



Psoriazis hastalarında kan homosistein, folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 düzeyleri

Blood homocysteine, folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 levels in psoriasis patients

Meltem Uslu, Neslihan Şendur, Ekin Şavk, Aslıhan Karul*, Didem Kozacı*, Cengiz Gökbulut**, Göksun Karaman, İmran Kurt Ömürlü***

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, *Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Homosistein kardiyovasküler hastalık, otoimmünite-enflamasyon ve DNA metilasyonu ile ilişkilendirilen sülfür içeren bir aminoasittir. Bu olgu-kontrol çalışmasında psoriazisli hastalarda plazma homosistein düzeylerinin ve homosisteini etkileyen folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimizde takip edilen erişkin plak tip psoriazis hastaları ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunda alkol, kahve ve sigara tüketimi sorgulandı, katılımcıların boy ve ağırlıkları ölçüldü. Hastaların Psoriazis Alan Şiddet İndeksleri (PAŞİ) hesaplandı. Sabah açlık kan örnekleri alınarak homosistein, folik asit, vitamin B12, vitamin B6, kan şekeri, serum total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri çalışıldı.

Bulgular: Psoriazisli hasta (n=43) ve kontrol grubu (n=47) arasında vücut kitle indeksi, alkol tüketimi ve kahve tüketimi açısından anlamlı farklılık yoktu. Medyan PAŞİ 10,0 (8,3-12,8) idi. Sigara kullanan kişi oranı psoriazisli hastalarda anlamlı yüksekti. Psoriazisli hastalar ile kontrol grubu arasında plazma homosistein, folik asit, vitamin B12, vitamin B6, total kolesterol, trigliserid, ESH ve CRP değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü. HDL-kolesterol düzeyi hasta grubunda daha düşüktü (p=0,001). Serum homosistein düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptandı (p=0,014). Serum homosistein düzeyi ile katılımcıların yaşı, PAŞİ, ESH, CRP ve lipid değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Homosistein düzeyi ile folik asit ve vitamin B12 arasında ters ilişki vardı (sırasıyla p=0,000, r=-0,436, p=0,047, r=-0,204). Homosistein ile vitamin B6 arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: İzlemimizdeki psoriazis hastalarında plazma homosistein yüksekliği görülmemiştir. Enflamatuvar hastalıklarda yüksek düzeyde saptanan ve yüksekliği kardiyovasküler hastalık risk belirteci kabul edilen homosistein, bu hasta popülasyonunda genetik ve/veya beslenmeyle ilişkili özelliklerden dolayı dengede tutulmuş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriazis, homosistein, folik asit

Abstract

Background and Design: Homocysteine, a sulfur-containing amino acid, is known to be related with autoimmunity-inflammation, cardiovascular disease and DNA methylation. In this case-control study, we aimed to determine plasma homocysteine, folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 levels in patients with psoriasis.

Materials and Methods: Smoking, alcohol and coffee consumption habits were recorded in adult patients with plaque-type psoriasis and age- and sex-matched controls. Height and weight measurements were performed and Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores were calculated. Fasting venous blood samples were collected to determine homocysteine, folic acid, vitamin B12, vitamin B6, glucose, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) levels.

Results: There was no significant difference between psoriasis patients (n=43) and controls (n=47) in body mass index and alcohol and coffee consumption. Smoking rate was significantly high in psoriasis patients. The median PASI score was 10.0 (8.3-12.8). Plasma homocysteine, folic acid, vitamin B12, vitamin B6, total cholesterol, triglyceride, ESR and CRP values were not significantly different between patients and the controls. HDL level was low in psoriasis patients (p=0.001). Plasma homocysteine level was higher in males than in females. There was no relationship of homocysteine levels with patient's age, PASI scores, ESR, CRP values and lipids. Homocysteine levels were inversely related

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Meltem Uslu, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye. Tel.: +90 505 681 59 64 E-posta: meltemozdogan@msn.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-8322-0812

