



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN
(ADMA) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ZEHRA ARSLANYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2012



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN
(ADMA) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ZEHRA ARSLANYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

“Danışman: Yrd. Doç. Dr. HAKAN TURAN”

DÜZCE-2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Kavak ve Doç. Dr. Cihangir Aliğaoğlu'na ve tezimin hazırlanmasında da katkılarını esirgemeyen tez yöneticim Yrd. Doç. Dr. Hakan Turan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve benden yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Hülya Albayrak, Dr. Serdar Cenk Güvenç, Dr. Mehmet Emin Yanık, Dr. Oğuz Küçükçakır, Dr. Ersoy Acer ve Dr. Esmâ Uslu'ya çalışma arkadaşlığından öte dostlukları için de çok teşekkür ederim. Çalışmamın laboratuvar aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Dr. Taner Uçgun'a ve istatistiksel değerlendirmedeki kıymetli katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan Özhan ve Yrd. Doç. Dr. Melih Engin Erkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında çalışma stresimi yansıttığım en zor anlarda beni anlayışla karşılayan sevgili eşime, tüm hayatım boyunca sevgiyle her daim yanımda olan canım annem, babam ve kardeşlerime, çok teşekkür ederim.

Dr. Zehra Arslanyılmaz

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfalar</u> |
|---|-----------------|
| Önsöz | i |
| Özet | iii |
| Abstract | iv |
| Simgeler ve Kısaltmalar | v |
| 1. Giriş ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 3 |
| 2.1. Tarihçe | 3 |
| 2.2. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.3. Etyopatogenez | 3 |
| 2.3.1. Genetik | 3 |
| 2.3.2. Tetikleyici ajanlar | 4 |
| 2.3.3. İmmünoloji | 5 |
| 2.4. Klinik | 6 |
| 2.4.1. Kronik plak tip psoriasis (psoriasis vulgaris) | 7 |
| 2.4.2. Guttat psoriasis | 7 |
| 2.4.3. Foliküler psoriasis | 7 |
| 2.4.4. Saçlı deri ve seboreik psoriasis | 7 |
| 2.4.5. Palmoplantar psoriasis | 7 |
| 2.4.6. İnvers psoriasis | 8 |
| 2.4.7. Napkin psoriasis | 8 |
| 2.4.8. Penil psoriasis | 8 |
| 2.4.9. Tırnak psoriasis | 8 |
| 2.4.10. Püstüler psoriasis | 8 |
| 2.4.11. Eritrodermik psoriasis | 8 |
| 2.4.12. Psoriatik artrit | 9 |
| 2.5. Histopatoloji | 9 |
| 2.6. Ayırıcı Tanı | 9 |
| 2.7. PASI | 10 |
| 2.8. Psoriasisle Eşlik Eden Hastalıklar | 10 |
| 2.9. Tedavi | 10 |
| 2.9.1. Topikal tedavi | 11 |
| 2.9.2. Ultraviyole ışığı tedavisi | 12 |
| 2.9.3. Sistemik tedavi | 12 |
| 2.9.4. Biyolojik ajanlar | 13 |
| 2.10. Asimetrik Dimetiltarjinin (ADMA) | 15 |
| 3. Gereç ve Yöntem | 17 |
| 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması | 17 |
| 3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması | 17 |
| 3.3. Laboratuvar İncelemeler | 17 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz | 18 |
| 4. Bulgular | 19 |
| 5. Tartışma | 22 |
| 6. Sonuçlar | 28 |
| 7. Kaynaklar | 29 |
| 8. Ekler | 38 |

ÖZET

Psoriasis Hastalarında Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) Düzeylerinin Araştırılması

Amaç: Psoriasis obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok komorbidite ile ilişkilendirilmektedir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) nitrik oksit sentezinin major inhibitörüdür. Son çalışmalarda serum ADMA ve inflamatuvar bir belirteç olan yüksek sensitif C Reaktif Protein (hsCRP) düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada psoriasis hastalarında ADMA ve hsCRP serum seviyelerini ölçerek psoriasis hastalarında endotelyal disfonksiyon olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 35 psoriasisli hasta ve 26 gönüllü kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri yapıldı ve biyokimyasal parametreler için açlık kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol gruplarının serum ADMA, hsCRP, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol düzeyleri ve VKİ kıyaslandı. Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) skoru ile ADMA düzeyleri ve hsCRP arasındaki ilişki kıyaslandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler ve tüm laboratuvar parametrelerinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Psoriasisli hastalarda PASI skoru ile ADMA seviyeleri, VKİ ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanmadı PASI skorları ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlılık ve orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,73$; $p<0,01$).

Sonuç: Hafif ve orta şiddetteki psoriasis kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olmamakla beraber, hsCRP seviyelerinin tedaviye yanıt ve hastalığın şiddetini belirlemede PASI'ye alternatif objektif bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: asimetrik dimetilarjinin, yüksek sensitif C reaktif protein, kardiyovasküler risk, komorbiditeler, psoriasis

ABSTRACT

Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels to Investigate in Patient with Psoriasis

Aim: Psoriasis is associated with multiple comorbidities such as obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular diseases. ADMA is a major inhibitor of nitric oxide synthase in humans. Recent reports have demonstrated that elevated hsCRP, is an inflammatory marker, and plasma ADMA levels are associated with endothelial dysfunction and increased atherogenesis. We aimed to determine by measuring the serum levels of ADMA and hsCRP in patients with psoriasis, whether endothelial dysfunction and psoriasis is an independent risk factor for cardiovascular disease.

Methods: Thirty five psoriatic patients and twenty six healthy control group were included into the study. Body mass index of all participants were measured and fasting blood samples were taken for the biochemical parameters. Serum levels of ADMA, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol, hsCRP and BMI were compared between patient and control subjects. The relationship between ADMA and hsCRP levels compared with PASI score.

Results: There was no statistically significant difference between psoriatic and control groups for the demographic characteristics, and all laboratory parameters levels. There was no significant relationship and correlation between PASI score and ADMA, BMI and laboratory parameters. Statistically significant and moderate correlation was found between PASI score and hsCRP ($r=0,73$; $p<0,01$).

Conclusion: Mild and moderate psoriasis is not independent risk factor for cardiovascular disease. However it is concluded that the levels of hsCRP can be used as an alternative marker to PASI for response to treatment and to determine the severity of the disease.

KEY WORDS: asymmetric dimethylarginine, high sensitive C reactive protein, comorbidities, cardiovascular disease, psoriasis

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin
ALT: alanin aminotransferaz
AST: aspartat aminotransferaz
cAMP: siklik adenozin monofosfat
cGMP: siklik guanozin monofosfat
CRP: C reaktif protein
CSID: kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar
DDAH: dimetilarjinin dimetilaminotransferaz
DH: dendritik hücreler
DM: diabetes mellitus
ELISA: enzyme linked immuno sorbent assey
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV: insan immun yetmezlik virus
HLA: insan lökosit antijeni
HPV: human papilloma virus
hsCRP: yüksek sensitif C reaktif protein
HT: hipertansiyon
ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü
IFN α : interferon α
IFN γ : interferon γ
IL: interlökin
KVH: kardiyovasküler hastalık
LDL: düşük dansiteli lipoprotein
LFA: Lökosit fonksiyonu ile ilişkili molekül
L-NMDA: monometil arjinin
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MI: myokard infarktüsü
NK: natural killer
NO : nitrik oksit

NOS: nitrik oksit sentaz
NSAİD: non steroid anti inflamatuvar ilaç
PASI: psoriasis alan siddet indeksi
PUVA: psoralen ultraviyole A
PRMT: protein metil arjinin metiltransferaz
SMDA: simetrik dimetilarjinin
TCR: T hücre reseptörüne
TG: trigliserid
Th: T yardımcı
TK: total kolesterol
TNF α : tümör nekroz faktör α
UVB: ultraviyole B
VKİ: vücut kitle indeksi
VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF: vasküler endotelyel büyüme faktörü
VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis tekrarlayıcı, inflamatuvar, sık görülen, etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış kronik seyirli bir deri hastalığıdır (1). Hastalığın T hücre aracılı multifaktöriyel, multigenik, immün aracılı bir hastalık olduğu düşünülmektedir (2). Son yıllarda psoriasisin immünolojik temeli anlaşıldıkça hastalığın deriye sınırlı olmadığı, çeşitli komorbiditelere sahip sistemik bir hastalık olduğu fikri ön plana çıkmıştır. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, obesite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır (3,4). Yapılan çalışmalarda sistemik ve kronik inflamasyonun aterosklerozun gelişiminde majör role sahip olduğu bildirilmiştir (5,6). Bahsedilen komorbiditeler, sistemik inflamasyon ve kullanılan sistemik tedaviler psoriasisde ateroskleroz gelişimine ek katkıda bulunan faktörlerdir (7,8). Şiddetli psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite artmıştır ve psoriasisin özellikle genç hastalarda myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu da bildirilmiştir (7,9).

