



Psoriasis hastalarında serum asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with psoriasis vulgaris

Recep Bilgiç, Hamza Yıldız*, Özlem Karabudak Abuaf**, Osman Metin İpçioğlu***, Bilal Doğan****

Kayseri Askeri Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kayseri, Türkiye

*Eskişehir Asker Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Eskişehir, Türkiye

**Acıbadem Fulya Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, *Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyelerinin psoriasis hastalarındaki düzeyleri ile hastalık şiddeti ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli, prospektif olgu-kontrol çalışmasıdır. Kırk psoriasisli erkek hasta ve sağlıklı erkek gönüllü çalışmaya dahil edildi. Psoriasis hastalarında hastalık şiddetinin ölçülmesinde psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya polikliniğimizde psoriasis tanısıyla takip edilen, 20-41 (yaş ortalaması: 26,03±6,55) yaşları arasında 40 erkek hasta ve 20-32 (yaş ortalaması: 23,40±3,57) yaşları arasında 40 sağlıklı erkek gönüllü dahil edildi. Gruplar arasında serum ADMA, homosistein, B12 vitamini, high density lipoprotein 'yüksek yoğunluklu lipoprotein' (HDL) kolesterol, antitrombin III değerleri ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunda PAŞİ şiddeti arttıkça ADMA değerinin 1,19 kat arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,97). Bel çevresi (p=0,03), toplam kolesterol (p=0,007), low density lipoprotein 'kötü kolesterol' (LDL) (p=0,014) ve fibrinojen düzeyleri (p=0,049) psoriasis hastalarında 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), toplam kolesterol (p=0,01), LDL kolesterol (p=0,04) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu.

Sonuç: Çalışmada elde edilen sonuçlar, psoriasisin, obezite ile aterojenik dislipidemiye eğilim ve enflamasyonun eşlik etmesiyle birlikte, kardiyovasküler hastalıklar için kabul edilen bağımsız risk faktörü olma özelliğinin, hastalığın şiddeti ile orantılı olarak genç yaşlardan itibaren mevcut olduğunu göstermektedir. Psoriasis hastalarında ADMA düzeylerinin bu durumla ilişkisini net olarak ortaya koyacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik dimetilarjinin, kardiyovasküler hastalık, komorbiditeler, psoriasis

Summary

Background and Design: In this study, we aimed to evaluate the serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and investigate the relationship between the severity of the disease and other cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.

Materials and Methods: This is a prospective, single-center, and controlled clinical study. Forty male patients with psoriasis and forty healthy male volunteers were included in the study. The psoriasis area severity index (PASI) was used for evaluating the disease severity.

Results: Forty consecutive male patients with psoriasis aged between 20 and 41 years (mean: 26.03±6.55) as study group and forty healthy male volunteers aged between 20 and 32 years (mean: 23.40±3.57) as control group were included in the study. There was no statistically significant difference in ADMA, homocysteine, vitamin B12, high density lipoprotein (HDL), and antithrombin III levels between the study and control groups. In psoriatic group, a mean 1.19-fold increase was observed in the serum ADMA levels in association with increased severity of PASI scores but it was not statistically significant. In the patient group, waist circumference (p=0.03), total cholesterol (p=0.007), low density lipoprotein (LDL) cholesterol (p=0.014) and fibrinogen (p=0.049) levels were higher and folic acid (p=0.04) levels were lower than in the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hamza Yıldız, Eskişehir Asker Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 505 676 86 22 E-posta: hamzayildiz@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 07.11.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.05.2015

control group. In terms of laboratory parameters, a significant negative relationship between ADMA and HDL ($p=0.045$), and LDL ($p=0.04$) and total cholesterol ($p=0.01$) was found only in the control group.

Conclusion: It seems that psoriasis with concomitant atherogenic dyslipidemia, enflammation and tendency to obesity is an independent risk factor for cardiovascular diseases and this risk seems to be present since earlier ages in correlation with disease severity. Extensive studies are needed to clearly demonstrate the relationship between this situation and serum ADMA levels in patients with psoriasis.

