnuniyetsizliğinin en önemli nedenleridir. Son 10 yıla kadar sistemik tedavi endikasyonunda belirleyici olan hastalık şiddetiydi. Buna göre sistemik tedavi için psoriasis alan-şiddet indeksinin (PASI) 10 veya 15'in üzerinde olması gerekmektedir. Güncel yaklaşım, hastalığın şiddetine ek olarak hastanın işlevsel ve psikososyal durumu, genel sağlığı birlikte düşünülerek en uygun yöntemin belirlenmesi şeklindedir (49-50).

Tedavi Seçenekleri

a-Topikal Tedaviler: Kortikosteroidler, Antralin, Katran preparatları, Vitamin D analogları, Retinoidler

b-Fototerapi / Fotokemoterapi: PUVA, Geniş bant UV-B, Dar bant UV-B

c-Sistemik Tedaviler:- Asitretin, Siklosporin, Metotreksat

d-Biyolojik Tedaviler: Etanersept, İnfliksımab, Adalimumab

A. Topikal Tedaviler

1. Kortikosteroidler

Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immunolojik yanıtı baskılayıcı özellikleri, ve gen transkripsiyonu üzerindeki etkileri nedeniyle psoriaziste kullanılmaktadır. Psoriaziste en iyi palyatif ajan olmakla birlikte, sistemik kullanımları çok özel durumlar dışında kontrendikedir. Uzun süreli kullanımda yan etkileri azaltmak ve taşiflaksi gelişimini önlemek için aralıklı kullanım önerilir (51-52).

2. Antralin ve Katran

İrritasyon yapıcı etkisi güçlü olduğu için düşük konsantrasyonlarda tedaviye başlanıp yavaş yavaş yükseltilir. Kötü kokuludur ve kıyafetleri boyar. Günümüzde pek tercih edilmemektedir (51).

3. Kalsipotriol

D vitamini analogudur. Hücre diferansiasyonunu ve proliferasyonunu yavaşlatır. Antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. Potent topikal steroidlerle beraber kullanımı kalsipotriol ile monoterapiye kıyasla daha etkilidir. Kronik plak psoriaziste diğer psoriazis formlarına göre daha etkindir. En sık görülen yan etki iritasyondur (53).

4. Retinoidler:

Keratinosit diferansiasyonunu artırıp, proliferasyonunu azaltarak etki gösterir. Vücut yüzeyinin %10 undan azını tutan olgularda kullanılabilir. İrritasyon yapabilir (42,51).

B. Fototerapi /Fotokemoterapi

Ultraviöle (UV) ışınları psoriazis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerindendir. Günümüzde yaygın olarak dar bant UV-B (311-313 nm), geniş band UVB (290-320 nm) ve psoralenli UV-A (PUVA) tedavide kullanılmaktadır PUVA ve dar- band UV-B daha etkin ve sağladıkları remisyon süreleri daha uzun olduğundan, geniş band UV-B eskiye göre daha az kullanılmaktadır (8).

PUVA tedavisi, DNA sentezini ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antiinflamatuvar etki gösterir. Sıklıkla oral yolla 8 metoksipsoralenin 0,6-0,8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UV-A uygulanmasıyla yapılır. 8-Metoksipsoralen topikal veya banyo yoluyla da uygulanabilir. Özellikle ekstremitelere yerleşen, kalın plaklarda UV-B' den çok daha etkin olması nedeniyle seçilmelidir. Sistemik retinoidlerle kombine kullanımda etkinliği artmakta toplam dozu azalmaktadır. Karsinogenez nedeniyle 200 seans aşılmamalıdır. Tedavi sonrasında 24 saate kadar göz korunması katarakt oluşum riskini azaltmak için uygulanmalıdır. Erkeklerde

genital bölgenin korunması, bu bölgenin yassı hücreli kansere duyarlılığı nedeniyle çok önemlidir (54-55).

Darbant Ultraviyole B, DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler. Topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan hastalıkta en rahat tolere edilebilen etkili yöntemdir. Kronik plak ve guttat psoriaziste etkilidir. PUVA'ya kıyasla etkinliği daha azdır. Sistemik toksisitesi yoktur. Gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir. Kalın ekstremitte yerleşimli plaklarda etkisizdir (54).

C. Sistemik Tedaviler

1. Asitretin

Sistemik retinoidler keratinosit proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenler, antiinflamatuvar etkilidir. Artrit haricinde psoriazisin tüm formlarında etkilidir. 0,3-0,5 mg/kg dozda başlanıp yanıt alınamıyorsa haftalar içinde 1-1,5 mg/kg doza çıkılması önerilir. 0,5 mg/kg üzeri dozlarda uyum zorluğu yaşanabilir. Topikal tedaviye dirençli hafif-orta şiddette psoriazis olan hastalarda kalın dirençli plak lezyonları olan hastalarda, el-ayağın hem püstüller hem plak psoriazisinde etkilidir. En başarılı birlikte kullanımı örneği fototerapiyledir (54,56). Tırnak tutulumunda kullanılabilir (57). Teratojen olduğundan kullanım esnasında ve kullanımdan sonraki 2 yıla kadar gebeliğe izin verilmemelidir. Hiperlipidemi ve karaciğer toksisitesi açısından da risk oluşturur (54).

2.-Metotreksat

Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, antiinflamatuvar ve immün modulator etki gösterir. Hastalığın plak, lokalize, generalize püstüller, eritrodermik, artropatik formlarının tümünde etkilidir. Psoriatik artritte de oldukça etkili olduğundan hastalığın artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (50-51). Başlangıçta 5-15 mg/hf dozunda kullanılır. 2 haftada bir 2,5 mg artırılarak maksimum 30 mg/haftaya kadar çıkılabilir (54). En önemli ve kullanımını sınırlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi,

gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Tedaviye folik asit eklenmesi gastrointestinal, hematolojik, karaciğer yan etkilerini azaltmaktadır. Total doz 1,5 gr olan hastalarda karaciğer biyopsisi önerilir. Karaciğer biyopsisi invaziv bir işlem olduğundan biyopsi gereksinimini ortadan kaldıracak tetkik arayışları sürmektedir. Son yıllarda en çok üzerinde durulan yöntem prokollogen III propeptididir (58-59).

3.-Siklosporin

Psoriasis tedavisinde kullanılan en etkili ve etkisi en çabuk ortaya çıkan ajandır. İmmunsupresif etkisini yardımcı ve regülatör T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Siklosporin hızla remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli, ya da diğer ajanlara dirençli hastalarda kesintisiz olarak maksimum 1-2 yıl süreyle, 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Çok gerekli ve kritik durumlarda gebelikte, çocukluk çağında ise çok şiddetli ve dirençli olgularda kullanılabilir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, renal toksisite, enfeksiyon, malignite, karaciğer disfonksiyonu en önemli yan etkileridir (54,60).

D. Biyolojik Ajanlar

Son yıllarda psoriasis tedavisinde T hücreleri ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojikler kullanılmaya başlanmıştır (61-63). Biyolojik ajanlar geleneksel tedaviler kadar etkin olmakla beraber, daha iyi tolere edilir (62). Ülkemizde şu anda psoriasis tedavisinde ruhsatlı ajanlar etanersept, infliksimab ve adalimumabdır.

1. Etanersept

TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subuniti ile ona bağlı insan Ig G1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Psoriasis tedavisinde haftada 2 kez 50 mg subkutan uygulanır. İlk üç ayın sonunda haftada iki kez 25 mg doza düşülebilir. Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon sıklıkla elde edilemez, gereksinim oldukça tedavi

tekrar başlanabilir (64-65). Geleneksel ajanlara dirençli psoriasis ve psoriatik artritte kullanılmalıdır. Konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan hastalığı, son 5 yılda malignitesi olan, aktif enfeksiyonu bulunanlarda kullanılmamalıdır. Tüberküloz açısından akciğer grafisi çektirilmeli ve PPD testi yapılmalıdır (65). En sık yan etki enjeksiyon alanı reaksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Latent tüberküloz reaktivasyonu oluşabilir (64).

2. İnfliksımab

Mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, şimerik monoklonal Ig G1 antikorudur. Hem çözünür, hem transmembran TNF- α moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitolize yol açar (66). En etkili ve en hızlı etki gösteren ajandır. 5 mg/kg dozda yavaş infüzyon şeklinde kullanılır. İlk infüzyonundan sonra 2. ve 6. haftalarda, sonrasında ise iki ayda bir tedavi uygulanır. Zaman içinde klinik etkide azalma gelişebilir. Hızlı kontrol gerektiren hastalıkta, plak, eritrodermik veya püstüler psoriasisde etkilidir. Psoriatik artritte de etkili olup, tırnak tutulumunda en etkili ajandır (66-68). Konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan hastalığı, son 5 yılda malignitesi olan, aktif enfeksiyonu bulunanlarda kullanılmamalıdır. Tüberküloz açısından akciğer grafisi ve PPD yapılmalıdır. Aktif tüberküloz varsa kullanılmamalıdır. En sık rastlanan yan etkiler infüzyon ilişkili reaksiyonlar olup İV infüzyon sırasında ürtiker, ateş, nadiren anafoksi gelişebilir. (68).

3. Adalimumab

Tamamiyle insan kaynaklı ilk anti-TNF- α monoklonal antikorudur olup bu grup içindeki en yeni biyolojik ajandır. Hem çözünür hem transmembran TNF- α 'yı baskılar (69). Orta şiddetli psoriasisde, psoriatik artritte endikasyonu vardır. Subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan 1 hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg olarak kullanılır. Ağrılı enjeksiyon alanı reaksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit, bronşit, trigliserid artışı, dispepsi, bulantı ve yorgunluk kan tablosu değişiklikleri, transaminaz düzeylerinde artış görülebilir. Latent tüberküloz reaktivasyonu, demyelinizan hastalık, konjestif

kalp yetmezliği, fırsatçı enfeksiyonlar, lupus benzeri sendrom ortaya çıkabilir (70).

2.1.12. Psoriazis ve Komorbiditeler

Psoriazis immun aracılı inflamatuvar hastalıklar grubu içinde en sık görölendir ve komorbiditeler ortaya çıkmaktadır (42). Son yıllarda, psoriazise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriazisteki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadır. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünölmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insölin direncine, dolayısıyla hipertansiyon ve tip 2 diabet gelişimine neden oldukları öne sürölmektedir (71-73).

2.1.12.1. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ile birlikte ankilozan spondilit ve HLA-B27 pozitif spondiloartropatiler görölebilir. Psoriatik artrit sıklıkla tip 1(erken başlangıçlı) psoriazise eşlik eder (42).

2.1.12.2. Crohn Hastalığı

Psoriatik hastalarda normal popölasyona göre yüksek oranda Crohn hastalığı saptanmıştır (73-74).

2.1.12.3. Pöstöler Hastalıklar

Psoriazise eşlik eden pöstöler hastalıklar arasında ‘Acrodermatitis Continua of Hallopeau’ ve palmoplantar pöstöloz yer almaktadır (42).