Endotelial disfonksiyon erken dönem aterosklerozun bir özelliğidir. Nitrik oksit (NO) endotel bağımlı vazodilatasyon, damar duvarındaki düz kas proliferasyonu, lümendeki hücre-hücre etkileşimleri, platelet adezyon ve agregasyon inhibisyonu ve monosit adezyon inhibisyonu gibi düzenleyici fonksiyonlara sahip; vasküler dengenin sağlanmasında ve organ kan akımının idamesinde rol alan önemli bir moleküldür (10). Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin endotelial, nöronal ve makrofajlarda bulunan izoformları tarafından sentezlenir (11). Anjiyogenez stimülasyonu, süperoksit radikallerinin salınımının engellenmesi gibi vasküler sistem üzerindeki fonksiyonlarından dolayı NO'ye "endojen anti-aterojenik molekül" adı verilmiştir. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) böylesine önemli fonksiyonlara sahip NO molekülünün sentezini selektif olarak inhibe etmektedir. NO gibi, kardiyovasküler sistem üzerine birçok düzenleyici etkisi bulunan bir molekülün sentezini inhibe ederek endotelial disfonksiyona yol açması nedeni ile ADMA düzeyleri günümüzde subklinik aterosklerozu ve kardiyovasküler riski belirlemede yeni bir biyomarkır kabul edilmektedir.

hsCRP ölçümleri daha önce ki geleneksel CRP ölçümleriyle saptanamayan düşük düzeyli CRP'nin analizine olanak sağlar. CRP inflamasyonun tipik bir markıdır. Hem sağlıklı kişilerde inme, miyokard infarktüsü, periferel arter hastalıkları, ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olayları öngörmeye hem de akut koroner sendromdan sonra prognozu belirlemede kullanılabilir (12-16). CRP'nin aterogeneze ön ayak olduğu bilinmektedir. CRP monositlerde doku faktör ekspresyonunu başlatıp, insan endotelial hücrelerinde adezyon moleküllerini ve kemokinleri indüklemektedir (17-21). Aynı zamanda endotelial NOS biyoaktivitesini ve sentezini azaltarak ADMA gibi endotelial disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir (22).

Biz bu çalışmada aşık bir kardiyovasküler risk taşımayan, yaş, cins ve metabolik parametreleri kontrol grubuyla aynı olan plak tip psoriasis hastalarında ADMA ve hsCRP serum seviyelerini ölçerek psoriasis hastalarında endotelial disfonksiyon olup olmadığını ve psoriasisin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Psoriasis hakkında ilk bilgiler antik çağlara dayanmaktadır. Hipokrat (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25- M.S. 45) tarafından ilk tanımlamalar yapılmıştır. Hipokrat hastalığa benzer durumlar için, 'psora' ve 'lepra' terimini kullanmıştır. Celsus, psoriasisin kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Robert Willian (1798) ise hastalığı lepradan farklı ve özel bir durum olduğunu belirtmiştir. Hastalığı "psoriasis" terimiyle ilk kez tarifleyen isim ise Ferdinand von Hebra (1841) olmuştur (2,23).

2.2. Epidemiyoloji

Psoriasis dünyada sık görülen, popülasyonun %1-3'ünü etkileyen bir hastalıktır. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların ise % 6-8'ini oluşturmaktadır (24). Irksal, coğrafik, çevresel faktörlere göre görülme sıklığı değişiklik göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde ve beyaz ırkta daha sık görülen bu hastalık yerli Amerikalılarda nadir görülmektedir (25). Ülkemizde prevalans %1.3'dür (26).

Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Doğumdan itibaren her yaşta görülebilir. Hastalığın 15-20 ve 55-60 yaşları arasında belirgin pik yaptığı bilinmektedir. Bununla beraber aile öyküsü olanlarda ve kadınlarda daha erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir (24).

2.3. Etyopatogenez

2.3.1. Genetik

Psoriasis, oluşumunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı poligenik bir hastalıktır. İkizler üzerine yapılan çalışmalarda psoriasis görülme sıklığı belirgin derecede yüksektir. Monozigot ikizlerde %35-70 arası, dizigot ikizlerde %20 civarında konkordans oranları hastalığın genetik zemininin olabileceğine dair görüşü desteklemektedir. Ailede öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %2 civarında iken, her iki ebeveynde psoriasis olduğunda çocukta psoriasis olma ihtimali yaklaşık %41, tek ebeveynde öykü varsa yaklaşık %14 civarındadır (27). Yapılan genetik çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni olan PSORS-1 bulunmuştur. PSORS-1 lokusu psoriasis riskini en sık

belirleyen faktör olarak görülmektedir. Psoriasis ile yapılan sonraki çalışmalarla beraber dokuz farklı lokalizasyonda gen (PSORS 1-9) tespit edilmiştir (28). Çeşitli psoriasis populasyonlarında yapılan HLA antijenleri çalışmalarında HLA A2, HLA B13, HLA B17, HLA B39, HLA b57, HLA Cw6, HLA Cw7, HLA DR4, HLA DR7 yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Bunlardan HLA Cw6 'nın erken başlangıçlı (Tip1) psoriasis ile ilişkili olduğu ve guttat psoriasis hastaların %100'ünde pozitif olduğu bulunmuştur (29,30).

2.3.2. Tetikleyici ajanlar

Psoriasis patogeneğinde pek çok faktör tetikleyici rol oynayabilmektedir. Bu tetikleyici faktörler endojen veya ekzojen kaynaklı olabilir.

Travma psoriasis gelişiminde önemli bir tetikleyici faktördür. Psoriasisin tipik bir bulgusu olan Kobner fenomeni epiderminin zedelenmesine yol açan fiziksel bir travma sonucu lezyonsuz deri bölgesinde yeni lezyonların ortaya çıkması şeklinde tanımlanmaktadır. Mekanik travmalar, ultraviyole, yanık, cerrahi, intradermal ve subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırıkları, toksik ajanlara maruziyet, kronik iritan dermatitler, diğer ekzojen faktörler arasında yer alır (2).

Birtakım viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar da psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında en iyi bilineni üst solunum yolunun streptokoksik enfeksiyonlarıdır. Str. Pyogenes enfeksiyonları çocuklarda guttat psoriasisin gelişimi ile ve alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Mallessia türlerinin psoriasisde özellikle saçlı deri tutlumu ile ilişkilidir. İnsan immun yetmezlik virus (HIV) enfeksiyonu psoriasis tetikleyici bir faktör olup yapılan çalışmalarda HIV enfekte bireylerde, enfekte olmayan bireylere göre psoriasis görülme olasılığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir. Ancak psoriasisin CD4 T hücre aracılı bir hastalık olması, HIV enfeksiyonlarında ise CD8 T hücrelerinde artma ve CD4 T hücrelerinde azalma gözlenmesi nedeni ile çelişkili görünmektedir. Psoriasis deri örneklerinde %89-90 HPV DNA'ları gösterilmiştir (30).

Psoriasis alevlenmesine neden olduğu en sık bildirilen ilaçlar β bloker, antimalaryaller, lityum, ACE inhibitörleridir. Bunların dışında NSAİD, terbinafin, yeni biyolojik ajanlardan IFN γ , GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimülatör) de tetikleyici ajanlar arasındadır. Sistemik kortikosteroid tedavisinin birden kesilmesinin psoriasis tetikleyebildiği de bilinmektedir (2,24,31).

Alkol ve sigaranın psoriasisin alevlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Stres psoriasisli hastalarda hastalığı başlatabildiği gibi alevlendirici bir faktörde olabilmektedir (30).

Psoriasis etyopatogenezinde oksidan, antioksidan sistemdeki bozuklukların rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda psoriasis hastalarında aterojenik lipid düzeylerinin ve serum katalaz, malondialdehit düzeylerinin arttığı, superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Oksidan maddelerin konsantrasyonunun artışı ve antioksidan konsantrasyonlarındaki azalma lipid peroksidasyonuna işaret eden oksidatif stres ile sonuçlanır. Bu olaylar devam eden zincirleme reaksiyonlarla hücre hasarına uzanabilir. Fosfolipaz A2 aktivasyonu, araşidonat tarafından mediyatörlerin salınımı, adenilat siklazın deaktivasyonu ve cGMP'nin aktivasyonu, cAMP/ cGMP oranında azalma ve sonuçta epidermal proliferasyondan sorumlu olabilir. Malondialdehit ve NO seviyelerinin psoriasis şiddeti ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (32,33).

2.3.3. İmmünoloji

Psoriasis lezyonlarının histopatolojik karakteristik özellikleri arasında keratinosit diferansiyasyon değişiklikleri, epidermal hiperplazi, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemeler görülmektedir. Son görüşler dermiste meydana gelen olayın inflamasyona sekonder olduğu yönündedir (30). Dendritik hücreler (DH), T hücreleri, keratinositler, nötrofiller, monosit ve makrofajlar, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediyatörler, nöropeptitler gibi hem doğal hem adaptif immünite mekanizmalarının aracılığı ile karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriasis patogenezinde rol almaktadır (34).

Herhangi bir tetikleyici ajana ve antijene maruziyet sonrası derinin antijen sunan hücreleri öncelikle antijeni tutar ve hücre içine alır. DH tarafından işlenerek peptit haline getirilen bu parçalar MHC-peptit kompleksi şeklinde hücre yüzeyine geçer. Olgunlaşan DH bölgesel lenf noduna doğru göç eder. Buarada T hücrelerinin yüzeyindeki TCR (t cell receptor) ile MHC-peptit bağlanır. Bununla beraber DH yüzeyindeki CD80, CD86 gibi uyarı molekülleri T hücre yüzeyindeki CD 152, CD28 molekülleri ile etkileşime girer. IL-12, IL-22 gibi sitokinler aracılığı ile DH yüzeyindeki ICAM-1, LFA-3, T lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ve CD2'ye bağlanır.

Bu olayların sonunda sinaps stabilizasyonu gerçekleşir. T hücrelerinin apoptozla yok olması engellenir ve aktivasyon başlar. Psoriasis hastalarında beliren T lenfositler plazmositik dendritik hücrelerce salınan IFN γ ve miyeloid dendritik hücrelerce salınan IL-12 ile Th1 yönünde polarize olur. Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20, IL-22 keratinosit proliferasyonunu uyaran en temel faktördür (35).