Keywords: Asymmetric dimethylarginine, cardiovascular disease, comorbidities, psoriasis

Giriş

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, enflamatuvar bir hastalıktır^{1,2}. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %5,5-8'ini psoriasisli hastalar oluşturmaktadır¹⁻³. Hastalığın etiopatogenezinde immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, psoriasisin özellikle de şiddetli olduğu durumlarda, risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin arttığı ortaya konulmuştur. Psoriasis gibi kronik enflamasyon durumlarında da vasküler endotel hasarı ortaya çıkmaktadır. Bu hastalardaki hiperhomosisteinemi, hipofolatemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesindeki bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların KVH riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir^{4,5}.

Yapılan son çalışmalarda serum asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Birçok bilim adamı ADMA'yı yeni bir kardiyovasküler risk faktör belirteci olarak düşünmektedir⁶. Ancak literatürde psoriasis hastalarında serum ADMA düzeyinin değerlendiren çok az çalışma vardır⁷.

Çalışmamızda son üç aydır herhangi bir sistemik tedavi almamış olan, hafif ve orta düzeyde psoriasis (tip 1) hastalarının serum ADMA düzeyleri ile hastalıklarının süre ve şiddeti arasındaki ilişkiyi belirleyerek, psoriasis hastalarındaki artmış KVH riski ile serum ADMA düzeyleri arasındaki muhtemel bir ilişkiyi saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tek merkezli, prospektif, olgu-kontrol çalışması olarak düzenlenen çalışmamıza, eğitim ve araştırma hastanesi, dermatoloji polikliniğimizde Eylül 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran, ardlık 40 erkek psoriasis hastası ve yaş olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmamız için etik kurul onayı alındı.

Hasta grubuna; klinik olarak psoriasis vulgaris tanısı konulan, herhangi bir sistemik hastalığı (diabetes mellitus, nefrotik sendrom, konnektif doku hastalığı, karaciğer hastalığı ve kronik renal yetmezlik gibi) olmayan ve kortikosteroid, B-bloker, tiazid, retinoid, siklosporin ve lipid düşürücü ilaç kullanımı öyküsü olmayan hastalar 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 psoriasis veya sistemik hastalık varlığı, hastaların sigara, alkol kullanımı sorgulandı ve formlara kaydedildi.

Tamamı erkek hastalardan oluşan hasta grubuna, kontrol grubu olarak, benzer yaş aralığında, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, fizik

muayene ve anamnezlerinde enflamatuvar bir dermatolojik hastalığı saptanmayan 40 erkek gönüllü dahil edildi.

Tüm katılımcıların boy, kilo, vücut-kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Psoriasis hastalarında hastalık şiddetinin ölçülmesinde psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanıldı. Hesaplanan PAŞİ değerleri sonucu hastalık şiddetleri şu şekilde gruplandı: PAŞİ skoru ≤ 10 ise hafif-orta şiddetli psoriasis, ≥ 11 ise şiddetli psoriasis olarak gruplandırıldı. Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan hemogram, antitrombin III (AT III), homosistein, fibrinojen, folik asit, vitamin B12, açlık kan şekeri, trigliserid, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz (ALT), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), kötü kolesterol (LDL), toplam 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. Beş dakika 3500 rpm de (Universal 3200 Hettich, Germany) santrifüj edildi. Ayrıştırılan serum eppendorf tüplerinde -40°C 'de topluca çalışılmak üzere en fazla 6 ay süreyle saklandı.

İstatistiksel Analiz

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, standart sapma (SS), minimum, maksimum, frekans, yüzde kullanılmıştır.