2.1.12.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insölin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoproteinin düşük olduğu klinik ve metabolik bozuklukların genel ismidir. Metabolik sendrom, kardiyovasköler hastalıklar, diabet ve fel gelişme riskinin önemli göstergelerinden biridir. Son

yıllarda psoriazisli hastalarında metabolik sendrom riskinin arttığını bildiren yayınlar artmaktadır (74-76).

2.1.12.5. Obezite

Psoriazisli hastalarda obesite prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Psoriazisli hastalarda obezite sıklığındaki artış, psoriazisin kronik seyri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların sedanter yaşaması ile ilişkili olabilir, bununla birlikte son yıllarda psoriazis ile obezitenin patofizyolojik olarak da ortak yönleri bulunduğu gösterilmiştir (34-35).

2.1.12.6. Maligniteler

Psoriazis immun sistem ile ilişkili bir hastalık olduğu için psoriazisli hastalarda lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür. Non-hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski psöriazis hastalarında daha yüksek bulunmuştur (42).

2.1.12.7. Tedavilerle İlişkili Komorbiditeler

Siklosporin ve metotreksat tedavisi alan psoriazisli hastalarda da lenfoma gelişme riski artmaktadır. Skuamoz hücreli karsinom gelişme riski özellikle PUVA tedavisi alan hastalarda önemlidir. PUVA tedavisi ayrıca melanom gelişme riskini artırır. Biyolojik tedaviler uygulanmaya başlandıktan sonra lenfoma ile psoriazis arasındaki ilişki tekrar gündeme gelmiş ve bu tedavilerin lenfoma gelişiminde rolleri araştırılmaya başlanmıştır (77).

2.1.12.8. Yaşam Kalitesine Etki ve Depresyon

Psoriazisli hastalarda depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar normal popülasyona göre daha sık oranda ortaya çıkmaktadır. Depresyonun, hastalığın tedavisini olumsuz etkilediği, alkol kullanımı eğilimine neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturduğu düşünülmektedir (42,75).

2.1.12.9. Genel Kardiyovasküler Riskler

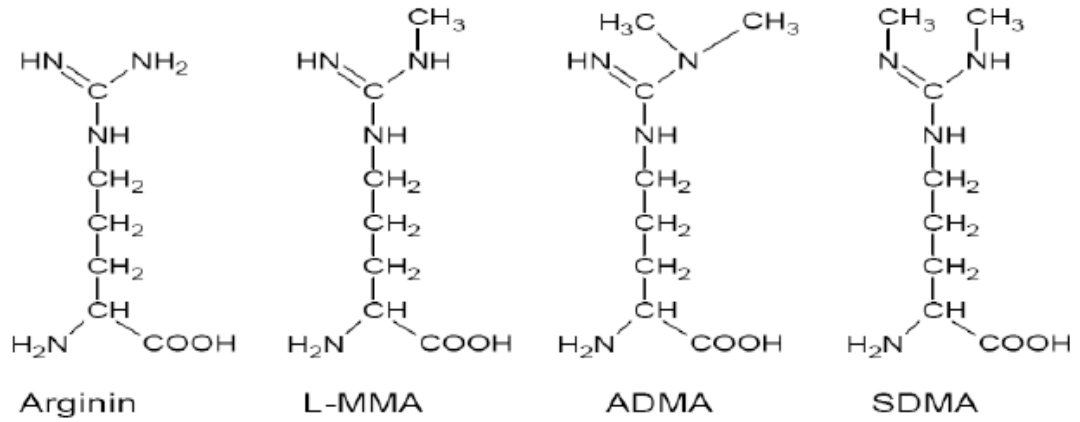
Psoriazisli hastalarda kardiyovasküler riskin artmasında, depresyon, alkol, obezite ve sigara kullanımı gibi davranışsal faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Psoriazisli hastalarda hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların özellikle arteroskleroz kaynaklı kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir (78-79).

2.2. ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Plazmada, dokularda ve idrarda bulunan, arjinin anoloğu bir amino asit olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA), ilk defa 1970 yılında idrarla atılan metillenmiş arjininler olarak tanımlanmıştır (80). Proteinlerdeki arjinin rezidülerinin, protein arjinin metiltransferaz (PRMT) tip 1 tarafından metillenmesi ile sentezlenen ADMA hayvan immün sistem hücrelerinde ve nöronlarında, insan endotel hücrelerinde saptanmış ve ilk defa 1987’de izole edilmiştir (81). Vallence ve ark. (82) 1992 yılında insan plazma ve idrarında endotelyal nitrik oksit sentaz.(eNOS)’ın endojen inhibitörü olarak ADMA varlığını tanımlamışlardır. ADMA’nın yer aldığı metilarjininler grubu simetrik dimetilarjinin (SDMA) ve monometilarjinin (L-NMMA) ile birlikte üç aminoasitten oluşmaktadır. Ancak sadece ADMA ve L-NMMA NOS inhibitörüdür. SDMA biyolojik olarak inaktiftir. İnsanlarda plazma ADMA düzeyi, L-NMMA düzeyinden 10 kat fazladır (83).



Şekil 2.1. Arjinin ve metilarjininlerin kimyasal yapıları (83).

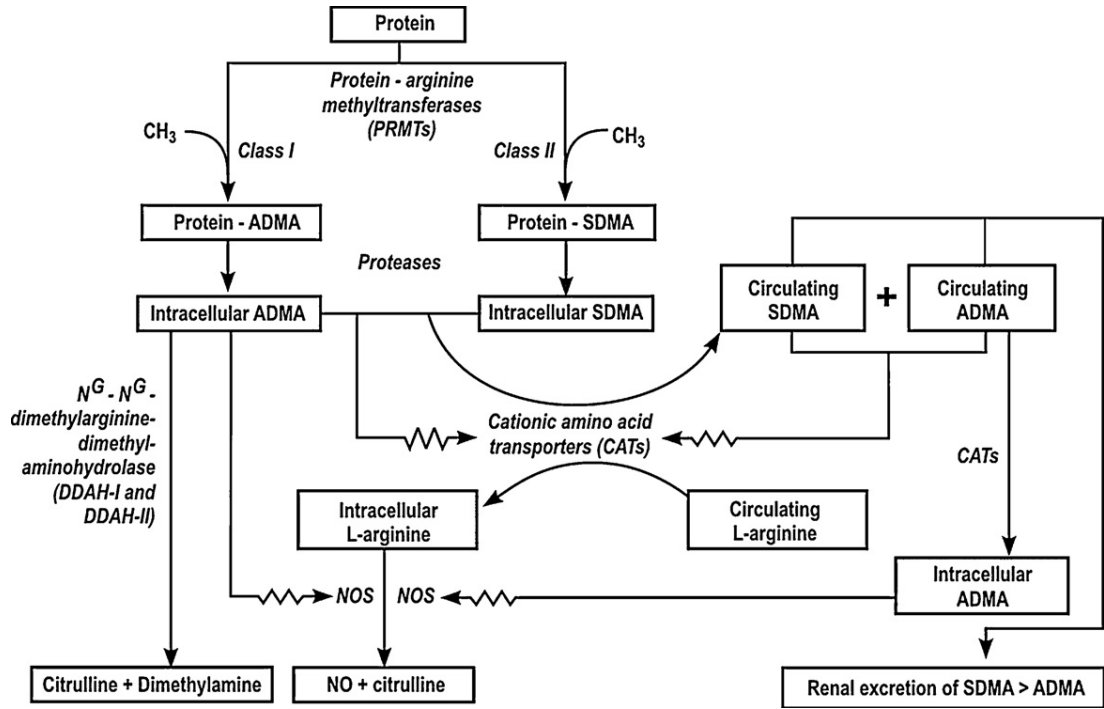
2.2.2. ADMA Metabolizması

ADMA, çoğunlukla nukleusta bulunan, ribonükleik asit (RNA) işlemlerinde ve transkripsiyon kontrolünde rol alan metillenmiş arjinin rezidüleri içeren polipeptidlerin veya proteinlerin katabolizmasından meydana gelir. ADMA ve L-NMMA sentezi arjinin rezidülerini metilleyen, protein arjinin metiltransferaz tip I (PRMT-I) enzimi ile gerçekleşir. Sentez aşamasında metil

grubu vericisi olarak S-adenozil metiyonin (SAM) kullanılır (84). PRMT-I kalpte, düz kas ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Vasküler endoteldeki ADMA oluşum hızı, PRMT ekspresyonundaki değişiklikler ile düzenlenmektedir. Protein arjinin metil transferaz tip II (PRMT-II) ise SDMA'nın sentezinden sorumlu enzimdir (83).

Hücre içine transport için birbirleriyle ve arjinin ile yarışan metil arjininler katyonik aminoasit taşıyıcısı (CAT) olarak bilinen taşıyıcı sistem ile taşınmaktadırlar. Yüksek ADMA düzeyleri, hücre içi L-arjinin transportunu potansiyel olarak engelleyebilir. L- arjinin transportunda azalma ise, nitrik oksit sentezinde azalma ile sonuçlanır. Transport sistemi, metil arjininleri hücre içi düzeyleri dolaşımdaki düzeylerinden daha fazla olacak şekilde endotel hücreleri içinde yoğunlaştırır. Bu sistemdeki herhangi bir defekt, dolaşımdaki ADMA düzeylerinde artışa neden olur. Bunun sonucu olarak da NO biyosentezinde azalma görülür (85).

ADMA'nın katabolizmasında üç önemli yol mevcuttur. Birincisi; ADMA'nın dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülün ve dimetilaminlere yıkılmasıdır (>%90). İkincisi değişime uğramadan böbrek yoluyla atılması (~%5), üçüncüsü ise; dimetilarjinin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından α ketoasidlere dönüştürülmesidir (< %5) (86). ADMA yıkılımında merkezi rol oynayan ve ADMA'ya spesifik olan DDAH, böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarında eksprese edilir. İki izoformu vardır; DDAH-I, tipik olarak nöronal nitrik oksit sentaz(nNOS)'ın eksprese olduğu dokularda, DDAH-II ise eNOS'u içeren dokularda fazla miktarda bulunmaktadır. Birçok hastalıkta azalmış DDAH aktivitesi, dolaşımdaki ADMA düzeylerinin artışına yol açmaktadır. Hiperglisemi ve hiperkolesterolemi gibi durumlar direkt olarak ADMA birikimi ile sonuçlanan DDAH aktivitesinde azalmaya neden olurlar (87).



Şekil 2.2. ADMA sentez, taşınma ve atılım yolları (86).

Sağlıklı kişilerde plazma ADMA düzeyleri 0.2-1.2 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Yüksek plazma ADMA düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta saptanmıştır. Böbrek yetmezliğinde, metilargininlerin klirensi bozulur ve plazma ADMA ve SDMA düzeyleri artar. SDMA düzeyleri kreatinin ile paralel artış gösterir ve DDAH tarafından metabolize edilmediği için ADMA'dan daha yüksek düzeylere ulaşır. Diğer durumlarda ise ADMA selektif olarak artış gösterir SDMA düzeylerinde değişiklik görülmez. PRMT-I enzim aktivitesinin artışı ve DDAH disfonksiyonu dolaşımdaki ADMA düzeylerinde artışa neden olur (88). Günlük olarak yaklaşık 260 μmol ADMA metabolize edilir ve 60 μmol ADMA idrarla atılır. İdrarla atılımının tamamen bozulması, plazma düzeylerinde artışa neden olur. Proteoliz artışına bağlı olarak, dokulardan plazmaya ani ADMA geçişi veya ADMA serbestleşmesinin artışı plazma ADMA düzeylerinde ani değişikliklere neden olabilmektedir (89).