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.06.2017

©Telif Hakkı 2017 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

with folic acid and vitamin B12 ($p=0.000$, $r=-0.436$, $p=0.047$, $r=-0.204$, respectively). We did not find any relationship between homocysteine and vitamin B6 levels. **Conclusion:** There was no increase in plasma homocysteine levels in psoriasis patients we followed up. Homocysteine level increases in inflammatory disorders and this increase is accepted as a cardiovascular disease marker. Homocysteine homeostasis may be balanced in our patients because of the genetic background and/or nutritional habits in this population

Keywords: Psoriasis, homocysteine, folic acid

Giriş

Psoriasis multigenik, multifaktoriyel, epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve kötü diferansiyasyonu ile karakterize, T hücre aracılı olduğu düşünülen enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada psoriasisli hastaların, özellikle de şiddetli hastalığa sahiplerse kardiyovasküler hastalık (KVH) ve bu hastalıklara bağlı mortalite riski artışıyla karşı karşıya olduğu gösterilmiştir¹⁻³. Bu yakınlıkta metabolik sendrom, sigara ve alkol kullanımı gibi geleneksel KVH risk faktörlerinin psoriyazise sık eşlik etmesi, psoriyazis tedavisinde kullanılan siklosporin ve asitretin gibi ilaçların lipid yükseltici, metotreksatin homosistein artırıcı etkileri ile psoriyazis patogenezindeki, aterosklerozla belirgin paralellik gösteren enflamasyonun katkıda bulunabileceği düşünülmektedir^{4,5}. 1990'larda miyokard infarktüsü, iskemik inme, periferik damar hastalığı öyküsü olan ve/veya olacak kişilerde plazmada yüksek homosisteinin düzeylerinin saptandığı, homosisteinin ateroskleroz ve hiperkoagüle edilebilirlik ile ilişkisinin gösterildiği çalışmaların ardından⁶⁻¹², psoriyazisteki komorbiditelere artan ilgiyle birlikte bu hastalarda homosistein düzeylerinin araştırıldığı bilindiği kadarı ile 19 çalışma yürütülmüştür. Bunların 12'sinde psoriasisli hastalarda kanda homosistein düzeyi yüksek saptanırken, 7'sinde normal saptanmıştır¹³⁻³¹. Homosistein diyetle alınmayan, protein oluşturmeyen, sülfür içeren bir aminoasit olup metiyoninin katabolizması ile ortaya çıkar^{8,11,27}. Diyetle alınan hayvansal proteinlerde bol bulunan metiyoninin demetilasyonu ile oluşan homosistein, metilasyon döngüsünün temel belirleyicisidir^{11,32}. Homosistein iki yolla metabolize olur; bunlardan biri homosisteinin metiyonine geri dönüştüğü remetilasyon siklusudur. Bu sıklusta folik asit ve vitamin B12 kofaktör olarak görev alır ve eş zamanlı olarak DNA metilasyonu sağlar. Bu yolak DNA metilasyonunun gen regülasyonu ve hücre farklılaşmasını etkilemesi bakımından psoriyazis patogeneziyle ilişkili olma potansiyeline sahiptir^{33,34}. Diğer yol ise homosisteinin vitamin B6 aracılığıyla sistatyonine dönüştüğü transsülfürasyondur³². Kazanılmış hiperhomosisteinemiye neden olan ya da eşlik eden durumlar arasında KVH'nin yanı sıra diyetle folat, vitamin B6 ve vitamin B12 eksiklikleri, alkol, sigara kullanımı, kahve tüketimi, ileri yaş, menapoz, renal yetmezlik, otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, osteoporoz, nöropsikiyatrik bozukluklar, kanser, tiroid hastalıkları, doğum defektleri ve çeşitli ilaçlar bulunur^{6,11,35}. Homosistein yüksekliğine neden olan genetik hastalıklar arasında, metabolizmasındaki metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiyonin sentaz ve sistatyonin β sentaz enzimlerinin defektleri yer alır¹¹. Dünya çapında en yaygın ve yüksek insidansla görülen defekt hafif ya da orta hiperhomosisteinemiye eşlik eden MTHFR enzimidaki tek nükleotid polimorfizmi olup bazı çalışmalarda psoriyazisle ilişkisi saptanmıştır^{6,11,36,37}.