Araştırma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel gösterimlerle bakılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda bağımsız gruplarda T testi, göstermediği durumda Mann Whitney-U testi ve kesikli verilerin anlamlılığı ise Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İlişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda Pearson; göstermediği durumda ise Spearman ilişki katsayısı kullanılarak incelenmiştir. PAŞİ şiddeti ile ADMA arasındaki ilişki ikili lojistik regresyon kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya polikliniğimizde psoriasis tanısıyla takip edilen, 20-41 (26,03±6,55) yaşları arasında 40 erkek hasta ve 20-32 (23,40±3,57) yaşları arasında 40 sağlıklı erkek gönüllü dahil edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı saptanmadı ($p=0,058$).

Çalışma gruplarında aile öyküsü sorgulandığında, ailede psoriasis 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 değildi ($p=0,11$).

Bel çevresi ortalaması hasta grubunda $85,9\pm 7,6$ iken kontrol grubunda $82,25\pm 7,48$ idi ($p=0,03$). VKİ ortalaması hasta grubunda $24,58\pm 2,97$, kontrol grubunda ise $24,06\pm 3,23$ idi ($p=0,46$).

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

Gruplar alkol ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda alkol kullanım oranı %32,5, kontrol grubunda ise %15 oranında saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,026$).

Çalışmaya dahil edilen 80 kişinin ADMA ortalaması $0,18 \pm 0,074$ ($0,071-0,43$) $\mu\text{mol/l}$ saptandı. Ortalama serum ADMA düzeyi hasta grubunda $0,19 \pm 0,06$ ($0,071-0,35$) $\mu\text{mol/l}$, kontrol grubunda ise $0,17 \pm 0,084$ ($0,076-0,43$) $\mu\text{mol/l}$ olarak bulundu. Gruplar arasında serum ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($t=2,28$, $p=0,22$).

Gruplar laboratuvar parametreleri açısından incelendiğinde, toplam kolesterol, fibrinojen, ALT, LDL, folik asit düzeylerindeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 1).

ADMA düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde sadece kontrol grubunda HDL ($r=0,32$, $p=0,045$), toplam kolesterol ($r=0,39$, $p=0,01$), LDL ($r=0,33$, $p=0,04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif düşük düzeyde ilişki tespit edildi.

Hasta grubunda PAŞİ skoru ≤ 10 ise hafif-orta şiddetli psoriasis ($n=33$, %82,5), ≥ 11 ise şiddetli psoriasis ($n=7$, %17,5) olarak gruplandırıldı. PAŞİ şiddeti ile serum ADMA değerinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu (Hosmer and Lemeshow test $\chi^2=4,08$, $df=8$, $p=0,85$) fakat

anlamlı olmadığı saptandı ($r=0,080$, $p=0,24$). PAŞİ şiddeti arttıkça ADMA değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 1,19 kat arttığı görüldü (Tablo 2).

ADMA düzeyi ile sigara ve alkol kullanımı incelendi. Alkol kullanımının, ADMA değerini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0,05$), yaklaşık 2,8 kat artırıcı risk faktörü olduğu (Hosmer and Lemeshow test $p>0,05$) görüldü. ADMA düzeyi ile sigara kullanımı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (Kontrol; $r=0,015$ $p=0,92$, Hasta; $r=-0,11$ $p=0,46$).

Hasta grubunda ADMA ile saçlı deri ve tırnak tutulumu değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$, Tablo 3). Hasta grubunda PAŞİ skoru ile homosistein ($p=0,97$), folik asit ($p=0,97$), vitamin B12, AT III ($p=0,79$) ve fibrinojen ($p=0,49$) ilişkisi incelendiğinde bu değişkenlerden sadece PAŞİ skoru ile vitamin B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0,31$, $p=0,049$).

Tartışma

Yakın zamanda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma psoriasis, başta metabolik sendrom, KVH, kanser, osteoporoz ve depresyon olmak üzere birçok komorbidite ile yakından ilişkili bir enflamatuvar sistemik hastalık olarak tanımlanmaktadır^{8,9}. Henseler ve Christophers¹⁰ psoriasis ve farklı deri hastalıkları nedeniyle yatırılarak tedavi gören 40 bin hastanın dahil olduğu yaş ve cinsiyet kontrollü bir araştırmada, psoriasisli hastalarda obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve KVH'ların daha sık olduğunu tespit etmişlerdir.