Aktive T lenfositler tarafından salınan Tip1 sitokinler olan IL-1, 6, 8, 12, TNF α , IFN γ ve IL-17, 18, 20, 23 düzeyleri psoriasis hastalarında yüksektir (30). IL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. IL-8 nötrofil kemotaksisini, keratinosit proliferasyonunu, anjiogenezi uyarır. IL-12 T lenfositlerin ve NK hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Bu hücrelerden TNF α , IFN γ salınımını uyarır. IL-17 keratinositlerin IL-6-, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını, dendritik hücrelerin maturasyonunu sağlar. IFN γ tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu, çok sayıda sitokin salınımını sağlar. IL-23'ün etkisi ile dokudaki T hücreleri IL-17 salgılar. IL-17 üreten Th17 hücreleri diğer hücre gruplarından IL-1, 6, 8, TNF α , GM-CSF salgılanmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda erken dönem psoriasis lezyonlarında gözlenebilen nötrofiller dokuya göçer (34,36).

Keratinositler TNF α , IL-1 α , IL-6 gibi çok sayıda sitokin üreterek deride inflamatuvar sürece katılır. TNF α psoriatik deride inflamasyonu, anjiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Normal 26-28 gün olan epidermal yenilenme süreci psoriasis hastalarında 7-8 kat kısalmıştır (24).

2.4. Klinik

Psoriasisin tipik lezyonları, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş sedefi-beyaz skuamlarla karakterizedir. Erken lezyonlar genellikle kuru, parlak skuamlarla kaplı eritemli makülopapüller şeklinde başlar. Hastalık genellikle asemptomatiktir. Bununla beraber değişik şiddetlerde kaşıntı görülebilir (24). Mukozal tutulum çok seyrek görülmekte olup püstüler ve akut eritrodermik formda coğrafik fissürlü dil şeklindedir(37).

Psoriasis lezyonları merkezden perifere doğru genişleyerek birleşirler. Şekil ve büyüklüklerine göre punktata, guttata, numuler, anüler, üniversal, rupoid, jeografik ve plak gibi isimler alırlar. Skuamlar tabakalar halinde ayrışma gösterir. Bu lameller halinde dökülme mum lekesi fenomeni olarak bilinir. Mekanik olarak kaldırıldığında Auspitz belirtisi olarak bilinen noktasal kanama odakları görülür. Lezyonsuz deride

travma sonrası yeni lezyon gelişmesi ise Koebner fenomeni olarak bilinir. Koebner fenomeni hastalığın aktivasyonu hakkında yol göstericidir ve psoriasis hastalarının %20'sinde görülür. Lezyonlar ekstremitelerin ekstansör yüzleri, saçlı deri, tırnak, umbilikal bölge ve sakrumda yerleşme eğilimindedir (38).

Psoriasisde lezyonların morfolojilerine veya yerleşim yerlerine göre farklı klinik tiplerden söz edilmektedir.

1.4.1. Kronik plak tip psoriasis (psoriasis vulgaris)

Psoriasisin en sık görülen ve tipik klinik görüntüsünü veren formudur. Tüm psoriasis hastalarının %80-90'ı psoriasis vulgaristir (38-40). Tipik lezyonlar simetrik olarak diz, dirsek, gövde, sakral bölge ve saçlı deride yerleşir. Skuamlar eritemli plağın üzerini tam olarak örter yada ortada yerleşerek çevresinde eritemli bir halka bırakır. Kazındığında lameller halka şeklinde skuamların döküldüğü gözlenir. Genellikle tedaviye dirençli kronik bir seyir gösterir(24).

1.4.2. Guttat psoriasis

Psoriasisin özellikle çocuk ve genç erişkinlerde rastalanan bir formudur. Genellikle faringeal streptokoksik enfeksiyondan sonra 1 cm'ye kadar damla benzeri görüntü ile karakterize, ani gelişen papüloskuamöz lezyonlarla karakterizedir. Daha çok ekstremit proksimalleri ve üst gövdede yerleşim gösterir. Genellikle hafif seyirli olup tedavilere hızlı yanıt verir (2,40).

1.4.3. Foliküler psoriasis

Kıl folikülleri üzerinde yerleşim gösteren noktasal büyüklükteki lezyonlardır. Genellikle gövde üzerinde yerleşim gösterir (31).

1.4.4. Saçlı deri ve seboreik psoriasis

Yüz, meme altı, saçlı deri, retroaurikular bölge, akilla ve fleksural bölgeler gibi seboreik alanlarda görülen lezyonlarda kullanılan terimdir. Saçlı deri sık tutulan alanlardan biridir. Nemli ve eritematöz lezyonlar üzerindeki skuamlar kuru ve parlak görüntüden çok, sarı, yağlı, yumuşak ve yapışkandır. Bu tarz durumlar için sebopsoriasis terimi de kullanılmaktadır (2,31).

1.4.5. Palmoplantar psoriasis

El içi ve ayak tabanlarında simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli, skuamlı lezyonlarla karakterizedir. Eritem canlı olmayıp, skuamlar hiperkeratozik

karaterdedir. Ağrılı fissürlerle seyrettiği durumlarda el hareketlerini kısıtlayabilir (24).

1.4.6. İnvers psoriasis

Aksilla, inguinal bölge, meme altı, gluteal kıvrım, parmak araları gibi psoriasisin kıvrım bölgelerine yerleşen tipidir. Fleksural veya intertrijnoz psoriasis olarak da adlandırılır. Lezyonlar keskin sınırlı, canlı bir eriteme sahip olup simetrik yerleşim gösterir (24).

1.4.7. Napkin psoriasis

Tipik olarak 2-8 aylık bebeklerde bez bölgesinde görülen psoriasis lezyonlarını tanımlamak için kullanılır (31).

2.4.8. Penil psoriasis

Glans peniste keskin sınırlı, eritemli, hafif skuamlı lezyonlar şeklindedir (2).

2.4.9. Tırnak psoriasis

Hastalarda tırnak tutulumu değişik oranlarda bildirilmiş olup %10-50 arasında değişmektedir (24). El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık tutulur. Hastaların %5' inden daha azında hiçbir deri bulgusu olmaksızın tırnak tutulumu olabilir (41). Sıklıkla yüksük tırnak (pitting), sarı-kırmızı yağlı lekeler, onikolizis, subungal hiperkeratoz, yüzey bozuklukları ve splinter hemoraji şeklinde değişiklikler görülür. Püstüler psoriasisde oluşan püstüller nedeniyle tırnak plağı kaybı ve matriksin harabiyeti sonucu anonişi oluşabilir (24,41).

2.4.10. Püstüler psoriasis

Psoriasisin steril püstüllerle seyreden formudur. Jeneralize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipte görülür. Lokalize püstüler psoriasis, palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua olmak üzere iki şekilde görülür. Jeneralize püstüler psoriasis yaygın eritemli zemin üzerinde püstüllerle karakterize sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden bir psoriasis formudur. Akut jeneralize püstüler psoriasis (Von Zumbusch), İmpetigo herpetiformis, Anüler püstüler psoriasis, infantil ve juvenil püstüler psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis'in lokalize formu olmak üzere 5 alt grupta incelenir (42).

2.4.11. Eritrodermik psoriasis

Vücudun %90'den fazlasının lezyonla kaplı olduğu jeneralize tutulumdur (2). Ani ve jeneralize bir eritem şeklinde başladığı gibi kronik lezyonların yavaş yavaş

ilerlemesiyle tüm vücuda yayılabilir. Psoriasis vulgarisli hastalarda enfeksiyonlar, yerel iritan uygulamalar, animalaryal ilaçlar, aşırı ultraviyole, hipokalsemi gibi tetikleyici faktörlerin etkisi ile veya tedaviye bağlı bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Eritem psöriasis vulgarisde olduğundan daha canlıdır. Skuamlar ise fazla belirgin olmayabilir. Aarda sağlam deri alanları gözlenir. Hastanın genel durumu kötüdür. Yüksek ateş, sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları, adenopati, sedim artışı, hipoalbuminemi, lökositoz gibi klinik ve labaratuvar bulgular eşlik eder. Tedaviye dirençli, mortalite riskinin olduğu ağır bir tablodur (2,24,40).

2.4.12. Psoriatik artrit

Genel popülasyonun %0.02-0.1'ini, psoriasis hastalarının ise %5-8'ini etkilemekte olan inflamatuvar bir artrittir (24). Asimetrik oligoartrit (en sık; %70), distal interfalangeal eklem, simetrik poliartrit, artrit mutilans, spinal tutlum şeklinde ortaya çıkar. Hastalar HLA-B27 ilişkili spondiloartropatiler grubunda sınıflanır (2).

2.5. Histopatoloji

Akantoz en belirgin özelliğdir. Hiperkeratozun eşlik ettiği parakeratoz vardır. Stratum korneum tabakasında piknotik nükleuslu nötrofillerden oluşan epidermal mikroapse formasyonu (Munro mikroapseleri) yer alır. Epidermis içinde nekrotik keratinositlerin sitoplazmik membranlarından oluşan süngerimsi boşluklar içindeki nötrofiller Kogoj'un spongiform mikropüstüllerini oluşturur. Granüler tabaka incelmıştır ya da kaybolmuştur. Bazal tabakada hidropik dejenerasyon vardır. Epidermal rete çıkıntıları inceliyor uzayarak yer yer birbiri ile birleşir. Dermis inceliyor ve uzamış papillalar belirgindir. Papiller stroma ödemlidir (papillamatoz). Üst dermisteki kapillerler dilatasyon izlenir (2,43).

2.6. Ayırıcı Tanı

Kronik plak tip psoriasis tinea corporis, mikozis fungoides, liken simpleks kronikus, numuler ekzema, pitriazis rubra pilaris ile, guttat psoriasis pityriasis likenoides kronikus, pitriazis rozea, liken planus, sekonder sfiliz ile, palmoplantar tutulumda tinea pedis, tinea manum, id reaksiyonu, püstüler bakterid, kronik ekzema, edinsel keratodermalar, liken planus ile karışabilir. İnvers psoriasisde ayırıcı tanıda intertrigo, seboreik dermatit, Hailey Hailey hastalığı, eritrazma düşünülmelidir.