2.2.3. ADMA'nın Patolojik Durumlarla İlişkisi

Plazma ADMA düzeylerinin yüksek olarak tespit edildiği çeşitli klinik durumlar bildirilmiştir.

Tablo 2.1. ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar (90).

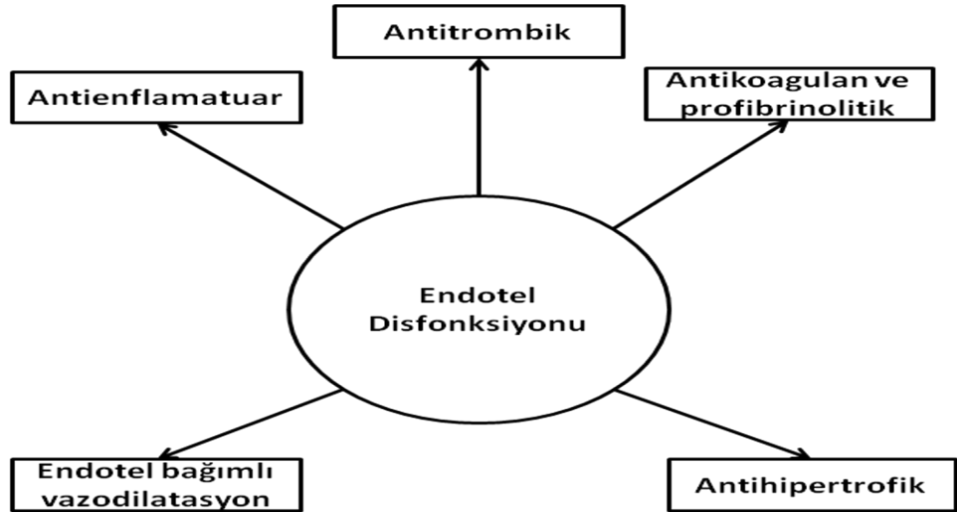
Hiperkolesterolemi	Periferik arter hastalığı
Hipertrigliseridemi	Kronik böbrek yetmezliği
Hiperhomosisteinemi	Eretil disfonksiyon
Endotel disfonksiyonu	Trombotik mikroanjiopati
Koroner arter hastalığı	Hipertansiyon
Ateroskleroz	Preeklampsi
Pulmoner hipertansiyon	Şizofreni
Konjestif kalp yetmezliği	Alzheimer
Tip II diyabet	Yaşlanma
İnsülin direnci	İnme

2.2.3.1. ADMA ve Endotel Disfonksiyonu

Endotel kaynaklı nitrik oksit bilinen en güçlü endojen vazodilatördür ve vasküler homeostazda çok önemli bir yere sahiptir. Kardiyovasküler koruyucu etkisi olan NO; nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-arjininden sentezlenir. Aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre endotelyal (eNOS), nöronal (nNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere NOS'un üç izoformu tespit edilmiştir (91). Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir. eNOS tarafından fizyolojik uyarıya cevap olarak sentezlenen NO; vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur.

ADMA NOS'un 3 izoformunu da inhibe etmektedir ancak, inhibisyon ortamdaki arginin düzeyine bağlıdır. ADMA bu major etkisinin yanı sıra eNOS'un aktivitesini bu enzimin ayrışmasına neden olarak da bozar.

NO, endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır Vazodilatatör aktivitesinin yanında, vasküler hastalıklarda anahtar rol oynayan lökosit adhezyonu, trombosit agregasyonu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edebilmektedir. NOS yolunun bozulması kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk göstergesidir (91). NOS'un endojen inhibitörü olarak ADMA'nın önemi Vallence ve ark. (82) tarafından son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde tanımlanmıştır. Bu hastalarda renal klirensin azalması sonucu artmış plazma ADMA düzeyleri diyaliz ile düşürülerek endotel fonksiyonunda düzelme sağlanmıştır (82).



Şekil 2.3. NO'nun kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri (91).

Hiperkolesterolemik erişkinlerde yüksek ADMA düzeyleri ile endotel bağımlı vazodilatasyon arasında ters korelasyon gösterilmiştir. ADMA günümüzde, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve hiperhomosisteinemi gibi durumlarda, bozulmuş endotel kaynaklı gevşemeyi ifade eden endotelial disfonksiyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (92).

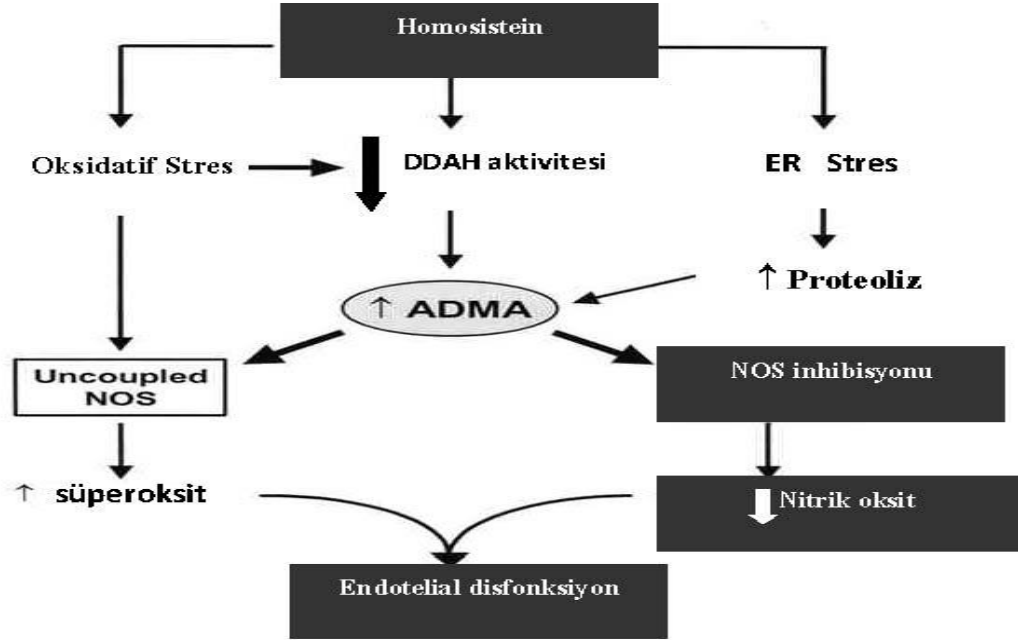
2.2.3.2. ADMA'nın Kardiyovasküler Etkileri

ADMA, NOS inhibisyonu yoluyla NO düzeyini azaltarak, endotel bağımlı gevşemeyi bozar ve kan basıncını yükseltir. NOS inhibisyonu böbrekleri de etkileyerek sodyum ekskresyonunun azalmasına neden olur ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Yüksek ADMA düzeylerine uzun süreli maruz kalma, aterogenezi artırır ve hedef dokuda hipertansif hasar oluşur. ADMA tarafından uzun süreli NOS inhibisyonu sol ventrikül hipertrofisine yol açabilir. Ayrıca ADMA, kalp hızını ve kardiyak output'u düşürür (93). ADMA'nın intraarteryel infüzyonu lokal vazokontrüksiyona neden olurken, sistemik infüzyonu vasküler rezistansı artırır ve renal fonksiyonları bozar. Deneysel ve klinik çalışmalarda ADMA düzeylerindeki küçük değişikliklerin bile NO üretiminde, vasküler tonusta ve sistemik vasküler dirençte anlamlı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (90).

ADMA'nın hayvan modellerinde anjiogenezi inhibe ettiği, kültüre ve deneysel tümör hücrelerinde DDAH'ın aşırı ekspresyonunun ise, vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunda artışa neden olduğu gözlenmiştir. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet, hiperhomosisteinemi gibi koroner hastalık için risk faktörü olan durumlarda artmış ADMA düzeylerinin de saptanması nedeniyle ADMA yeni bir kardiyavasküler risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (92).

2.2.3.3. ADMA ve Hiperhomosisteinemi

Homosistein yapısında sülfür içeren, metiyonin metabolizmasının birçok yolağının birleştiği yerde anahtar bir ara üründür. ADMA yıkımında görevli enzim olan DDAH'ın aktif merkezindeki sistein rezidüleri ile kimyasal reaksiyona girerek veya oksidatif strese neden olarak DDAH aktivitesini azaltır (94). Ayrıca homosistein ADMA sentez yolağındaki metilasyon siklusunun bir parçasıdır. Metilasyon için metil donörü olan SAM, S- adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH da homosisteine çevrilir. Sonuç olarak yüksek homosistein düzeyleri ADMA seviyelerinde artışa neden olarak kardiyovasküler risk artışına neden olmaktadır (91).



Şekil 2.4. Endotel disfonksiyonunda homosistein ve ADMA ilişkisi (91).

2.2.3.4. ADMA ve Obezite

Obezlerde adipoz dokudan sekrete edilen IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler nedeniyle NO, peroksinitrit anyonlarına dönüşmektedir. Peroksinitrit, proteinlerin ve enzimlerin nitrolizasyonuna ve nitroztatif stres oluşumuna neden olur. Aktif merkezinde reaktif sistein rezidüleri içeren DDAH enziminin nitrolizasyon sonucunda aktivitesinde azalma olur. DDAH aktivitesinin azalması da ADMA birikimine neden olur. Obez kişilerde NO düzeyi, hem sentezin azalması hem de tüketimin artması nedeniyle azalmıştır (95).

2.2.3.5. ADMA ve Sigara Kullanımı

Sigaranın ADMA üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Kronik sigara içicilerinde monosit ve makrofajlar tarafından IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezi arttığından, obezitedekine benzer mekanizmayla ADMA düzeylerinin yükselmesi ve NO düzeylerinde azalma söz konusudur (95). Ancak Lenzen ve arkadaşları (96) sigara içenlerde daha önce hiç sigara içmeyenlere göre ADMA düzeylerini önemli derecede düşük, eski sigara içicilerinde ise ADMA düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır.

Ülkemizde Onat ve arkadaşlarının (97) yayınladıkları çalışmada, ADMA düzeyleri; hiç sigara kullanmamış olanlara göre erkek sigara içicilerde %20, kadın içicilerde ise %6 daha düşük bulunmuştur.