Enflamasyonun psoriasis patogeneziindeki rolünü ortaya koyan yeni bulgu ve gelişmeler sonucunda, psoriasis sistemik, enflamatuvar bir süreç (sendrom) olarak algılanmaktadır¹¹.

KVH'lar sıklıkla persistan hiperlipidemili kişilerde gelişir. Diğer risk faktörleri ise; hipertansiyon, vasküler endotelial hücre disfonksiyonu, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, diyabet, sigara ve alkol kullanımı,

Tablo 1. Çalışma gruplarının laboratuvar değerlerinin dağılımı

Laboratuvar	Kontrol grubu $\bar{X} \pm SS$	Hasta grubu $\bar{X} \pm SS$	t	p
ADMA	0,17±0,084	0,19±0,06	2,28	0,22
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
Toplam 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
Antitrombin 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
Folik asit	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
Toplam bilirubin	1,05±1,07	0,77±0,46	1,53	0,13

\bar{X} : Aritmetik ortalama, *: Farklılık istatistiksel olarak anlamlı, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, HDL: High density lipoprotein 'yüksek yoğunluklu lipoprotein', LDL: Low density lipoprotein 'kötü kolesterol', VLDL: Very-low-density lipoprotein 'çok düşük yoğunluklu lipoprotein', ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, SS: Standart sapma

Tablo 2. Psoriasis alan şiddet indeksi şiddeti ile asimetrik dimetilarginin ilişkisi

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

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, B: Regresyon doğrusunun eğimi, Wald: Wald testi, Df: Degree of freedom 'serbestlik derecesi', Sig.: Significance 'anlamlılık', Exp (B): Odds ratio 'tahmini rölâtif risk'

Tablo 3. Asimetrik dimetilarginin ile fiziksel ve davranışsal özellikler ilişkisi

ADMA	Hosmer and Lemeshow p	B	Wald	p	Exp (B)
Saçlı deri tutulumu	0,899	9,743	1,274	0,259	17034,01
Tırnak tutulumu	0,496	2,071	0,137	0,711	7,932
Sigara kullanımı	0,318	-2,774	0,266	0,606	0,062
Alkol kullanımı	0,895	1,043	0,036	0,849	2,837

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, B: Regresyon doğrusunun eğimi, Wald: Wald testi, Sig.: Significance 'anlamlılık', Exp (B): Odds ratio 'tahmini rölâtif risk'

obezite, metabolik sendrom ve intra-abdominal adipoz visseral dokudur. Bu faktörler, enflamasyonun majör rol oynadığı ve KVH'nin temel işareti olan ateroskleroz gelişimine neden olurlar¹².

Bu durumlar başta myokard enfarktüsü olmak üzere, KVH için risk faktörüdür. KVH'ların özellikle de şiddetli psoriasisde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu düşünülmektedir^{13,14}.

Psoriasis hastalarında ateroskleroz gelişimi için mevcut bu risk faktörleri, hastalığa spesifik olanlar (hiperhomosisteinemi, C-reaktif protein (CRP), Tümör nekrozu faktörü alfa (TNF α), IL-17, IL-6, interferon alfa (IFN α), IFN γ , platelet aktivasyonu) ve hastalığa spesifik olmayanlar (insülin direnci/tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, sigara içimi) şeklinde sınıflandırılabilir¹⁴.