Eritrodermi yapan diğer hastalıklardan ayırt etmek zor olabilmektedir. Saçlı deri tutulumunda seboreik dermatit ile karışabilir. Tırnak tutulumu en sık onikomikoz ile karışmak ile beraber, kronik ekzema, alopesi areata, Darier hastalığı, liken planus, travmatik distrofiler, pakionişi konjenita da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (2,24,43).

2.7. PASI

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skora sistemi psoriasis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. PASI, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. Vücut tutulum yüzdeleri için verilecek değer psoriasis 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), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir (44).

PASI hesaplanırken şu formül kullanılır:

$0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times \text{başın tutulum yüzdesi} + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times \text{üst ekstremitenin tutulum yüzdesi} + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times \text{gövdenin tutulum yüzdesi} + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times \text{alt ekstremitenin tutulum yüzdesi}$.

2.8. Psoriasisle Eşlik Eden Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda kronik inflamasyonun neden olduğu metabolik ve vasküler bozukluklar sonucunda psoriatik artrit, Crohn hastalığı, malignansi, püstüler hastalıklar, metabolik sendrom, akciğer hastalıkları, sigara içimi, obezite, alkol, depresyon gibi komorbiditelerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriasisli hastalarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet, koroner arter kalsifikasyonu riskinin arttığı gösterilmiştir (45,46,47).

2.9. Tedavi

Psoriasis kronik seyirli ve genellikle yaşam boyu süren bir hastalık olmasının yanı sıra kesin bir tedavisinin olmaması nedeniyle tedavinin ana hedefi hastanın yaşam kalitesini en iyi seviyede tutmaya çalışmaktır. Bunun için psoriasis tedavisinde günümüze değin pek çok tedavi yöntemleri denenmiştir. Psoriasis tedavisinde kullanılan yöntemler, topikal tedavi, fototerapi ve sistemik tedavi olmak

üzere üç temel gruba ayrılır. Bu yöntemler monoterapi, kombinasyon ve rotasyon terapisi şeklinde uygulanabilir. Tedavinin şeklini belirlemede en önemli kriterlerden biri hastalığın şiddetidir. Bunun yanında hastanın genel durumu, hastalığın süresi, daha önceki tedaviler, eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı, fayda/risk oranı, psikososyal durumu, tedavinin maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta ve hekim uyumu tedaviden iyi sonuç almada en önemli etkenlerden biridir (48).

2.9.1. Topikal tedaviler

Kortikosteroidler psoriasis tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immunsupresif etki gösterirler (1,49). Lezyonların kalınlık ve lokalizasyonuna göre krem, merhem, losyon, solüsyon formlarında olabilirler. Psoriasis tedavisinde genellikle güçlü kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak bunlar kısa sürede kesilmeli veya gücü daha düşük olanlara geçilmeli, kademeli olarak ilaç kesilmelidir. Sürekli kullanımlarda hastada taşıflaksi görülebilir. Deride atrofi, telenjiyektazi, stria, miliyarya, steroid aknesi, sekonder enfeksiyonlar, hipertrikoz gibi lokal yan etkiler yaparlar. Daha nadir olarak özellikle çocuklarda geniş alanlara kullanımda hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma şeklinde sistemik yan etkiler görülebilir (49,50).

Keratolitiklerde temel prensip psoriasis lezyonlarında topikal ajanların penetrasyonu artırmak için keratolitik ajalar kullanılmasıdır. Bu amaçla en iyi bilinen ajan salisilik asittir. %3-10 arasında değişen konsantrasyonlarında kullanılır. Bunun yanında bilinen diğer bir ajan ise üredir. Topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımında bu ajanların penetrasyonu artırdığı gözlenmiştir (2,48,50).

Antralin antimitotik etkisi ile psoriasis tedavisinde etkili ancak kullanımı zor bir topikal ajandır. Tedavi sonrasında kahverengi boyama ve irritasyona neden olduğu için fazla tercih edilmez (49-51).

Katran antiproliferatif ve anti inflamatuvar etkileri vardır. Kalın skuamlı lezyonlarda %5-10 konsantrasyonlarında kullanılır. Hoş olmayan kokusu ve leke yapma özelliği nedeniyle günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır (48,50).

Vitamin D analogları (kalsipotriol) epidermal proliferasyonu inhibe eder, kornifikasyonu uyarır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Topikal steroidler ile kullanımı etkinlikte artma, yan etkilerde ise azalma sağlamaktadır. En sık görülen

yan etkilerinden biri iritasyondur. Haftada 100 gramın üzerinde kullanılmamalıdır. Hiperkalsemi ve renal yetmezlik durumlarında dikkatle kullanılmalıdır (48-50).

Tazaroten üçüncü jenerasyon, reseptör selektif bir retinoiddir. Hafif şiddetli psoriasis lezyonlarında genellikle topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılır (31).

Topikal kalsinörin inhibitörleri kalsinörini inhibe ederek aktif T hücrelerindeki sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu ve IL-2, 3, 4, 5, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder. Psoriasisde lezyonların kalınlığı nedeniyle penetrasyonu zayıftır. Deride atrofiye yol açmaz (2,48,49).

2.9.2. Ultraviyole ışığı

Psoriasis tedavisinde dar bant UVB veya PUVA kullanılmaktadır. Topikal tedavilere yanıtız hastalarda ilk seçeneklerdendir. 311nm civarındaki dar bant UVB ışığı haftada 3-5 kez uygulanarak ortalama 20-25 seansta belirgin düzelme izlenir. PUVA dalga boyu 320-400 nm arasındaki UVA ışınlarının fotosensitizer bir madde olan psoralen ile birlikte uygulandığı bir tedavi yöntemidir. Psoralen UVA uygulamasından 1-3 saat önce alınır ve haftada 3 kez uygulanır. Hastalarda ortalama 20-30 seansta düzelme gözlenir. Gerek PUVA gerek dar bant UVB tedavisinin bilinen en önemli yan etkisi karsinogenezdır (48).

2.9.3. Sistemik tedavi

Asitretin püstüler psoriasis başta olmak üzere tüm psoriasis formlarında etkili bir tedavi yöntemidir. 0.3-0.5 mg dozda başlanır ve klinik duruma göre dozu artırılır. Tedavi sırasında en önemli yan etki teratojenitedir. Deri ve mukozalarda kuruluk, keilit, konjonktivit, saç dökülmesi ve tırnak bozuklukları sık görülen yan etkiler arasındadır. Hastalar karaciğer toksisitesi, lipid ve böbrek fonksiyon değerleri açısından iyi takip edilmelidir (2,24,38).

Bir folat antagonisti olan metotreksat DNA sentezini inhibe eder. Aktive T lenfositlerde apoptozu indükleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Kullanım endikasyonları arasında başlıca orta ve şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit sayılabilir. 5-15 mg/hf başlangıç dozu gerektiğinde hasta tolere edebilirse 15-25 mg/hf şeklinde yükseltilebilir. Kullanım sırasında en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve iştahsızlıktır. Ülseratif stomatit, kemik iliği baskılaması, akciğer fibrozisi, lenfoma, böbrek fonksiyon bozuklukları ve hepatotoksisite iyi bilinen diğer yan etkileridir. Metoteraksatın toplam alımı 1.5

gramı geçtiği takdirde karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Tüm hastalarda tedaviye başlarken tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, kreatinin, akciğer grafisi, tam idrar tetkikleri yapılmalı ve belli aralıklarla kontrol edilmelidir (38,52).

Siklosporin inflamatuvar etkisini T hücre aktivasyonu ve sitokinlerin üretimini engelleyerek gösterir. Psoriasis tedavisinde hızlı iyileşme göstermesine rağmen kesilmesi ile kısa sürede nüks izlenmektedir. Siklosporinin psoriasis tedavisinde kullanım dozu 2.5-5 mg/kg/gün şeklindedir. Siklosporin kullanımında gözlenen en önemli yan etki nefrotoksistedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, malignite ve karaciğer fonksiyon bozuklukları izlenebilir. Diğer bilinen yan etkileri bulantı, kusma, diyare, kas ve eklem ağrıları, hipertrikoz dışı hipertrofidir. Malignite öyküsü olanlarda, radyoterapi ve PUVA tedavisi alanlarda kullanılmamalıdır (2,38,52).

Fumarik asit esterleri aktive T hücrelerinde apoptozu aktive ederek ve sitokin üretimini engelleyerek gösterir. Lökositopeni, lenfopeni, eozinofili, gastrointestinal şikayetler, flashing sık görülen yan etkilerdir. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkikleri ile takip edilmelidir (2,38).

2.9.4. Biyolojik ajanlar

Psoriasis tedavisinde topikal ve konvansiyonel tedavilere yanıtızlık durumunda veya bu ajanların çeşitli nedenlerle kullanılmadığı hastalarda biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar etkilerini psoriasisin patogenezinde rol oynayan aktive T hücrelerin inhibisyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek gösterir. Hayvan dokusu veya rekombinan DNA teknikleri ile üretilen biyolojikler monoklonal antikolar, füzyon proteinleri ve rekombinant sitokinler şeklinde elde edilirler (2,48,53).

Biyolojik ajanlar psoriasis patogenezinin değişik basamaklarında etkilidirler. Bunlarda efalizumab ve alefasept T hücre inhibitörleri, adalimumab, etanersept ve infliksimab TNF α inhibitörleri, ustekimumab ise IL12-23 yolu inhibitörleri olarak etki gösterirler. Bu ajanlarda efalizumab kullanımı tüm dünyada askıya alınmıştır (2,53).

İnfliksimab sabit bölgesi insan, değişken bölgesi fare kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikordur. Çözünür ve membrana bağlı TNF α 'ya bağlanarak stabil kompleksler oluşturur. TNF α 'nın hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması engellenir. Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır. 0,2,6. haftalarda ve takip eden her 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda infüzyon şeklinde uygulanır (52,54).