2.2.4. ADMA Ölçüm Yöntemleri

Kardiyovasküler risk göstergesi olarak ADMA tayininde kullanılan iki yöntem mevcuttur. Bunlardan biri, High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), diğeri ise Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemidir. HPLC yöntemde öncelikle plazma ve idrar matriksinden analitlerin ekstraksiyonu gerekmektedir. Yöntemin ADMA için spesifik olma, SDMA veya L-NMMA ile çapraz reaksiyon göstermeme, düşük saptama limitine ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğine sahip olma gibi avantajları, zahmetli ve yüksek maliyetli olması gibi dezavantajları vardır. ADMA tayininde rutin olarak kullanılabilecek bir yöntem olan ELISA'da ise spesifik poliklonal antikorlar kullanılmaktadır. Bu yöntemin avantajları; kolay uygulanabilir ve ADMA için sensitif olması, dezavantajları ise; tekrarlanabilirliğinin HPLC kadar iyi olmaması ve poliklonal antikorların yaklaşık %5 oranında SDMA veya L-NMMA ile çapraz reaksiyon vermesidir (98).

GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli vaka-kontrol çalışması olarak düzenlenen çalışmaya, GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine Eylül 2010- Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran, ardışık 40 erkek psoriasis hastası ve yaş olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Hasta grubuna klinik olarak psoriasis vulgaris tanısı konulan herhangi bir sistemik hastalığı (diabetes mellitus, nefrotik sendrom, konnektif doku hastalığı, karaciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik gibi) olmayan ve kortikosteroidler, B-blokerler, tiazidler, retinoidler, siklosporin ve lipid düşürücü ilaç kullanımı öyküsü olmayanlar dahil edildi. Son üç ay içinde psoriasis tedavisi amacıyla sistemik tedavi veya fototerapi alanlar, eritrodermik ve püstüler tipte hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Hastaların detaylı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastalığın başlangıç yaşı, süresi, ailede psöriazis veya sistemik hastalık varlığı, sigara, alkol kullanımı sorgulandı ve formlara kaydedildi

3.2. Kontrol Grubu

Tamamı erkek hastalardan oluşan hasta grubuna yaş olarak eşleştirilmiş herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, fizik muayene ve anamnezlerinde inflamatuvar bir dermatolojik hastalığı saptanmayan 40 erkek kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Tüm katılımcıların boy, kilo vücut-kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresini ölçerken hastanın üzerindeki giysileri çıkarıldıktan sonra iliak krista seviyesinde abdomen çevresi ölçüldü. Ölçüm normal nefes verme sonunda yapıldı. VKİ; kilogram cinsinden kilonun, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle bulundu.

3.3. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Psoriasis hastalarında hastalık şiddetinin ölçülmesinde PASI skorum sistemi kullanıldı. Buna göre insan vücudu; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40'ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere psoriazisten etkilenen alanın yaygınlığı (A), %10'un altında ise 1, %10-29 arasında ise 2, %30-49 arasında ise 3, %50-69 arasında ise 4, %70-89 arasında ise 5, %90-100 arasında ise 6 olarak skorlandı. Her bir bölge için eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) skorları, semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 olarak belirlendi.

PASI skoru aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$0,1x(Eb+Ib+Db)xAb+0,2x(Eu+Iu+Du)xAu+0,3x(Eg+Ig+Dg)xAg+0,4x(Ea+Ia+Da)xAa$$

Hesaplanan PASI değerleri sonucu hastalık şiddetleri şu şekilde gruplandı:

PASI : 0-3 arasında ise; hafif şiddette psoriasis

PASI :3-10 arasında ise; orta şiddette psoriasis

PASI :10-30 arasında ise; şiddetli psoriasis

3.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan hemogram, antitrombin3, homosistein, fibrinojen, folik asit, vitamin B12, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol ve ADMA tetkikleri için 8-10 saatlik açlık sonrası venöz kan alındı ADMA dışındaki tetkikler aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarında çalışıldı. ADMA tetkiki için antikoagülan içermeyen tüpe 5 cc venöz kan örneği alındı. 5 dakika 3500 rpm de (Universal 3200 Hettich/Germany) santrifüj edildi. Ayırıştırılan serum eppendorf tüplerine porsiyonlara ayrılarak, -40°C'de topluca çalışılmak üzere en fazla 6 ay süreyle saklandı.

3.5. Örneklerin Çalışılması

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında çalışıldı.

Serum ADMA düzeyi ADMA ELISA Kit (Immundiagnostik AG / Bensheim / Germany) kiti kullanılarak, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Weida otoanalizatöründe ölçüldü. (Kitin referans aralığı $(0,45 \pm 0,19 \mu\text{mol/l})$)

B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kompetitif kemilüminesans enzim immüno ölçüm yöntemi ile Siemens Immulite 2000 XPI (USA) analizöründe aynı firmaya ait ticari kitler kullanılarak ölçüldü. (referans aralığı B12 vitamini için 199-982 pg/ml, folik asit için 7-17 ng/m)

Fibrinojen düzeyleri STA Compact koagülasyon analizöründe (Diagnostica Stago Inc. Asnieres, France) Diagnostica Stago test kitleri kullanılarak (Fibri-prest) Clauss kloting metodu ile ölçüldü. (Referans aralığı 200-400 mg/dl)

Açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, AST, ALT ölçümleri, Biyokimya Kliniğinde üretilen kitler ile, Abbott Architect ci8200 otoanalizatöründe yapıldı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada, anket uygulaması, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları ile elde edilen ham bilgilerin veri haline dönüştürülmesi ve analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 istatistik yazılım paket programı kullanılmıştır. Verilerin analizi yapılırken tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), minimum, maksimum, frekans, yüzde kullanılmıştır.

Araştırma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel gösterimlerle bakılmıştır. Veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda bağımsız gruplarda t test, göstermediği durumda Mann Whitney U test ve kesikli verilerin anlamlılığı ki kare test kullanılarak karşılaştırılmıştır. İlişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği

durumda Pearson ve göstermediği durumda Spearman ilişki katsayısı kullanılarak incelenmiştir. PASI şiddeti ile ADMA arasındaki ilişki ikili lojistik regresyon kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Kurulu'nun 31 Mart 2008 tarih ve 1491-597-08 sayılı yazısı ile onay verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya polikliniğimizde psöriazis tanısıyla takip edilen, 20-41 (ortalama:26,03±6.55) yaşları arasında 40 erkek hasta ve 20-32 (ortalama:23,40±3,57) yaşları arasında 40 sağlıklı erkek gönüllü dahil edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı bulunmamıştır (p=0,058).

Çalışma grupları fiziksel özellikler bakımından değerlendirildiğinde, gruplar arasında bel çevresi farklılığı istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,03), vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,46).

Tablo 4.1 Çalışma gruplarının bel çevresi, VKİ dağılımı

	Kontrol $\bar{x} \pm SS$	Hasta $\bar{x} \pm SS$	t	p
Bel Çevresi	82,25±7,48	85,9±7,6	-2,17	0,03*
VKİ	24,06±3,23	24,58±2,97	-0,75	0,46

Çalışma gruplarında aile öyküsü sorgulandığında, ailede psöriazis öyküsü (sadece hasta grubunda 9 kişide mevcut) farklılığı istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,001), ailede sistemik hastalık öyküsü pozitifliği (hasta grubunda 22, kontrol grubunda 15 kişide mevcut) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,11).

Tablo 4.2 Çalışma gruplarının aile öyküsü dağılımı

		Kontrol		Hasta		z	p
		n	%	n	%		
Ailede Psöriazis Öyküsü	yok	40	56,3	31	43,7	10,14	0,001*
	var	0	-	9	100		
Ailede Sistemik Hastalık Öyküsü.	yok	25	58,1	18	41,9	2,46	0,11
	var	15	40,5	22	59,5		

*: Farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Psöriatik grupta, ortalama PASI skoru $5,32 \pm 4,09$; ortalama hastalık süresi $8,27 \pm 5,66$ yıl; ortalama hastalık başlangıç yaşı ise $18,4 \pm 7,60$ olarak hesaplandı. Hastalarda saçlı deri tutulumu %85, tırnak tutulumu %67,5 mukoza tutulumu ise %30 oranında tespit edildi.

Tablo 4.3 Hasta grubunda tırnak, saçlı deri ve mukoza tutulumu

		Hasta	
		n	%
Tırnak tutulumu	yok	13	32,5
	var	27	67,5
Saçlı deri tutulumu	yok	6	15,0
	var	34	85,0
Mukoza tutulumu	yok	28	70,0
	var	12	30,0

Gruplar alkol ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda alkol kullanım oranı %32,5, kontrol grubunda ise %15 oranında saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). Sigara kullanımı açısından günde 10 adede kadar tüketenler hafif, 10 adet üzeri ağır içici olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki sigara kullanımı açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

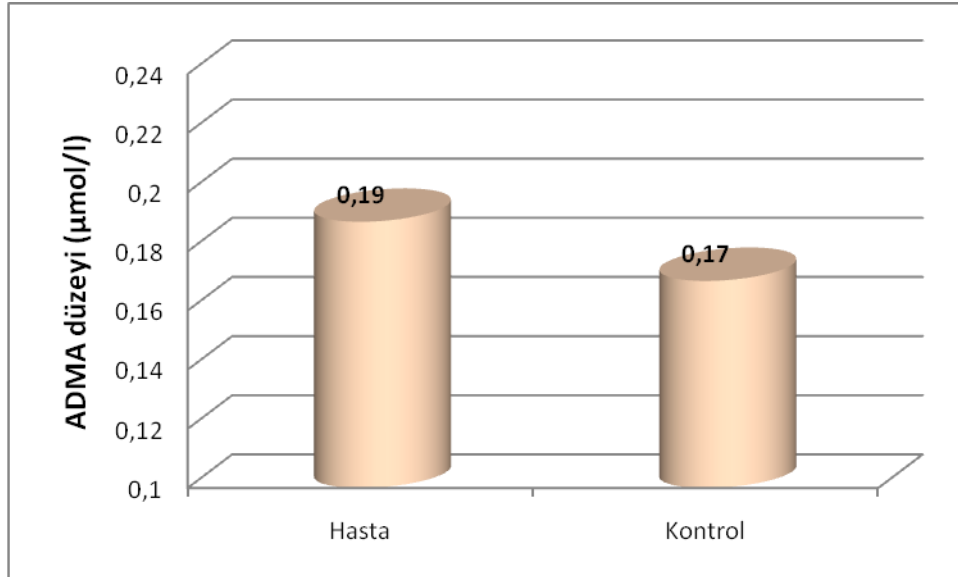
Tablo 4.4 Çalışma gruplarının alkol ve sigara kullanım dağılımları

		Kontrol		Hasta		z	p
Özellik		n	%	n	%		
Sigara kullanımı	yok	17	42,5	14	35,0	0,30	0,58
	var	23	57,5	26	65,0		
Sigara kullanımı	hafif	13	56,6	13	50,0	0,19	0,66
	ağır	10	43,4	13	50,0		
Alkol kullanımı	yok	34	85,0	27	67,5	3,38	0,026*
	var	6	15,0	13	32,5		

*: Farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen 80 kişinin ADMA dağılımı değerlendirildiğinde; 0,071 ile 0,43 aralığında ve $0,18 \pm 0,074$ ortalamasına sahip oldukları görülmüştür. Kontrol grup 0,076 ile 0,43 aralığında dağılmaktadır ve ortalaması $0,17 \pm 0,084$; hasta grup ise 0,071 ile 0,35 aralığında dağılmaktadır ve ortalaması da $0,19 \pm 0,06$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında serum ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t=2,28; p=0,22$).