Bazı yayınlar desteklemese de¹⁵ psoriasis günümüzde KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir¹⁶. Psoriasis ve ateroskleroz kaynaklı KVH riskindeki artışta, pivot ilişki enflamasyona bağlanmaktadır¹⁷. Pro-enflamatuvar 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 vardır¹⁸. Psoriasis ve aterosklerozdaki sitokin ağı, temel olarak Th1 tip sitokinler olan IFN γ , IL-2 ve TNF α 'dan oluşmaktadır¹⁹. Histolojik olarak psoriasis ve ateroskleroz benzer özellikte T hücre, monosit/makrofaj, nötrofil, dendritik hücre ve mast hücre infiltrasyonu gösterirler²⁰.

İlk olarak 1987'de izole edilen ADMA, metillenmiş arjinin içeren proteinlerin katabolizması sırasında oluşur²¹. Bilinen en potent endojen vazodilatör olan endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) sentezini, nitrik oksit sentetazı (NOS) yarışmalı şekilde inhibe ederek azaltır²². NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır²³.

NOS yolundaki dengesizliklere sebep olan ADMA artışının, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterojenizde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir²⁴. İntraarteryel ADMA verilmesinin brakial arterde vazokonstriksiyona yol açtığı, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Serum ADMA düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur²⁵.

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 (%82,5) hafif ve orta şiddette psoriasis 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.

PAŞİ skoru 10 değerinin altında hafif ve orta, 10 değerinin üzerinde şiddetli olarak gruplandırıldığında, PAŞİ şiddeti ile serum ADMA değerinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu (Hosmer and Lemeshow test $\chi^2=4,08$, df=8, p=0,85) fakat anlamlı olmadığı saptandı (r=0,080, p=0,24). PAŞİ şiddeti arttıkça ADMA değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 1,19 kat arttığı görüldü. Hafif ve orta şiddette plak tip psoriasisli 29 hasta ile 25 sağlıklı gönüllünün serum ADMA düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,225)⁷.

Çalışmamızda tespit edilen ve ADMA düzeyinin psoriasis şiddetiyle paralel artışı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, endotel disfonksiyonu ve aterotromboza eğilim kaynaklı KVH riskini destekleyen

çok önemli bir veri olabilir. Bu da, özellikle hastalığın şiddetli formlarında, artmış KVH riskinin genç yaşlardan itibaren mevcut olduğunu düşündürülebilir.

İngiltere'de General Practice Research Database kayıtlarına dayalı, 4 bin yeni psoriasis hastasını kapsayan benzer bir kohort çalışmasında, obezite psoriasis gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur²⁶. Obezite, psoriasis gelişimi dışında yapılan çalışmalarda ADMA artışı ile de ilişkilendirilmiştir²³. Eid ve ark.'nın²⁷ yaptıkları, KVH açısından yüksek riskli 563 erkek bireyi kapsayan çalışmalarında, obez bireylerde serum ADMA düzeyleri ile VKİ arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır. Metabolik sendrom için bel çevresinin ≥ 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 çağdaki genç erişkin erkeklerden oluşmasına rağmen bel çevresi ölçümleri arasındaki anlamlı fark, psoriasis hastalarında obezite riskinin artmış olduğunu ifade eden literatür bilgilerini desteklemektedir.

Obeziteye ek olarak psoriasis ve lipid metabolizması anormallikleri arasında bağlantı olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Birçok çalışma psoriasisin, hipertrigliseridemi, yüksek LDL, VLDL, lipoprotein A ve düşük HDL, apolipoprotein B düzeylerini içeren, aterojenik bir dislipidemi ile ilişkili olduğunu önermektedir²⁸⁻³⁰.

İsrail'de yapılan, kesitsel bir çalışmada PUVA ve oral retinoid tedavisi alan 1.600 psoriasis hastası yaş, cinsiyet ve sigara içimi açısından eşleştirilmiş 48 bin kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Kontrol grubuna kıyasla psoriasis hastalarında, toplam kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yüksek, HDL düzeylerinin düşük, LDL düzeylerinin ise benzer olduğu bulunmuştur²⁹.