Etanersept TNF α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subuniti ve ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır. İlk 12 hafta haftada 2 kez 50 mg subkutan, daha sonra 50 mg/hf şeklinde subkutan uygulanır (52,54).

Adalimumab tam insan anti TNF α monoklonal antikoru olup hem çözünür hem transmembran TNF α 'yı baskılar. Orta ve şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. İlk haftada 80 mg, birinci haftada 40 mg olmak üzere iki haftada bir 40 mg dozunda subkutan uygulanır (54).

Alafasept lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 3'ün (LFA-3) dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesini içeren füzyon proteindir. LFA3 ve CD2 arasındaki etkileşimi önleyerek etki gösterir. uygulanımı 15 mg/hf intramuskuler şeklinde (55,56) .

Ustekimumab IL12-23'ün p40 sununitini hedef alan ve üzerinde klinik çalışmaların devam ettiği bir monoklonal antikordur (57).

2.10. Asimetrik Dimetilarjinin

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunan, arginine benzeyen bir aminoasittir (58). İlk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metilenmiş argininler olarak tanımlanan ADMA, 1992 yılında Vallance ve arkadaşları da insan plazma ve idrarında endotelial nitrik oksid sentaz'ın endojen inhibitörü olarak tanımlanmıştır (59). Nitrik oksit (NO) endotel bağımlı vazodilatasyon yanı sıra aynı zamanda damar duvarındaki düz kas proliferasyonu, lümendeki hücre-hücre etkileşimleri, platelet adezyon ve agregasyon inhibisyonu ve monosit adezyon inhibisyonu gibi düzenleyici fonksiyonları da olan; vasküler dengenin sağlanmasında ve organ kan akımının idamesinde rol alan önemli bir moleküldür (10). Anjiogenez stimülasyonu, süperoksit radikallerinin salınımının engellenmesi gibi vasküler sistem üzerindeki fonksiyonlarından dolayı NO'e "endojen anti-aterojenik molekül" adı verilmiştir. ADMA, böylesine önemli fonksiyonlara sahip anti-aterojenik NO molekülünün sentezini selektif olarak inhibe etmektedir (60).

Adma bir metil arjinin türevidir. Metil arjininler asimetrik dimetilarjinin (ADMA), simetrik dimetilarjinin (SMDA), monometilarjinin (L-NMMA) olarak üç şekilde bulunur. Bunlardan sadece ADMA ve L-NMMA NOS inhibitörüdür. İnsan plazmasında ADMA düzeyi L-NMMA'dan 10 kat fazladır. ADMA, arjinin ADMA, arginin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşur. Bu metilasyonu protein arginin metil transferaz (PRMT) enzimi katalizler. Metil argininler (ADMA, SDMA ve L-NMMA), katyonik aminoasit taşıyıcısı olarak bilinen y⁺ taşıyıcı sistemi ile taşınmaktadırlar. Metilargininler, hücre içine transport için birbirleriyle ve arginin ile yarışır. Transport sistemi, metilargininleri hücre içinde düzeyleri dolaşımdaki düzeylerinden daha fazla olacak şekilde endotel hücreleri içinde yoğunlaştırır (61).

ADMA katabolizmasında üç önemli yol mevcuttur. ADMA'nın % 90'dan büyük kısmı dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrulin ve dimetilaminlere yıkılır. Yaklaşık %5 kadarı değişmeden böbreklerden atılır. % 5'den azı dimetilarginin piruvat aminotransferaz enzimi tarafından α -ketoasidlere dönüştürülür. Yıkımının düzenlenmesinde DDAH merkezi rol oynar. DDAH,

böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarında eksprese olmaktadır. DDAH, ADMA için spesifiktir, SDMA'ı etkilemez (61,62).

ADMA ile beraberinde L-Arjinin, SDMA ve L-NMMA çeşitli yöntemler ile ölçülebilmektedir. ADMA ölçümü yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (10), floresansla indüklenmiş kapiller elektroforez- laser (60), likit kromatografi-kütle spektrometrisi (61), gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (62) ve ELISA yöntemleri ile yapılabilmektedir. Sağlıklı bireylerde plazma ADMA düzeyleri 0.2-1.2 mmol/L arasındadır (63).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması

Ağustos 2011- Mayıs 2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak tanı almış plak tip psoriasisli 35 hasta ve 26 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alındı. Tüm katılımcılardan araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş imzalı onam formu alındı. Çalışmanın dışlama kriterleri psoriasise yönelik sistemik tedavi almış olma, son 3 ay içinde topikal tedavi almış olma, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olma olarak belirlendi. Tüm katılımcıların boy, kilo, VKİ ölçümleri yapıldı. VKİ; kilogram cinsinden kilonun, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle bulundu. Hasta grubunun PASI skorlaması aynı hekim tarafından yapıldı.

3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması

PASI, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin hesaplanması ile belirlendi. Vücut tutulum yüzdeleri için verilecek değer psoriasis 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 belirlendi. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlendi.

PASI hesaplanırken şu formül kullanıldı:

$0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times \text{başın tutulum yüzdesi} + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times \text{üst ekstremitenin tutulum yüzdesi} + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times \text{gövdenin tutulum yüzdesi} + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times \text{alt ekstremitenin tutulum yüzdesi}$.

3.3. Laboratuvar İncelemeler

Kan örnekleri 8 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde antekubital venden alındı. ADMA dışındaki örnekler aynı gün biyokimya laboratuvarında çalışıldı. ADMA için EDTA'lı tam kan tüpüne alınan kan örnekleri santrifüj edildi. Santrifüje edilen örnekler -80 derecede saklandı ve toplu olarak çalışıldı. ADMA için alınan örnekler ticari kitin (Immunodiagnostik, Bensheim, Germany) üzerinde belirtildiği

şekilde çözdürülerek oda sıcaklığına getirildi. Bio-Tec Epoch cihazında (Winooski, USA) enzim bağılı immunsorbant ölçüm (ELİSA) metodu ile değerlendirildi.

hsCRP düzeyleri immuno-türbidimetrik yöntemle, açlık kan şekeri, TG, HDL, LDL, VLDL, TK, AST, ALT ölçümleri, biyokimya cihazı Roche-Hitachi Diagnostic Systems Cobas C501 (Mannheim; Germany, Tokyo; Japan) otoanalizatöründe yapıldı.

3.4. 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 16.0 istatistik yazılım paket programı kullanılmıştır. Normal dağılımı olan grupların karşılaştırılması Student T Testi ve Kİ-kare testleri kullanıldı. Dağılımı normal olmayan sayısal veriler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde numeric değişkenler Pearson, kategorik değişkenler Spearman analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel testler %95 güvenlik aralığında $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

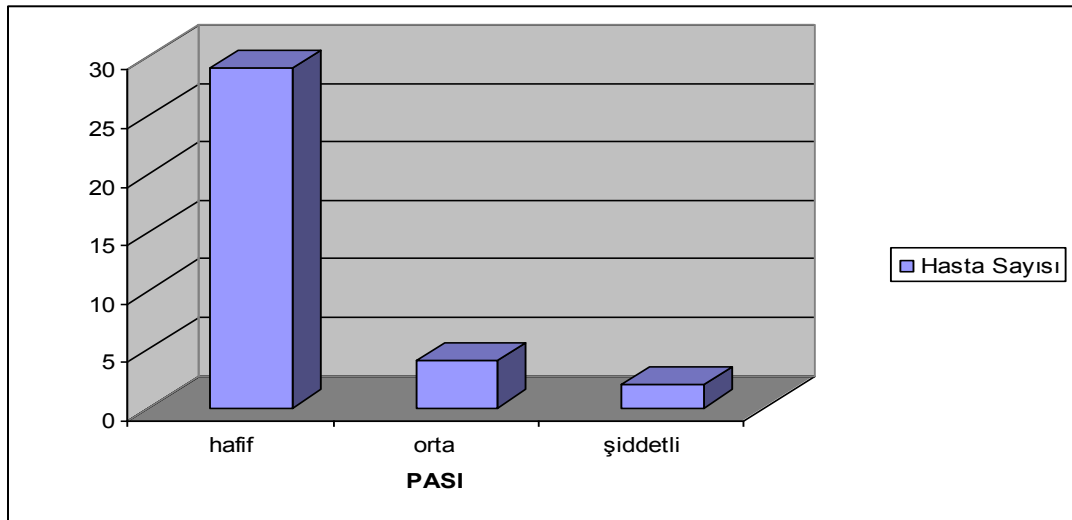
4. BULGULAR

Çalışmaya polikliniğimizde plak tip psoriasis tanısı konulan yaşları 20-53 arasında değişen (ort±sd; 34,8±9,8) 35 hasta (18 erkek, 17 kadın) ile yaşları 20-45 arasında değişen (ort±sd; 31,6±6,6) 26 sağlıklı gönüllü (11 erkek, 15 kadın) dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından normal dağılıyordu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Her iki grup arasında VKİ değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 1’ de özetlenmiştir.

Tablo.1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

| | Hasta | Kontrol | P |
|-----------------|--------------|----------------|----------|
| Sayı/% | 35/57,3 | 26/43,7 | - |
| Cinsiyet | 18E/17K | 11E/15K | $p>0,05$ |
| Yaş | 34,8±9,8 | 31,6±6,6 | $p>0,05$ |
| VKİ | 26,62±3,36 | 25,89±4,14 | $p>0,05$ |

PASI şiddeti 1-32,9 arasında değişmekteydi (ort±sd; 4,6±5,7). PASI şiddeti 8’in altında hafif, 8-12 arası orta, 12 değerinin üzerinde ise şiddetli olarak gruplandırıldığında hastaların 29’u hafif, 4’ü orta, 2’si ise şiddetli gruptaydı.