Şekil 4.1 Çalışma gruplarının ADMA ortalamaları



Gruplar laboratuvar parametreleri açısından incelendiğinde, total kolesterol, fibrinojen, ALT, LDL, folat düzeylerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.5 Çalışma gruplarının laboratuvar değerlerinin dağılımı

Laboratuvar	Kontrol $\bar{x} \pm SS$	Hasta $\bar{x} \pm SS$	t	p
HDL	40,57±11,59	43,65±8,28	-1,37	0,18
VLDL	17,86±7,34	21,65±14,93	-1,44	0,16
Trigliserid	90,23±36,38	120,75±144,17	-1,3	0,2
Total kolesterol	154,2±27,39	182,18±41,51	-3,56	0,007*
Fibrinojen	304,55±58,77	334,83±75,55	-2	0,049*
Homosistein	15,58±6,42	16,44±7,51	-0,55	0,58
AT III	28,57±2,65	28,93±2,45	-0,63	0,53
ALT	23,33±13,15	37,75±28,46	-2,91	0,01*
AST	23,88±8,12	31,65±27,68	-1,7	0,09
LDL	95,4±23,09	116,75±33,69	-3,31	0,014*
CRP	3,81±3,32	5,85±9,9	-0,49	0,63
B12	278,03±60,81	275,05±93,09	0,17	0,87
Folat	7,1±3,32	5,78±2,35	2,05	0,04*
Direkt bilirubin	0,28±0,75	0,13±0,05	1,29	0,2
Total bilirubin	1,05±1,07	0,77±0,46	1,53	0,13

*: Farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

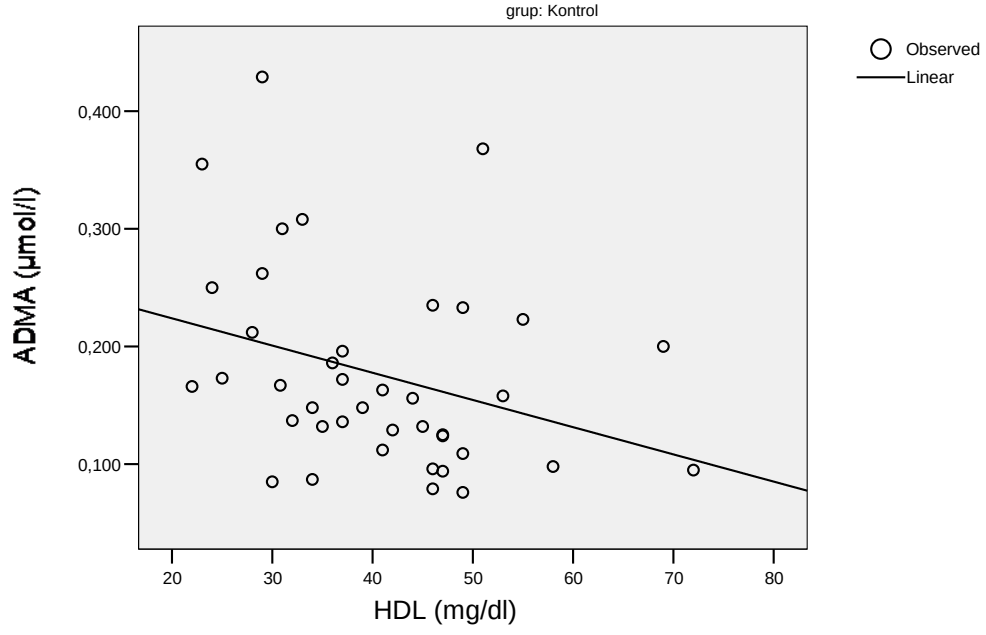
ADMA düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde sadece kontrol grubunda HDL, Total Kolesterol, LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif düşük düzeyde ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.6 ADMA ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi

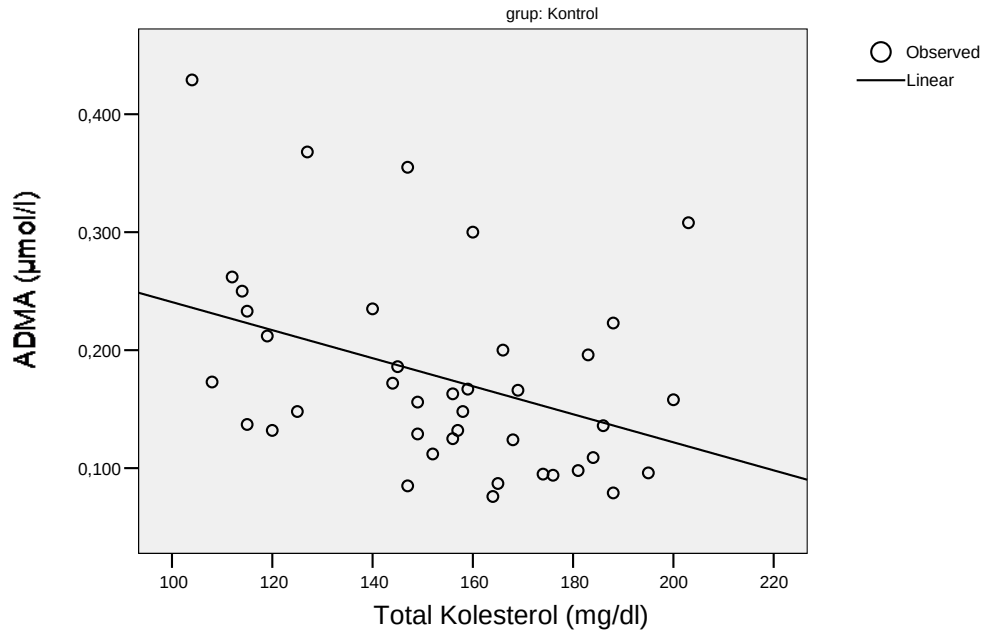
ADMA	Kontrol		Hasta	
	r	p	r	P
Bel Çevresi	0,12	0,47	-0,02	0,92
VKİ	0,14	0,40	0,07	0,66
HDL	-0,32	0,045*	-0,22	0,17
VLDL	0,10	0,53	0,05	0,75
Trigliserid	0,17	0,31	0,02	0,92
Total kolesterol	-0,39	0,01*	-0,08	0,61
Fibrinojen	0,04	0,80	0,00	0,98
Homosistein	0,20	0,21	0,03	0,86
AT III	-0,09	0,56	0,11	0,52
ALT	0,17	0,30	-0,04	0,82
AST	-0,12	0,47	0,01	0,94
LDL	-0,33	0,04*	-0,06	0,71
CRP	0,17	0,75	0,01	0,96
B12	-0,16	0,32	0,02	0,92
Folat	-0,23	0,16	-0,16	0,34
Direkt bilirubin	0,06	0,72	0,05	0,78
Total bilirubin	0,08	0,61	0,09	0,60

*: Farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

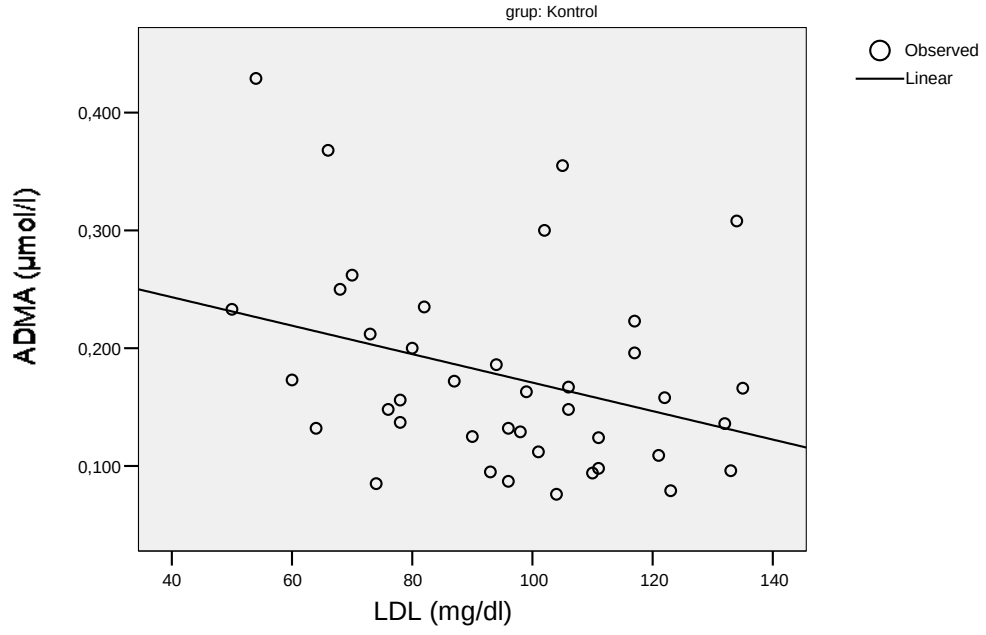
Şekil 4.2 Kontrol grubunda HDL-ADMA ilişkisi



Şekil 4.3 Kontrol grubunda total kolesterol-ADMA ilişkisi

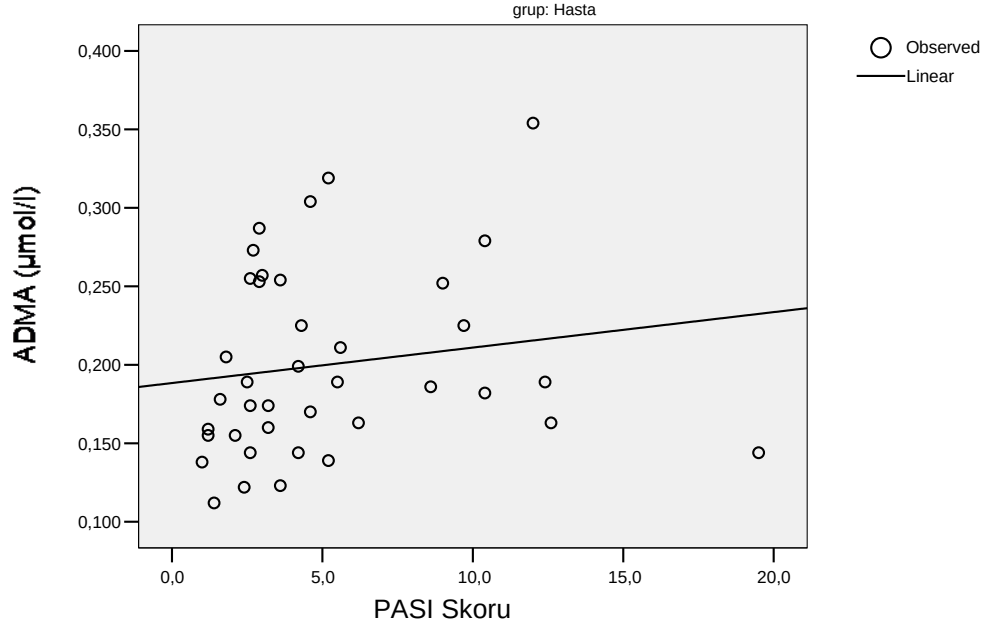


Şekil 4.4 Kontrol grubunda LDL-ADMA ilişkisi



Hasta grubunda ADMA ile PASI skoru arasında bağlantı araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=0,080$; $p=0,24$).