Hiperkolesterolemili hastalarda artmış ADMA düzeyleri bazı çalışmalarda bildirilmiştir²⁴. Hiperkolesterolemili bireylerde metionin yüklenmesi sonucu gelişen hiperhomosisteinemi ortamında 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 arttığı öne sürülmektedir. Ayrıca endotel hücrelerinde okside LDL komponentlerinin dimetilargininin dimetilaminohidrolaz aktivitesini azaltarak ADMA düzeyini arttırabileceği belirtilmiştir²⁴.

Çalışmamızda ise hasta grubunda toplam kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,007, p=0,14). Trigliserid ve HDL düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,18, p=0,2). Literatür ile uyumlu bu sonuçlara ek olarak, gelişikili sayılabilecek şekilde, kontrol grubunda serum ADMA seviyeleri ile HDL, LDL, toplam kolesterol seviyeleri arasında negatif ilişki bulundu (p=0,045, p=0,04, p=0,01).

Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, serum homosistein düzeylerini aterosklerotik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak tanımlamaktadır^{31,32}. Folik asit, B6 ve B12 vitamininin diyetle yetersiz alımı, sigara içimi, aşırı kahve ve alkol tüketimi, kronik renal ve hepatik yetmezlik, oral kontraseptif, metotreksat, antidiyabetik ve antiidiürek ilaç kullanımı gibi durumlar hiperhomosisteinemi ile ilişkilidir^{31,32}.

Karabudak ve ark.'nın³³ 2008 yılında yayınladıkları hafif ve orta şiddette psoriasis 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. Enflamatuvar 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.

Çalışmamızda 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 ($p=0,58$, $p=0,87$). Enflamatuvar belirteç olarak değerlendirilen fibrinojen düzeyi psoriasis hastalarında anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi ($p=0,049$). AT III düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark yoktu. Hasta grupta PAŞİ skoru ile homosistein, folik asit, vitamin B12, AT III ve fibrinojen ilişkisi incelendiğinde, bu değişkenlerden sadece PAŞİ skoru ile vitamin B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif düzeyde ilişki tespit edildi ($r=-0,31$, $p=0,049$). Hasta grupta bu değişkenler ile PAŞİ şiddetinin istatistiksel olarak uyumlu (Hosmer and Lemeshow test $p>0,05$) olduğu saptandı. Bu değişkenlerin PAŞİ şiddeti açısından yaklaşık 1 kat artırıcı risk faktörleri oldukları tespit edildi. Folik asit ve B12 vitamin düzeylerinde hasta grubunda tespit edilen düşüklük, bahsi geçen yazarların da belirttiği gibi psoriasisde artmış vitamin kullanımı veya gastrointestinal mukozada enflamatuvar değişikliklere bağlı malabsorbsiyonla ilişkilendirilebilir. Homosistein düzeyinin PAŞİ şiddeti ile artış göstermesine rağmen gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememesini ise homosistein metabolizmasında genetik ve kazanılmış faktörlerin de etkili olmasıyla açıklamak mümkündür.

Sonuç olarak; çalışmamızda tespit edilen ADMA düzeyinin psoriasis şiddeti ile gösterdiği artışın istatistiksel anlama ulaşmamasının nedeni şiddetli psoriasis grubundaki hasta oranının düşük kalması olarak düşünülebilir. Bu nedenle, nispeten daha şiddetli ve uzun süreli psoriasis hastalarının dahil olduğu geniş kapsamlı araştırmalarla, hastalık şiddeti ile ADMA düzeylerinin ilişkisi daha belirgin olarak ortaya konulabilir. Ayrıca hasta grubunda tespit edilen LDL, toplam kolesterol, fibrinojen düzeylerindeki yükseklik ve bel çevresi genişliğinde artış, bu hastaların genç yaşlardan itibaren hastalığın şiddeti ile de ilişkili olarak KVH açısından risk altında olduklarını düşündürmektedir.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Recep Bilgiç, Ercan Karabacak, Bilal Doğan, Osman Metin İpçioğlu, Özlem Karabudak Abuaf, Dizayn: Recep Bilgiç, Ercan Karabacak, Bilal Doğan, Osman Metin İpçioğlu, Özlem Karabudak Abuaf, Veri Toplama veya İşleme: Recep Bilgiç, Ercan Karabacak, Bilal Doğan, Özlem Karabudak Abuaf, Analiz veya Yorumlama: Recep Bilgiç, Hamza Yıldız, Ercan Karabacak, Bilal Doğan, Osman Metin İpçioğlu, Özlem Karabudak Abuaf, Literatür Arama: Recep Bilgiç, Hamza Yıldız, Yazan: Recep Bilgiç, Hamza Yıldız, Hakem

Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ergun T: Psoriasisin etiyopatogenezi. Turkderm 2008;42:18-22.
2. Alper S, Akyol M, Atakan N, et al: Türkiye psoriasis tedavi klavuzu-2012. Turkderm 2012;46:1-36.
3. Bilgili ME, Yıldız H, Sarıcı G: Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. J Dermatol Case Rep 2013;4:108-12.
4. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis 2007;190:1-9.
5. Vanizor KB, Orem A, Cimsit G, Yandi YE, Calapoğlu M: Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. Clin Chim Acta 2003;328:71-82.
6. Böger RH, Ron ES: L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. Altern Med Rev 2005;10:14-23.
7. Usta M, Yurdakul S, Aral H, et al: Vascular endothelial function assessed by a noninvasive ultrasound method and serum asymmetric dimethylarginine concentrations in mild-to-moderate plaque-type psoriatic patients. Clin Biochem 2011;44:1080-4.
8. Lotti T, Hercogova J, Prignano F: The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities. Dermatol Ther 2010;23:119-22.
9. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD: Psoriasis and osteoporosis: a sex specific association? J Invest Dermatol 2009;129:1643-9.
10. Henseler T, Christophers E: Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995;32:982-6.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007;445:866-73.
12. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685-95.
13. Kaye JA, Li L, Jick SS: Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2008;159:895-902.
14. Gisondi P, Girolomoni G: Psoriasis and atherothrombotic diseases: Disease-specific and non-disease specific risk factors. Semin Thromb Hemost 2009;35:313-24.
15. Stern RS: Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. J Invest Dermatol 2010;130:917-9.
16. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006;296:1735-41.
17. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD, Armsstrong DJ: More than skin deep: atherosclerosis as systemic manifestation of psoriasis. Br J Dermatol 2009;161:1-7.
18. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M: Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. Int J Med Sci 2010;7:284-9.
19. Hansson GK, Libby P: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol 2006;6:508-19.
20. Sebat R, Philipp S, Höflich C, et al: Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol 2007;16:779-98.
21. Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Tromb Vasc Biol 2000;20:2032-7.
22. Tran CT, Leiper JM, Wallace P: The DDAH-ADMA-NOS pathway. Atheroscler Suppl 2003;4:33-40.
23. Altınova AE, Arslan M: Endokrin hastalıklarda asimetrik dimetil arjinin (ADMA). Marmara Medical Journal 2009;22:80-4.
24. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG: Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. Clin Sci (Lond) 2001;100:161-7.
25. 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;191:206-10.

26. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA: Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol 2007;143:1559-65.
27. 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;53:1574-9.
28. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M: Psoriasis and the metabolic syndrome. Dermatol Ther 2010;23:137-43.
29. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J: Association between psoriasis and the metabolic syndrome. Dermatology 2008;216:152-5.
30. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM: The lipid profile in psoriasis: a controlled study. J Eur Acad Dermatol Venerol 2007;21:1330-2.
31. Lentz SR: Mechanisms of homocystein-induced atherothrombosis. J Thromb Haemost 2005;3:1646-54.
32. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinto PG, Girolomoni G: Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2006;155:1165-9.
33. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y: Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. Acta Derm Venereol 2008;88:337-40.