Şekil.1: PASI skor şiddeti ile hasta sayısı dağılım grafiği

Hasta grubunda ADMA değerleri $0.63\pm0,30$ $\mu\text{mol/L}$ (ort \pm sd) idi. Kontrol grubunun ise ADMA değerleri 0.68 ± 0.45 $\mu\text{mol/L}$ (ort \pm sd) olarak tesbit edildi. Gruplar arasında ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.58$).

hsCRP düzeyleri hasta grubunda $1,91\pm2,13$ mg/L (ort \pm sd) iken kontrol grubunda $1,40\pm1,51$ mg/L (ort \pm sd) idi. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,147$).

Tablo. 2: Hasta ve kontrol grubunun ADMA ve hsCRP düzeyleri

| | Hasta | Kontrol | P |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------|
| ADMA (ort\pmsd) | $0.63\pm0,30$ | 0.68 ± 0.45 | 0.58 |
| hsCRP (ort\pmsd) | $1,91\pm2,13$ | $1,40\pm1,51$ | 0,14 |

Grupların laboratuvar parametreleri incelendiğinde total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo.3: Çalışma gruplarının laboratuvar değerleri dağılımı

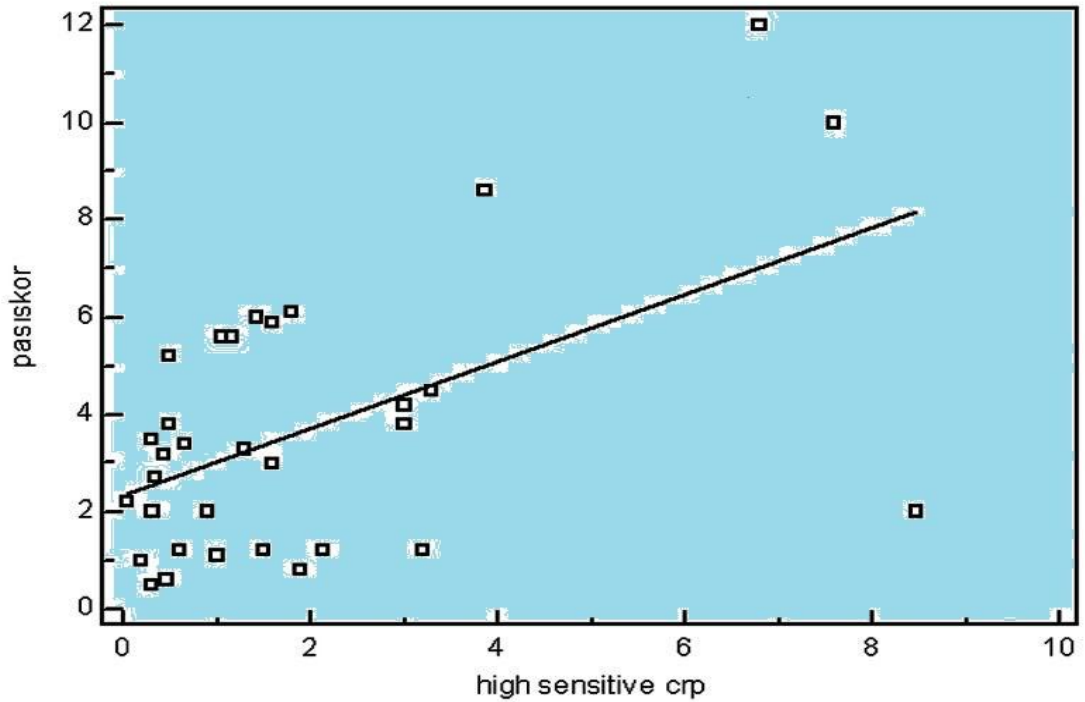
| | Hasta | Kontrol | P |
|------------|------------------|------------------|----------|
| HDL | 48.87 ± 12.38 | 51.73 ± 13.20 | 0.376 |
| LDL | 109.66 ± 42.42 | 100.40 ± 24.03 | 0.316 |
| TG | 136.45 ± 84.34 | 101.76 ± 55.34 | 0.069 |
| TK | 186.55 ± 46.69 | 167.30 ± 32.02 | 0.051 |

Hasta ve kontrol grubunda VKİ ile ADMA ve hsCRP düzeyleri arasında muhtemel bir ilişkiyi ortaya koymak için yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanmadı. Psoriasisli hastalarda PASI skoru ile ADMA seviyeleri, VKİ ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanmadı (Tablo.4).

Tablo.4: PASI skoru ile ADMA, VKİ ve laboratuvar değişkenleri arasındaki korelasyon testi

| Test değişkenleri | r | p |
|-------------------|-------------|-----------------|
| ADMA | 0.003 | 0.985 |
| HsCRP | 0.73 | <0.01 |
| VKİ | 0.072 | 0.737 |
| HDL | -0,115 | 0.481 |
| LDL | 0,173 | 0.287 |
| TH | -0,053 | 0.747 |
| TK | 0.100 | 0.528 |

PASI skorları ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlılık ve orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,73$; $p<0,01$). (Şekil.2)



Şekil.2: PASI skoru ve hsCRP arasındaki ilişkiyi gösterir regresyon eğrili serpmme grafiği ($r=0,73$; $p<0,01$)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada psoriasis hastalarında serum ADMA ve hsCRP düzeyleri araştırıldı. Temel bulgumuz ADMA ve hsCRP düzeylerinin psoriasisli hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık göstermemesiydi. PASI skoru ile ADMA, VKİ ve laboratuvar değişkenleri arasında anlamlılık ve korelasyon saptanmazken; PASI skorları ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlılık ve orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,73$; $p<0,01$).

Psoriasis genel popülasyonda %2-3 oranında görülmektedir (64). İmmün aracılı mekanizmalarla geliştiği için ‘İmmün Aracılı İnflamatuvar Hastalık’ olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biri kabul edilmektedir. Psoriasis bu grup hastalıklar içerisinde en sık görülenidir ve hastalık çeşitli komorbiditelere sahiptir (29). Psoriasisli hastalar psoriasisli olmayan hastalarla kıyaslandığı zaman diyabetin 2,48 kat; hipertansiyonun 3,27 kat; hiperlipideminin 2,09 kat; koroner kalp hastalığının 1,95 kat daha sık olduğu sonucuna varılmıştır (4). Yine kontrollü bir çalışmada obesite, diabet, hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentlerinin ve kardiyovasküler hastalıkların psoriasisli hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (65). Neimann ve arkadaşları da (7) kesitsel çalışmalarında psoriasisle multiple kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik ettiğini bildirmişlerdir.

Psoriasisle kardiyovasküler hastalıklara eğilimin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak psoriasisle TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin devamlı sekresyonundan kaynaklanan sistemik ve kronik inflamasyon (6); metabolik sendrom ve sigara içme alışkanlığının yüksek olması gibi komorbiditeler (66); sistemik tedavilerin aterojenik yan etkileri (67) gibi muhtemel mekanizmalar söz konusu olabilir.

Balcı ve ark (68) kardiyovasküler risk faktörlerinden arındırılmış psoriasis hastalarında brakial arterin akım bağımlı ve nitrogliserinin indüklediği dilatasyonu ile karotis arter intima media kalınlığını ölçtükleri çalışmalarında psoriasis hastalarında endotelial fonksiyonların bozulduğu ve karotis intima media kalınlığının arttığı görülmüştür. Psoriasisin kendisinin subklinik ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Ulusoy ve ark (69) çalışmalarında herhangi bir obstruktif vasküler hastalığı olmayan 28 psoriasis hastası ve 28 sağlıklı kontrolde brakial arterin endotel bağımlı ve endotel bağımsız

dilatasyonunu ölçmüşlerdir. Sonuç olarak psoriasis hastalarının %37'sinde endotelial disfonksiyon olduğunu saptamışlardır. Juanatey ve ark. (70) klinik olarak kardiyovasküler hastalık veya ateroskleroz risk faktörü taşımayan 59 psoriatik artritli hasta ve 59 kontrol grubunda subklinik evredeki mevcut bir aterosklerozu noninvazif olarak belirlemek için karotis arter intima media kalınlığını yüksek çözünürlüklü B-mod ultrason kullanımıyla ölçmüşlerdir. Sonuç olarak psoriatik artritli hastalarda subklinik makrovasküler ateroskleroz prevalansının geleneksel risk faktörü taşımayan hastalarda bile arttığını tespit etmişlerdir. Yine Juanatey ve ark. (71) kardiyovasküler hastalık ve risk faktörü taşımayan psoriatik artritli hastalarda endotelial disfonksiyonu değerlendirmişlerdir. Endotelial fonksiyon brakial arter ultrasonografi kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçta psoriatik artritli hastalarda endotelial fonksiyonunun bozulduğu görülmüştür. Bunlar ve benzer çalışmalar psoriasisin kendisinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar psoriasisli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. İnflamatuar yanıtın normal endotelial fonksiyonları bozması sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklar ile iskemik koroner sendrom arasındaki ilişkiyi hazırlayabilmektedir (72). İnflamasyon, psoriasis ve ateroskleroz arasında önemli bir bağlantı noktasıdır. Ateroskleroz ve psoriasis ortak patojenik özelliklere sahiptir. Her iki hastalıkta da benzer proinflamatuvar sitokinler ve immunolojik aktiviteler rol oynar. Histolojik olarak psoriasis ve ateroskleroz infiltrate T hücreler, monosit ve makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi benzer hücre popülasyonuna sahip görünürler (73). Anjiogenez hem psoriasis hem aterosklerozda beklenen bir durumdur ve potent bir proanjiojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü her iki hastalıkta da yükselmiştir (74,75). Her iki hastalık da sitokin ağı Th1 tip sitokinlerle (TNF- α , IFN- γ ve IL-2) karakterizedir (76). Yukarıda da bahsedildiği gibi psoriasis ve kardiyovasküler hastalıklar ortak birçok patojenik mekanizmayı paylaşmaktadır.