Şekil 4.5 Hasta grubunda PASI skoru-ADMA ilişkisi



Hasta grubunda PASI skoru 10'un altında (n=33 %82,5) hafif 10 değerinin üzerinde ise şiddetli (n=7 %17,5) olarak gruplandırıldığında ise, PASI şiddeti ile ADMA değerinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu görülmüştür (Hosmer and Lemeshow Test $\chi^2 = 4,08$; $p=0,85$). PASI şiddeti arttıkça ADMA değeri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 1,19 kat artmaktadır.

Tablo 4.7 PASI şiddeti ile ADMA ilişkisi

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
ADMA	0,1779	6,7690	0,0007	1	0,9790	1,1947

ADMA düzeyi ile sigara ve alkol kullanımı değişkenlerinin ilişkisi incelendiğinde. alkol kullanımının, ADMA değerini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0,05$), yaklaşık 2,8 kat artırıcı risk faktörü olduğu (Hosmer and Lemeshow Test $p>0,05$) görülmüştür. ADMA düzeyi ile sigara kullanımı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Kontrol: $r=-0,015$ $p=0,92$ Hasta: $r=-0,11$ $p=0,46$).

Hasta grubunda ADMA ile saçlı deri, tırnak, mukoza tutulumu değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. ADMA ile fiziksel ve davranışsal özellikler ilişkisi

ADMA	Hosmer and Lemeshow p	B	S.Hata	Wald	p.	Exp(B)
Saçlı deri tutulumu	0,899	9,743	8,631	1,274	0,259	17034,017
Tırnak tutulumu	0,496	2,071	5,597	0,137	0,711	7,932
Mukoza tutulumu	0,427	-1,943	5,721	0,115	0,734	0,143
Sigara kullanımı	0,318	-2,774	5,380	0,266	0,606	0,062
Alkol kullanımı	0,895	1,043	5,476	0,036	0,849	2,837

Hasta grupta PASI skoru ile homosistein, folat, vitamin B12, AT III ve fibrinojen ilişkisi incelendiğinde bu değişkenlerden sadece PASI skoru ile vitamin B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük, negatif düzeyde ilişki bulunmuştur ($r=-0,31$ $p=0,049$).

Tablo 4.9 PASI skoru ile homosistein, folat, vitamin B12, AT III ve fibrinojen düzeylerinin ilişkisi

PASI	Homosistein	Folat	Vit.B12	AT III	Fibrinojen
r	-0,01	-0,01	-0,31	0,04	0,11
p	0,97	0,97	0,049*	0,79	0,49

*: Farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hasta grupta ayrıca PASI şiddeti ile homosistein, folat, B12 vitamini, ATIII ve fibrinojen ilişkisi araştırıldığında, bu değişkenler ile PASI şiddetinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu (Hosmer and Lemeshow Test $p>0,05$) ve bu değişkenlerin PASI şiddeti açısından yaklaşık 1 kat artırıcı risk faktörleri oldukları saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. PASI şiddeti ile homosistein, folat, vitamin B12, AT III ve fibrinojen düzeylerinin ilişkisi

PASI	Hosmer and Lemeshow p	B	S.Hata	Wald	p.	Exp(B)
Homosistein	0,227	0,003	0,055	0,004	0,950	1,003
Folat	0,856	-0,068	0,192	0,128	0,721	0,934
Vitamin B12	0,817	-0,009	0,007	1,763	0,184	0,991
AT III	0,409	0,074	0,174	0,179	0,672	1,076
Fibrinojen	0,434	0,004	0,005	0,507	0,476	1,004

TARTIŞMA

Psöriazis toplumda % 2-3 oranında görülen, hereditör, etyolojisi bilinmeyen, immün aracılı, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (99). Psöriazis'in sağlıklı insanların hastalığı (psoriasis morbus fortiorum) olduğuna ait algı halen genel popülasyonda, doktorlar ve sağlık çalışanları arasında kabul görmektedir (100). Gerçekte de hastaların % 75'inden fazlası hafif veya orta düzeyde, sıklıkla da vücutlarının % 3'ünden azı tutulan ve topikal ajanlar ile tedavi gören psöriazis hastalarıdır. Sonuç olarak, "National Psoriasis Foundation" tarafından hekimlere yapılan, tüm psoriasis hastalarının KVH açısından monitörize edilmemesi yönündeki tavsiyesiyle hastaların yaklaşık dörtte üçü diğer sistemik hastalıklar açısından taranmamaktadır (101).

Fakat McDonald ve Calabresi (102) tarafından yaklaşık 30 yıl önce yayınlanan, 323 psöriazis hastasının farklı dermatolojik hastalıkları olan 325 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldığı öncü çalışmada, arteriyel ve venöz vasküler hastalık (myokard enfarktüsü, tromboflebit, pulmoner emboli ve serebrovasküler olay) riskinin, psöriazis grubunda hastalığın süresinden bağımsız olarak 2.2 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu riskin özellikle yaşlı hastalarda, tutulan vücut yüzey alanıyla ilişkili olarak arttığı saptanmıştır.

Yakın zamanda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, psöriazisi, başta metabolik sendrom, KVH, kanser, osteoporoz ve depresyon olmak üzere birçok komorbidite ile yakından ilişkili bir inflamatuvar sistemik hastalık olarak tanımlamaktadır (100, 103).

Dreier ve arkadaşlarının (103) yayınladığı bir çalışmada sık görülen 100 sistemik hastalığın 56'sının psöriazis ile komorbid olduğu belirtilmiştir.

Henseler ve Christopher (104) psöriazis ve farklı deri hastalıkları nedeniyle yatırılarak tedavi gören 40 bin hastanın dahil olduğu yaş ve cinsiyet kontrollü bir araştırmada, psöriazisli hastalarda obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık olduğunu tespit etmişlerdir.

Sommer ve arkadaşları da (75) 581 plak tip psöriazis hastasının verilerini, 1044 cerrahi tedavi gören lokalize evre I melanom hastası ile

karşılatırdıkları çalışmalarında, psöriazisli hastalarda diyabetes mellitusu 2.48 kat, hipertansiyonu 3.27 kat, koroner kalp hastalığını 1.95 kat daha fazla bulmuşlardır.

İnflamasyonun psöriazis patogenezindeki rolünü ortaya koyan yeni bulgu ve gelişmeler sonucunda, psöriazis sistemik, inflamatuvar bir süreç (sendrom) olarak algılanmaktadır (105).

Kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla persistan hiperlipidemili kişilerde gelişir. Diğer risk faktörleri ise; hipertansiyon, vasküler endotelial hücre disfonksiyonu, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, diyabet, sigara ve alkol kullanımı, obezite, metabolik sendrom ve intra-abdominal adipoz visseral dokudur. Bu faktörler, inflamasyonun major rol oynadığı ve kardiyovasküler hastalıkların temel işareti olan ateroskleroz gelişimine neden olurlar (106). Başta myokard enfarktüsü olmakla beraber KVH için risk faktörü olan bu durumlar, KVH'nın özellikle de şiddetli formlarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu psöriazisle de ilişkilidir (107-108). Psöriazis hastalarında ateroskleroz gelişimi için mevcut bu risk faktörleri, hastalığa spesifik olanlar (hiperhomosisteinemi, CRP, TNF α , IL-17, IL-6, IFN α , IFN γ , platelet aktivasyonu) ve hastalığa spesifik olmayanlar (insülin direnci/tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, sigara içimi) şeklinde sınıflandırılabilir (108).

Bazı yayınlar desteklemese de (109) psöriazis günümüzde KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (110). Psöriazis ve ateroskleroz kaynaklı KVH riskindeki artışta, pivot ilişki inflamasyona bağlanmaktadır (111). Pro-inflamatuvar sitokinlerin ve immünolojik aktivitelerin temel rolü oynadığı her iki durumun, T-helper1 (Th1) hücre aracılı immün yanıt, aynı paternde T hücre aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin eksprese edilmesi gibi birçok patojenik ortak yönü vardır (99). Psöriazis ve aterosklerozdaki sitokin ağı, temel olarak Th1 tip sitokinler olan IFN γ , IL-2 ve TNF α dan oluşmaktadır (112). Histolojik olarak psöriazis ve ateroskleroz benzer özellikte T hücre, monosit/makrofaj, nötrofil, dendritik hücre ve mast hücre infiltrasyonu gösterirler (113).

İlk olarak 1987'de izole edilen ADMA metillenmiş arjinin içeren proteinlerin katabolizması sırasında oluşur (114). Bilinen en potent endojen vazodilatör olan endotel kaynaklı NO sentezini NOS'u yarışmalı olarak inibe ederek azaltır (115). NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır (116). Plazma ADMA yüksekliği ilk olarak, 1992'de Vallance ve arkadaşları (117) tarafından, kardiyovasküler hastalıkların majör ölüm nedeni olduğu kronik renal yetmezlikli hastalarda rapor edilmiştir.

Nitrikoksit sentetaz yolundaki dengesizliklere sebep olan ADMA artışının endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogenezde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (118). İntraarteryel ADMA verilmesinin brakial arterde vazokonstrüksiyona yol açtığı, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Plazma ADMA düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur (119).

1874 koroner arter hastasının incelendiği geniş çaplı, prospektif AtheroGene çalışmasında, yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (120).

Şahin ve arkadaşları (121) 30 mukokutanöz, 30 vasküler tutulumlu toplam 60 Behçet hastasını, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü ile kıyasladıkları çalışmalarında, hasta grupta plazma NO ve ADMA seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.001$) bulmuşlar. Tüm hasta grubunda plazma ADMA ve NO seviyeleri arasında negatif bir korelasyon ($r:-0.570$, $p<0.001$) görülmüş. Vasküler tutulumlu hastalarda, mukokutanöz tutulumlu olanlara oranla ortalama ADMA ve NO düzeyleri anlamlı derecede ($p<0.01$, $p<0.05$) yüksek tespit edilmiş. Yazarlar bu sonuçlar eşliğinde ADMA birikiminin Behçet hastalığının patogeneziyle özellikle de vasküler endotelial disfonksiyon sonucu gelişen trombotik vasküler tutulumuyla ilişkilendirmişlerdir.

Çalışmamızda ise genç erişkin erkeklerden oluşan hasta ve kontrol grupları arasında serum ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmadı ($t=-2,28;p=0,22$). Bu sonucun, çoğunlukla hafif ve orta şiddette psöriazis hastalarından oluşan hasta grubumuzun yaş ve hastalık süresi ortalamalarının, ADMA düzeylerinin araştırıldığı diğer çalışmalardaki yaş ve hastalık süresi ortalamalarından oldukça düşük olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta grubunda serum ADMA düzeyi ile PASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($r=0,080;p=0,24$). PASI skoru 10 değerinin altında hafif ve orta, 10 değerinin üzerinde şiddetli olarak gruplandırıldığında, PASI şiddeti ile serum ADMA değerinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu, (Hosmer and Lemeshow Test $\chi^2=4,08$; $df=8$; $p=0,85$). PASI şiddeti arttıkça ADMA değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 1,19 kat arttığı görüldü. Literatürde psöriazis hastalarında serum ADMA düzeyleri ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tespit edilen ADMA düzeyinin psöriazis şiddeti ile gösterdiği artış, psöriatik hastalarda, endotel disfonksiyonu, ve aterotromboza eğilim kaynaklı KVVH riskinin, özellikle hastalığın şiddetli formlarında, genç yaşlardan itibaren mevcut olduğunu düşündürmektedir.

Obezite ve psöriazis ilişkisini araştıran sayısız çalışma mevcuttur (122-125). Setty ve arkadaşlarının (122) Amerikada 78 bin hemşireyi kapsayan çalışması, obezite ve psöriazis gelişimi arasında doz-bağımlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

İngilterede General Practice Research Database kayıtlarına dayalı, 4 bin yeni psöriazis hastasını kapsayan benzer bir kohort çalışmasında, obezite psöriazis gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (123).

Herron ve arkadaşları (124) psöriazis hastalarında, genel popülasyona kıyasla metabolik sendromun bir komponenti olan obezitenin, yaklaşık iki kat (%34'e karşı % 18) daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

Neimann ve arkadaşları (125) da 127 bin orta ve 3800 şiddetli psöriazis hastasını kapsayan kesitsel çalışmalarında, obezite riskinin psöriazis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttığını ve bu oranın hastalığın şiddeti ile güçlü bir ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir.

Obezite, psöriazis gelişimi dışında ,yapılan çalışmalarda ADMA artışı ile de ilişkilendirilmiştir (116).

Eid ve arkadaşlarının (95) yaptıkları, KVH açısından yüksek riskli 563 erkek bireyi kapsayan çalışmalarında, obez bireylerde plazma ADMA düzeyleri ile VKİ arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır.

Konukoğlu ve arkadaşlarının (126) ülkemizde yaptığı bir araştırmada plazma ADMA düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunan morbid obez hastalarda, gerçekleştirilen gastrik bant operasyonu sonrasında kilo verimiyle birlikte ADMA düzeylerinde de anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Metabolik sendrom için bel çevresi genişliğinin ≥ 102 cm olması tanı kriterlerinden biridir. Çalışmamızda hasta grubunda sadece 2 kişide bel çevresi bu kriteri karşılayacak genişlikte ölçülmesine rağmen, (bir hastada 102, diğerinde 103 cm) çalışma grupları arasında bel çevresi farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$), VKİ farklılığı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,46$). Her iki değişkenin de serum ADMA düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilmedi($p=0,92$, $p=0,66$). Çalışma gruplarının fiziksel olarak aktif çağıdaki genç erişkin erkeklerden oluşmasına rağmen bel çevresi ölçümleri arasındaki anlamlı fark, psöriazis hastalarında obezite riskinin artmış olduğunu ifade eden literatür bilgilerini desteklemektedir.

Obeziteye ek olarak psöriazis ve lipid metabolizması anormallikleri arasında bağlantı olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Birçok çalışma psöriazisin, hipertrigliseridemi, yüksek LDL, VLDL, lipoprotein A ve düşük HDL, apolipoprotein B düzeylerini içeren, aterogenik bir dislipidemi ile ilişkili olduğunu önermektedir (127-129).

İsrailde yapılan, kesitsel bir çalışmada PUVA ve oral retinoid tedavisi alan 16 bin psöriazis hastası yaş, cinsiyet ve sigara içimi açısından eşleştirilmiş 48 bin kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Kontrol grubuna kıyasla psöriazis hastalarında, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yüksek, HDL düzeylerinin düşük, LDL düzeylerinin ise benzer olduğu bulunmuştur (128).

Akhyani ve arkadaşları (129) tarafından İranda yapılan, yaş, cinsiyet ve VKİ bakımından eşleştirilmiş, 50 psöriazis hastası ve 50 kontrol grubunu kapsayan başka bir çalışmada ise, psöriazis hastalarında trigliserid, total kolesterol, LDL; VLDL düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik saptanmış. HDL düzeylerinde bir farklılık görülmemiştir.

Ülkemizde Solak Tekin ve arkadaşlarının (130) yaptıkları bir çalışmada lipid profilini etkileyecek komorbiditelerin dışlandığı, 84 psöriazis hastasını, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hasta grubunda ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL düzeylerini yüksek, HDL düzeylerini ise düşük olarak tespit etmişlerdir. Ancak bu farklılıklar cinsiyete göre değişmekte olup, erkek hastalarda kontrol grubuna göre HDL düzeylerinde, kadın hastalarda ise total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde bir farklılık bulunmamıştır.

Malbriss ve arkadaşları (131) ise, psöriazis hastalarının, yaş, cinsiyet, VKİ, yüksek tansiyon, sigara içimi ve alkol kullanımı gibi karıştırıcı durumlardan bağımsız olarak, hastalık başlangıcında mevcut olan, anormal bir lipoprotein kompozisyonuna sahip olduklarını bulmuşlar. Psöriazis hastalarındaki dislipoproteineminin kazanılmış bir durumdan çok, genetik olarak yatkınlıkla ilişkilendirilebileceğini belirtmişlerdir. Bu hipotezi destekler nitelikte, kronik plak ve guttat tip psöriazis hastalarında hiperlipidemik durumlarla yakında ilişkili apolipoprotein E gen polimorfizmi rapor edilmiştir (132).

Hiperkolesterolemik hastalarda artmış ADMA düzeyleri bazı çalışmalarda bildirilmiştir (118). Hiperkolesterolemili bireylerde metionin yüklenmesi sonucu gelişen hiperhomosisteinematik ortamda ADMA düzeyinin ortalama 2,03 $\mu\text{mol/l}$ arttığı ve ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu hastalarda ADMA artışının sebebi olarak metiltransferaz aktivitesinin LDL kolesterol yoluyla artması öne sürülmektedir. Ayrıca endotel hücrelerinde okside LDL komponentlerinin DDAH aktivitesini azaltarak ADMA düzeyini artırabileceği belirtilmiştir (118).

Çalışmamızda ise hasta grubunda total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,007$, $p=0,014$).

Trigliserid ve HDL düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,18$, $p=0,2$). Literatür ile uyumlu bu sonuçlara ek olarak, çelişkili sayılabilecek şekilde, kontrol grubunda serum ADMA seviyeleri ile HDL, LDL, total kolesterol seviyeleri arasında negatif ilişki bulundu ($p=0,045$, $p=0,04$, $p=0,01$).

Metiyonin metabolizmasında doğumsal problemler olan çocuklarda gözlenen yüksek homosistein seviyeleri ve ileri derecede arteriyel lezyonların birlikteliği sonucunda, ilk olarak yaklaşık 40 yıl önce homosisteinin vasküler hastalıklara neden olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (133). Sonrasında yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar plazma homosistein düzeylerini aterosklerotik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak tanımlamaktadır (133-134). Folik asit, B6 ve B12 vitamininin diyetle yetersiz alımı, sigara içimi, aşırı kahve ve alkol tüketimi, kronik renal ve hepatik yetmezlik, oral kontraseptif ve metotreksat, antidiyabetik ve antidiüretik ilaç kullanımı gibi durumlar hiperhomosisteinemi ile ilişkilidir (133-134).

İtalya'da Malerba ve arkadaşları (134) 40 kronik plak tip psöriazis hastasını (22 erkek ve 18 kadın) cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş 30 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Hasta grubunda plazma homosistein düzeyi anlamlı derecede yüksek, folik asit düzeyleri ise düşük olarak, plazma B12 ve B6 vitamin düzeyleri ise her iki grupta da normal sınırlar içerisinde saptanmıştır. Hasta grubunda PASI ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile, homosistein düzeyleri arasında pozitif, folik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon göstermiştir.

Kliniğimiz araştırmacılarından Karabudak ve arkadaşlarının (135) 2008 yılında yayınladıkları hafif ve orta şiddette psöriazisi bulunan 20 erkek hasta ve benzer yaş aralığında 20 kişilik sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında, psoriatik grupta, kontrol grubuna göre, homosistein seviyeleri yüksek, folik asit seviyeleri ise düşük olarak saptanmıştır. İnflamatuvar belirteç olarak değerlendirilen CRP, seruloplazmin ve ortalama platelet hacmi (MPV) değerleri hasta grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, fibrinojen değerleri ise kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Hemostatik parametreler olarak değerlendirilen AT III

düzeyleri hasta grupta düşük olarak bulunmuş. Protein C ve S aktiviteleri açısından bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamız da ise folik asit düzeyleri hasta grubunda düşük düzeyde bulunmasına rağmen ($p=0,04$), homosistein ve B12 vitamin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,58$, $p=0,87$). İnflamatuvar belirteç olarak değerlendirilen fibrinojen düzeyi psöriazis hastalarında anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi ($p=0,049$). AT III düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark yoktu. Hasta grupta PASI skoru ile homosistein, folat, vitamin B12, AT III ve fibrinojen ilişkisi incelendiğinde bu değişkenlerden sadece PASI skoru ile vitamin B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif düzeyde ilişki tespit edildi ($r=-0,31$ $p=0,049$). Hasta grupta bu değişkenler ile PASI şiddetinin istatistiksel olarak uyumlu (Hosmer and Lemeshow Test $p>0,05$) olduğu ve bu değişkenlerin PASI şiddeti açısından yaklaşık 1 kat artırıcı risk faktörleri oldukları saptandı. Folik asit ve B 12 vitamin düzeylerinde hasta grubunda tespit edilen düşüklük, bahsi geçen yazarların da belirttiği gibi psöriaziste hızlı turnover kaynaklı vitamin tüketiminin artmasıyla veya gastrointestinal mukozada inflamatuvar değişikliklere bağlı malabsorbsiyonla ilişkilendirilebilir. Homosistein düzeyinin PASI şiddeti ile artış göstermesine rağmen gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememesini ise homosistein metabolizmasında genetik ve kazanılmış faktörlerin de etkili olmasıyla açıklamak mümkündür.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda psöriazis hastalarında serum ADMA düzeylerini belirleyerek hastalığın şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Hasta ve kontrol grubu arasında serum ADMA seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. PASI şiddeti arttıkça ADMA değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 1,19 kat arttığı görüldü.

Bel çevresi ortalamaları hasta grupta yüksekti. VKİ açısından ise fark yoktu.

Alkol kullanımı hasta grupta anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Sigara kullanımı bakımından fark yoktu. Sigara içimi ile ADMA düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

Total kolesterol, fibrinojen, ALT, LDL kolesterol değerleri hasta grubunda yüksek, folik asit değerleri düşük olarak tespit edildi.

Psöriatik grupta PASI skoru ile B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı negatif düzeyde ilişki tespit edildi. PASI şiddeti ile homosistein, folik asit AT III ve fibrinojen düzeylerinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu ve yaklaşık 1 kat artırıcı risk faktörleri oldukları belirlendi.