Endotel, damar duvarı üzerinde antitrombotik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Endotelin proinflamatuvar sitokinlere maruziyeti sonucu prokoagulan aktivite ile hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonu indüklenir ayrıca endotel bağımlı vasküler relaksasyon bozulur (77). Endotel mekanik strese yanıt olarak nitrik

oksiti de içeren çok sayıda vazoaaktif maddeyi salarak vasküler tonusu düzenler. Endotelyal disfonksiyon nitrik oksitin artmış yıkımı veya azalmış salınımından dolayı fiziksel ve kimyasal stimuluslara cevap olarak arteriyal dilatasyon kabiliyetinin bozulması olarak tanımlanır (78). Endotelyal disfonksiyonunun koroner arter hastalık progresyonuna ve kardiyovasküler olaylara anlamlı bir katkısı olduğuna inanılmaktadır (79). Endotelyal disfonksiyon ataroseklozla ilişkili faktörlerin en karakteristiği kabul edilmektedir ve bu nedenle erken aterosklerozun bir bulgusu olarak düşünülmektedir (78,80). Endotelyal disfonksiyon yüksek sensitif brakial ultrasonografi kullanılarak brakial arterin akım aracılı vazodilatasyonu ölçülerek noninvaziv olarak, serum ADMA düzeyleri ve sistemik bir inflamatuvar markır olan CRP düzeyleriyle değerlendirilebilmektedir (81,82). Biz de çalışmamızda hem ADMA hem hsCRP düzeylerini ölçerek psoriasisteki endotelyal disfonksiyonu değerlendirdik.

NOS tarafından sentezlenen NO'nun arterial dilatasyona neden olma yanında düz kas hücre proliferasyonu, LDL oksidasyonu, platalet adezyon ve agregasyonu, endotele monosit adezyonunun önlenmesi gibi damar yapısı ve fonksiyonlarını koruyucu antiaterosklerotik etkileri bulunmaktadır (83). ADMA nitrik oksit sentazın endojen bir inhibitörü olup aynı zamanda endotel disfonksiyonun bir göstergesidir (84).

ADMA ilk olarak Vallance ve arkadaşları (58) tarafından kronik renal yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların majör ölüm nedeni olarak rapor edilmiştir. AtheroGene çalışmasında koroner arter hastaları üzerinde yapılan incelemelerde saptanan yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (85). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda intraarteryel ADMA verilmesinin damarlarda vasokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir (86). Vazospastik anjinalı hastaların koroner damarlarında ADMA düzeyleri yüksek, NO düzeyleri düşük tespit edilmiştir (87). Konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve karotis intima media kalınlığının artması ile de kuvvetli bir ilişki gösteren çalışmalar vardır (88).

Psoriasis hastalarında serum ADMA düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Atzeni ve ark. (89) psoriatik artritli hastalarda koroner akım

rezervi, karotis intima media kalınlığı ve plazma ADMA konsantrasyonlarını ölçerek subklinik ateroskleroza değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 22 hasta ve 35 sağlıklı gönülu dahil edilmiştir. Hasta grubunda ADMA seviyeleri anlamlı derecede yüksek; koroner akım rezervi düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte karotis intima meda kalınlığı yüksek olarak ölçülmüştür. Psoriatik artrit grubunda ADMA seviyeleri ile koroner akım rezervi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. ADMA'nın psoriatik artritli hastalarda endotelial disfonksiyonu belirlemek için faydalı bir markır olabileceği düşünölmüştür. Usta ve ark. (81) sistemik herhangi bir hastalığı olmayan, kardiyovasküler risk faktörü taşımayan 29 hafif-orta şiddetli psoriasis hastasında ve 25 sağlıklı kontrolde noninvazif ultrasonografik parametreler kullanarak ve serum ADMA düzeylerini ölçerek vasküler endotelial fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Hasta ve kontrol grubu arasında noninvazif ultrasonografik parametreler ve serum ADMA seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bilgiç ve ark. (90). tarafından yapılan 40'ar kişilik olgu ve kontrol grubunda yapılan bir çalışmada psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında serum ADMA seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş ancak PASI şiddeti ile ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir miktar artış izlenmiştir. Bizim çalışmamızda geleneksel kardiyovasküler risk faktörü taşımayan hasta grubunda serum ADMA düzeyleri (0.63±0,30) kontrol grubundan (0.68±0.45) farklı değildi (p=0,58). ADMA düzeyleri ile PASI ve klinik parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum hasta grubunun sistemik inflamasyon şiddeti düşük olan klinik olarak hafif şiddetli hasta grubundan seçilmiş olması olabilir veya hafif şiddetli psoriasis hastalarının endotelial disfonksiyona sahip olmamasından kaynaklanabilir.

Hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalarda artmış ADMA düzeyleri bildirilmiştir (91). Eid ve arkadaşlarının 563 kişilik yaşlı ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk taşıyan bireylerdeki çalışmalarından obez erkeklerde VKİ ve ADMA arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (92). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise plazma ADMA düzeyi morbid obez hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (93). Çalışmamızda ADMA düzeylerini etkileyebildiği ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabildiği için hiperlipidemi hikayesi olan hastalar çalışma dışı

bırakılmıştı. Olgu ve kontrol grubu lipid panelleri açısından benzerdi. ADMA ve lipid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki ve her hangi bir korelasyon saptanmadı.

Pozitif akut faz reaktanı olan CRP, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin artmış seviyelerine yanıt olarak karaciğerden salınır. İnflamasyonun bir markırı olan CRP'nin hem sağlıklı kişilerde kardiyovasküler olayları ön görmede hem de akut koroner sendrom sonrası prognozu tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmiştir (15,16). CRP açık bir şekilde kardiyovasküler hastalıklar için bir risk markırındır ve CRP nin aterogenezi ilerlettiğini destekleyen bilgiler gün geçtikçe artmaktadır (17,19). CRP'nin insan endotelial hücrelerinde kemokin ekspresyonu ve adezyon moleküllerini indüklediği ve monositlerde doku faktör ekspresyonu başlattığı gösterilmiştir (18,20). Ayrıca umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde monosit kemotaktik protein-1 ve kemokinleri indüklediği; yine safen ven endotelial hücrelerinde endotelin-1 salınımını indüklediği de bilinmektedir (20,21). Bilgiler CRP düzeyi yüksek olan hastaların endotelial disfonksiyon gösterdiklerini desteklemektedir (94,95). Venugopal ve ark. (22) insan aortik endotelial hücre kültürlerinde CRP'nin NOS biyoaktivitesi ve ekspresyonu üzerine olan etkilerini inceledikleri deneysel çalışmalarında sonuç olarak CRP'nin doz bağımlı olarak endotelial NOS ekspresyon ve biyoaktivitesini azalttığını göstermişlerdir. hsCRP geleneksel yöntemlerle ölçülen CRP'nin çok düşük miktarlarını gösterir. hsCRP düzeylerinin psoriasis şiddeti ile korele olduğu ve başarılı bir tedaviden sonra hsCRP değerlerinin gerilediği gösterilmiştir (96). Günümüzde psoriasisin klinik şiddeti ile korele olan ve rutin olarak kullanılan bir biyolojik belirteç yoktur (97). PASI pratik olmayan, zaman alıcı, yalnızca plak tip psoriasisde uygulanabilen bir skorlamadır. PASI stabil bir parametre olmadığı için subklinik ateroskleroza belirlemede bir belirteç değildir. hsCRP endotelial disfonksiyon gösteren önemli bir belirteç olmanın yanı sıra psoriasisin şiddetini belirlemede objektif bir gösterge olarak da kullanılabilir.

Strober ve ark. (98) psoriatik artritli ve artritli psoriasis hastalarında bazal CRP seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. CRP seviyelerinin VKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak anlamlı bir şekilde hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu saptamışlardır. Etanercept tedavisiyle de CRP seviyelerinin azaldığını saptamışlardır. Balcı ve ark. (99) 51 hafif-orta şiddetli bizim çalışmamızda da olduğu gibi

kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler risk faktörlerinden arındırılmış plak psoriasis hastasında ve 32 sağlıklı kontrolde hsCRP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak hasta ve kontrol grubu arasında hsCRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sergeant ve ark. (97) psoriasisli hastalarda hsCRP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olmadığını ve PASI skoru ile korrele olmadığını, hastalık şiddetini belirlemede bir markır olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Olsen ve ark. (100) hsCRP'nin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik ateroskleroz ile ilişkisini araştırmışlardır. Kardiyovasküler risk faktörü taşıyan hastalarda yüksek hsCRP düzeyleri subklinik aterosklerozla ilişkili bulunmuştur. Ancak geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri düzeltildikten sonra bu ilişkinin gücünün zayıfladığı sonucuna varmışlardır. Biz de çalışmamızda geleneksel risk faktörlerinden arındırılmış hasta ($1,91 \pm 2,13$) ve kontrol grubu ($1,40 \pm 1,51$) arasında hsCRP değerleri (hasta grubunda biraz daha yüksek olmasına rağmen) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bunun nedeni hastalarımızın büyük çoğunluğunun hafif şiddetli hastalardan oluşması (ortalama PASI=4,6) ve kardiyovasküler risk faktörü taşıyor olması olabilir. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda hsCRP düzeyleri farklı olmasa bile PASI skoru ile hsCRP değerleri arasında anlamlılık ve orta derece bir korelasyon saptadık ($r=0,73$; $p<0,01$). Bu korelasyon bize hastalığın şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hsCRP seviyelerinin PASI'ye alternatif objektif bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

SONUÇ

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda psoriasis hastalarında ikisi de aynı mekanizma üzerinden (endotelial NOS inhibisyonu) NO seviyelerini azaltarak endotel fonksiyonlarını bozan ve subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılan ADMA ve hsCRP seviyelerini araştırdık. Hasta grubumuzun çoğunluğunu (%81,8) hafif şiddetli psoriasis hastaları oluşturmaktaydı. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar, sistemik herhangi bir hastalığı olan hastalar ve sistemik tedavi kullanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. ADMA ve hsCRP düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmadık. hsCRP düzeyleri ile PASI skorunun anlamlı bir korelasyona sahip olduğunu gözlemledik. Bu çalışmanın sonuçları hafif-orta şiddetli, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden arındırılmış, yaş, cins, VKİ ve metabolik profili kontrol grubuyla eş psoriasis hastalarında ADMA ve hsCRP biyokimyasal markırları ile değerlendirildiği ölçüde artmış bir vasküler endotelial disfonksiyon olmadığını göstermektedir. Bu durum hafif-orta, özellikle de hafif şiddetli psoriasis kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olmayacağını da desteklemektedir. Dolayısıyla hastalar sigara, alkol, obezite gibi önüne geçilebilir risk faktörleri yönünden bilinçli olurlarsa, psoriasis için düzenli takip ve tedavileri yapılabilir ve uzun süre sistemik inflamasyon düzeyi yüksek seyretmezse kardiyovasküler olaylardan korunulabilir. Ayrıca hsCRP seviyelerinin tedaviye yanıt ve hastalığın şiddetini belirlemede PASI'ye alternatif objektif bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

8. 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. Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M: Dermatology. Third ed. Springer Medizin Verlag , Heidelberg, 2009; pp. 506-526.
3. Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Er J Dermatol* 2007;157:68-73.
4. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-328.
5. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
6. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
7. Neimann LA, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-835.
8. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al: The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case report study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:629-634.
9. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-1741.
10. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:279-297.
11. Böger RH, Eyal SR. L-Arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005;10:114-23.

12. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of CRP protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
13. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. CRP is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
14. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:435-551.
15. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818.
16. Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high sensitivity C reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Path* 2001;116:108-115.
17. Torzewski M, Rist C, Morensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-2099.
18. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-520.
19. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2001;102:2165-2168.
20. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-2534.
21. Verma S, Li SH, Badivala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-1896.

22. Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ.. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide and vascular disease. *Circulation* 1998;97:108-122.
23. Güneş AT, Altiner D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:1-4.
24. 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.
25. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-320.
26. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-224.
27. 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;62:229-236.
28. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118:745-751.
29. Szczerkowska-Dobosz A. Human Leukocyte antigens as psoriasis inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp* 2005;53:428-433.
30. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz* 2010;1:91-108.
31. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *T Klin Dermatol* 2005;13:22-26.
32. Yıldırım M, İnalöz HS, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003;17:34–36.
33. Pelc AW , Marcinkiewicz J. What is a role of haeme oxygenase-1 in psoriasis? *Int J Exp Path* 2007;88:95–102.
34. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
35. Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-798.
36. Ergun T. Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42 özel sayı 2:18-22
37. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. 2. baskı. İstanbul: ARGOS AS 2000;132-84.

38. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th edition. New York, McGraw-Hill 2004;407-427.
39. Akyol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M, Ünal M. Konya Yöresindeki Psoriasis Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Türk J Dermatol 2011;5:71-74.
40. Lebowhl M. Psoriasis. Lancet 2003;361:1197-1204.
41. Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. T Klin Dermatol 2005;13:39-45.
42. Aktas A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. T Klin J Int Med Sci 2005;1:27-31.
43. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisinde tanı ve ayırıcı tanı. T Klin J Int Med Sci 2005;1:62-67.
44. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment and lattice system physician's global assessment. J Am Acad Dermatol 2004;51:563-569.
45. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. Türkderm 2008;42 özel sayı 2:23-25.
46. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25:529-534.
47. Naldı L, Mercurı R. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. Dermatologic Therapy, 2010;23:114-118.
48. Gürer MA: Psoriasis. Dermatolojide Tedavi. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C et al. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010; 703-710.
49. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. T Klin Dermatol 2005;13:68-73
50. Boehncke WH, Kaufmann R. Evidence-based Therapy of Psoriasis: Focus on Biologics. 1. Baskı. Bremen: UNI-MED Science; 2008.
51. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CE. Therapeutic strategies for psoriasis. J Clin Pharm Ther 2000;25:1-10.
52. Menter A, Griffiths C EM. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007;370:272-284.
53. Tichy M, Zapletova J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012;156:29-40.

54. Başkan Bülbül E. Psoriasisste Biyolojik Ajanlar. *Türkderm* 2008; 42 özel sayı 2:42-50.
55. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths EM : An International, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Intramuscular Alefacept in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:719-727.
56. Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:87–97.
57. Mercuri SR, Naldi L. Potential role of ustekinumab in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Biologics* 2010; 25; 119-129.
58. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-576.
59. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:60- 62.
60. Cooke JP, Tsao PS. (1994) Is NO an endogenous anti atherogenic molecule? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 14: 653–655
61. Işıklar ÖÖ ve Mutaf I. Asimetrik Dimetilarginin ve Klinik Önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010;8:75-89.
62. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: Regulation and action. *Pharmacol Res* 2009;60: 448-460.
63. Siroka R, Trefil L, Racek J, Cibulka R. Asymmetric dimethylarginine comparison of HPLC and ELISA methods. *J Chromatogr* 2007;850:586-587.
64. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64:18-23.
65. Henseler T, Christopher E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-986.
66. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:203-209

67. Landeve RB, van de Borne BE, Bredveeld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:1616-1617.
68. Balcı DD, Balcı A, Karazincir S, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *JEADV* 2009;23:1-6.
69. Ulusoy RE, Karabudak Ö, Yokusoğlu M, Kılıçaslan F, Kırılmaz A, Cebeci BS. Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis. *Rheumatol Int* 2010;30:479-483.
70. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrua C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:287-293.
71. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:1074-1080.
72. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349:1391-1392.
73. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:45-56.
74. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schaubert J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis--a possible target for novel therapies? *J Dermatol Sci* 2010;58:171-176.
75. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, Doi K, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Chun TH, Masatsugu K, Becker AE, Nakao K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998;98:2108-2116.
76. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:568-573.

77. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-161.
78. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al, and the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds. *J Hypertens* 2005;23:7–17.
79. Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF, et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery. *Circulation* 1993;87:56-66.
80. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al., and the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. *J Hypertens* 2005;23:233–246.
81. 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;44:1080-1084.
82. Huang PH, Chen JW, Lu TM, et al. Combined use of endothelial function assessed by brachial ultrasound and high-sensitive C-reactive protein in predicting cardiovascular events. *Clin Cardiol* 2007;30:135-140.
83. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995; 333:251-253.
84. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger, et al. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocysteinaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:161-167.
85. 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;97:53-59.
86. Calver A, Collier J, Leone A, et al. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1993;7:193-194.

87. Hori T, Matsubara T, Ishibari T, et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003;67:305-311.
88. 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.
89. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sitia S, et al. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: new measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:1661-1664.
90. Bilgiç R. Psoriasis hastalarında serum asimetric dimetilarjinin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2011.
91. Bögr RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
92. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, et al. Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004;53:1574-1579.
93. Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, et al. 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.
94. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000-1006.
95. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, et al. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:531-535.
96. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:180-183.

97. Sergeant A, Makrygeorgou A, Chan WC, et al. C-reactive protein in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:417-419.
98. Strober B, Teller C, Yamauchi P, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *British Journal of Dermatology* 2008;159:322-330.
99. Balcı DD, Yönden Z Doğramacı ÇA, Duran N. Hafif ve orta şiddetli psoriyazis hastalarında serum yüksek sensitif c-reaktif protein ve homosistein düzeyleri. *Türkderm* 2009;43:53-57.
100. Olsen MH, Christensen MK, Hansen TW et al. High-sensitivity C-reactive protein is only weakly related to cardiovascular damage after adjustment for traditional cardiovascular risk factors. *J Hypertens* 2006;24:655-661.

10. EKLER

10.1. Etik kurul onay formu

| DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION | | | | |
|---|--|---|--|---------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION) | ARAŞTIRMANIN ADI | "Psoriasis hastalarında asimetrik dimetilargininin (ADMA) düzeylerinin araştırılması" | | |
| | TITLE OF THE PROJECT | "Dimetilargininin asymmetric (ADMA) levels to investigate in patient with psoriasis" | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER) | Yrd. Doç. Dr. Hakan Turan | | |
| | DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS) | Dr. Zehra Gürlevik, Doç. Dr. Ramazan Memişoğulları. | | |
| ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE) | | | |
| ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice) | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION) | Karar No (Decision Nr) : 2011/183 | Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 25/08/2011 | | |
| | Yrd. Doç. Dr. Hakan Turan sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcut oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.) | | | |
| Ünvanı/Adı/Soyadı (Members) | Uzmanlık Alanı (Profession) | Kurumu (Institution) | Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any]) | İmza (Signature) |
| Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan) | Kardiyoloji (Cardiology) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.) | Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Yrd. Doç. Dr. Hülmî DEMİRİN (Raportör) | Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye) | Üroloji (Urology) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye) | Anestezi (Anesthesia) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye) | Biyostatistik (Biostatistics) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye) | Genel Cerrahi (General Surgery) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye) | Fizyoloji (Physiology) | Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi | — | — |
| Eczacı Etil EFE (Üye) | Eczacı (Pharmacist) | Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi | — | — |
| Avukat Suat UYAR (Üye) | Hukuk (Attorney) | Düzce Üniversitesi | — | — |
| Metin TOZ (Üye) | Sivil Üye (Civil member) | --- | — | — |