Literatürde psöriazis hastalarında serum ADMA düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tespit edilen ADMA düzeyinin psöriazis şiddeti ile gösterdiği artış, nispeten daha şiddetli ve uzun süreli psöriazis hastalarının dahil olduğu geniş kapsamlı araştırmalarla, ADMA düzeyi ile hastalık şiddeti ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkisinin daha belirgin olarak ortaya konulabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca psöriatik grupta tespit edilen LDL ve total kolesterol ve fibrinojen düzeylerindeki yükseklik ve bel çevresi genişliğinde artış, bu hastaların, genç yaşlardan itibaren hastalığın şiddeti ile de ilişkili olarak kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduklarını göstermektedir.

Psöriazis hastalarının erken yaşlardan itibaren belirli aralıklarla lipid profilleri, inflamatuvar belirteçler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından takip ve gerektiğinde tedavi edilmeleri ile bu hastalarda KVVH nedeniyle görülen mortalite ve morbiditeleri azaltmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh Ed. Two volumes. Volume 1. Mc Graw Hill, New York, 2008; pp. 169-194.
2. Güre MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm* 2008; 42 özel sayı 2: 15-7.
3. Holubar K. Psoriasis-100 years ago. *Dermatologica* 1990;180:1-4.
4. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev. Dermatol.* 2006; 1(1): 63-75.
5. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assesment. *Dermatol Clin.* 1996; 14(3):485-496.
6. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Sym Proc.* 2004; 9(2):136-139.
7. Bell LM, Sedlack R, Beard CM. Insidence of psoriasis in Rochester, Minn. 1980-1983. *Arch Dermatol.* 1991; 127(8):1184-1187.
8. Gülekon A. Psoriyazis ve benzeri dermatozlar. Ed: Tüzün Y, Gürel MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji.* 2008; 3.baskı. sy. 745-64, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
9. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(3):428-434.
10. Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. Prevalence of psoriasis in Norway. *Acta Derm Venerol Suppl.* 1989; 142: 5-8.
11. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:(suppl.2),18-23.
12. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(6):867-873.
13. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology* 1993; 186(3):181-186.

14. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450-456.
15. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):14-18.
16. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(2):121-128.
17. Gelfand JM, Weinstein R, Perter SB. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1537-1541.
18. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Dermo Venerol*. 1982; 62(3):229-236.
19. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118(5):745-751.
20. Griffiths C, Barker J. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-71.
21. Szczerkowska-Dobosz A. Human Leukocyte antigens as psoriasis inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp*. 2005; 53:428-433.
22. Veale D, FitzGerald O. Psoriatic arthritis. *Best Practice Research Clinical Rheumatology*. 2002;16:523-535.
23. Dika E, Bardazzi F, Balestri R. Environmental factors and psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2007;35:118-135.
24. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle- aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172(6), 298-304.
25. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Famili history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious diseases are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):433-438.

26. Ichihashi N, Seishima M, Takahashi T, Muto Y, Kitajima Y. A case of AIDS manifesting pruritic papüler eruptions and psoriasiform lesions: an immunohistochemical study of the lesional dermal infiltrates. *J. Dermatol.* 1995; 22(6) 428-433.
27. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug eruptions in HIV infection. *N. Engl J Med.* 1993; 328(23):1670-1674.
28. Colebunders R, Blot K, Mertens V, Dockx P. Psoriasis regresion in terminal AIDS. *Lancet* 1992; 339(8801):1110.
29. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T. Immunological effects of stress in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160:782-785.
30. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad.* 1985;15(5 Pt 1):1007-1022.
31. Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustuler psoriasis following withdrawal of efalizumab. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(1):77-79.
32. Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol.* 1998;16(5):571-574.
33. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-67.
34. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1058-69.
- 35- Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease:epidemilogy and pathophysiology. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20:416-422.
36. Tauscher A, Fleischer A, Phelps K. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:561-570.
37. Victor F, Alice Gottlieb M, Menter A. Changing paradigms in Dermatology: Tumor necrosis factor Alpha blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinics in Dermatology.* 2003;21:392-397.
38. Braun-Falco, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. Third ed. Springer –Verlag Berlin, Heidelberg ,2008; pp. 585-610.
39. Krueger J G, Bowcock A. Psoriatic arthritis and psoriasis: Classification,

clinical features, pathophysiology, immunology, genetics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(2):30-36.

40. Wolk K, Haugen H, Xu W. IL-22 and IL20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL17 and IFN- γ are not. *J Mol Med*. 2009;87:523-536.

41. Gupta A, Langley R, Poulin Y. Pathogenesis of psoriasis and current challenges. *J Cutan Med Surg*. 2004; 8: 3-7.

42. Nahide Onsun. Psoriasis özel sayısı. *Türkderm*. 2008;42: 15-72.

43. Galadari I, Sharif M, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clinics in Dermatology*. 2005;23:491-502.

44. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25: 510-518.

45. Myers W, Gottlieb A, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: Clinic features and disease mechanisms. *Clinics in Dermatology*. 2006;24:38-447.

46. de Barker D. Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:39-43.

47. Cribier BJ. Psoriasis under the microscope. *JEADV*. 2006; 20:3-9.

48. Okun M. Psoriasis area and severity index: Nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2008;26:653-656.

49. Kinney MA; Feldman SR. What's new in the management of psoriasis? *Ital Dermatol Venereol*. 2009;144:103-117.

50. Ergun T. Psoriasisın sistemik tedavi kılavuzu: Yöntem seçimi ve izlemle ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2007;1:8-14.

51. Lebwohl M, Ting P T, Koo JY. Psoriasis treatment: Traditional therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:83-86.

52. Strowd L, Yentzer B, Fleischer A. Increasing use of more potent treatments for psoriasis. *JAAD*. 2009;60:478-481.

53. Segaeert S, Duvold LB. Calcipotriol cream: A review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2006;17:327-337.

54. Naldi L, Griffiths CM. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assesment of the benefits and risks. *Br J Dermatol*. 2005;152:597-615.

55. Patel RV, Clark RN, Lebwohl M, Weinberg J. Treatment for the psoriasis and the risk of malignancy. *JAAD*. 2009;60:1001-1017.
56. Brun P. Prescription of retinoids in psoriasis. *Rev Prat*. 2004;15(54):48-51.
57. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*. 2009;145:269-271.
58. Laharine D, Terrebonne E, Vergniol J. The liver and methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:134-142.
59. Carneiro SC, Cassia FF, Lamy F. Methotrexate and liver fonction: a study of 13 psoriasis cases treated with different cumulative dosages. *JEADV*. 2008;22:25-29.
60. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2005;16:258-277.
61. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159:274-285.
62. Weinberg JM, Saini R, Tutrone WD. Biologic therapy for psoriasis-the first wave: infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept. *J Drugs Dermatol*. 2002;1:303-310.
63. Gulliver W. Long term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:2-9.
64. Woolacot N, Hawkins N, Mason A. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2206;10:46.
65. Warren RB, Brown BC, Lavery D. Biologic therapies for psoriasis: Practical experience in U.K. Tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2009;160:162-169.
66. Oliveira JP, Levy A, Morel P. Efficacy of infliximab for severe recalcitrant psoriasis after 6 weeks of treatment. *Journal of Dermatology*. 2008;35: 575-580.

67. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach. *Autoimmunity Reviews*. 2007;6:515-519.
68. Zhang Z, Schmitt J, Wozel G. Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Med Klin* 2009;104:125-136.
69. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:618-625.
70. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2008;21:131-141.
71. Gottlieb A, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat*. 2008;19: 5- 21.
72. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, et al. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67:768-773.
73. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:529-534.
74. Olu R, IuA V, Mlu I. Crohn disease and psoriasis. *Klin Med*. 2008;86:70-72.
75. Sommer DM, Jenish S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-328.
76. Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:563-572.
77. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendation for screening. *JAAD*. 2008;58:1031-1042.
78. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
79. Kural B, Orem A, Cimsit G. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clinica Chim Acta*. 2003;328:71-82.

80. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG-, and NG, N'-G-dimethyl-arginine, N-mono, di, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl and galactosyl- hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem.* 1970;245:5751-8.
81. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG,NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;148:671-7.
82. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20:60-2.
83. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032-7.
84. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clinica Chimica Acta.* 2004;348:9-17.
85. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transport I and endothelial nitric oxide synthase may explain the 'arginine paradox'. *J Biol Chem.* 1997;272: 1213-6.
86. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: Regulation and action. *Pharmacol Res.* 2009;60(6):448-460.
87. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. *Diabetologia.* 2002;45(12):1609-16.
88. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr.* 2004;134:2842-7.
89. Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolised by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1455-9.
90. Böger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev.* 2005;10(1):14-23.

91. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008;13(4):279-97.
92. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker ? *Circulation.* 2004;109:1813-8.
93. Kielstein JT, Impraïm B, Simmel S, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation.* 2004;109:172-7.
94. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1023-30.
95. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *Metabolism.* 2004;53(12):1574-9.
96. Lenzen H, Tsikas D, Berger R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:45-9.
97. Onat A, Hergenrother G. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: association with metabolic syndrome in women and tendency to decrease in smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36(1): 7-13.
98. Siroka R, Trefil L, et al. Asymmetric dimethylarginine comparison of HPLC and ELISA methods. *J Chromatogr.* 2007 85081-2):586-7.
99. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci.* 2010;7(5):284-289.
100. Lotti T, Hercogova J. The concept of psoriatic disease: Can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities. *Dermatologic Therapy.* 2010;23:119-122.
101. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1601-1603.
102. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol.* 1978;99:469-475.

103. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex specific association? *J Invest Dermatol.* 2009;129(7):1643-1649.
104. Henseler T, Christopher E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
105. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;444:866-73.
106. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
107. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Brit J Dermatol.* 2008;159:895-902.
108. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: Disease- specific and non-disease specific risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:313-324.
109. Stern RS. Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Dermatol.* 2010;130:917-9.
110. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006; 296:1735-41.
111. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, et al. More than skin deep: atherosclerosis as systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;161:1-7.
112. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:508-19.
113. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:45-56.
114. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032-2037.
115. Leiper JM. The DDAH-ADMA-NOS pathway. *Ther Drug Monit.* 2005;27:744-746.
116. Altınova AE, Arslan M. Endokrin hastalıklarda asimetric dimetil arjinin (ADMA). *Marmara Medical Journal* 2009;22(1);080-084.

117. Vallence P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572-576.
118. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger, et al. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 161-167.
119. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191:206-210.
120. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res*. 2005; 97:53-9.
121. Sahin M, Naziroglu M, Arslan C et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2006; 36(4):449-54.
122. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Int Med*. 2007;167:1670-1675.
123. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143:1559-1565.
124. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. The impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arc Dermatol*. 2005;141:1527-1534.
125. Neimann MD, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:829-835.
126. Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, Cigdem Arica P, Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethylarginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2007;17:672-678.

127. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatologic Therapy*. 2010;23:137-143.
128. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol* 2008;216:152-155.
129. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, et al. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007;21:1330-1332.
130. Solak Tekin N, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:1-5.
131. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614,621.
132. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol*. 2006;154:345-352.
133. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1646-54.
134. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, et al. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155:1165-1169.
135. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmaneri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):337-40.