Plazma homosistein değerlerinin gerek beslenme alışkanlıklarından etkilenmesi³⁸, gerekse metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik polimorfizmlerinin coğrafyaya ve etnisiteye bağlı olarak farklılık göstermesi¹⁵ nedenleriyle bu çalışmada bölgemizdeki psoriasisli hastalarında plazma homosistein ve homosistein ile ilişkili vitamin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya plak tipi psoriyazisi olan hastalar ile kontrol grubu olarak psoriyazisi olmayan hastane personeli, hasta yakınları ve dermatoloji poliklinik hastaları kabul edildi. Son 1 ay içinde psoriyazis nedeni ile sistemik tedavi alan, bilinen karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı, otoimmün hastalığı, diabetes mellitus, malignite öyküsü bulunanlar ve kanda homosisteini yükselttiği bilinen ilaçları (tiazyd diüretikler, penisilamin, teofilin, oral kontraseptifler, azatioprin, metformin, antikonvülsanlar) ve vitaminleri kullanan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcıların yaş, cinsiyet, hastalık süresi bilgileri, sigara, alkol ve kahve içme alışkanlıkları kaydedildi, boyları ve vücut ağırlıkları ölçülerek beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) hesaplaması ile hastalık şiddetleri kaydedildi. Tüm katılımcılardan sabah açlık kan örnekleri alındı ve High Performance Liquid Chromatography yöntemi ile serum homosistein düzeyi, ayrıca folat, vitamin B12, vitamin B6 düzeyleri ile açlık kan şekeri (AKŞ), serum total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), tiroid uyarıcı hormon (TSH), üre, kreatin, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri çalışıldı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel analizde nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Nitel verilerin analizi ise ki-kare testi ile gerçekleştirildi ve tanımlayıcı istatistikler n (%) biçiminde gösterildi. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 50 psoriyazis hastası ile 48 kontrol dahil edildi. Doksan sekiz katılımcının 46'sı kadın, 52'si erkekti, yaşları 18 ile 73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $37,1 \pm 12,5$ idi. Katılımcıların BKİ'leri 17,3 ile 38,2 arasında değişmekte idi, BKİ ortalaması $25,7 \pm 4,9$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında BKİ açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubunun kahve ve alkol tüketim özellikleri benzerdi ancak psoriasisli hasta grubunda sigara içme oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (Tablo 1). Hastaların PAŞİ değerleri 1,4 ile 37,5 arasındaydı, medyan PAŞİ 10,0'dı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, hiçbir katılımcıda homosistein düzeyini etkileyebilecek böbrek hastalığı ve hematolojik malignite lehine bulgu olmadığı görüldü. Psoriasisli hastaların dördünde AKŞ, üçünde TSH yüksekliği ve kontrol grubundaki bir kişide TSH yüksekliği saptandı.

Kontrol grubunda yer alan 2 kişide normalin altında folik asit düzeyi (<3 ng/mL) saptandı. Vitamin B6 düzeyi tüm katılımcılarda normal değerler arasındaydı. Hasta grubundaki 18 kişide (%36) ve kontrol grubundaki 20 kişide (%42,6) vitamin B12 düzeyi normalin altındaydı (<193 pg/mL). Hasta grubunda 12 kişide (%28,6), kontrol grubunda 13 kişide (%27,3) homosistein yüksekliği (>15 µmol/L) saptandı. AKŞ ve TSH düzeyi patolojik olanlar dışlanarak yapılan analizde; psoriasisli hasta grubu ve kontrol grubu arasında plazma homosistein, folik asit, vitamin B12, vitamin B6, total kolesterol, trigliserid, ESR ve CRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü. HDL-kolesterol düzeyi hasta grubunda istatistiksel anlamlı daha düşüktü (Tablo 2). Serum homosistein düzeyi erkeklerde (16,6±4,6 µmol/L) kadınlara (13,2±3,9 µmol/L) göre anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,014). Serum homosistein düzeyi ile katılımcıların yaşı, PAŞİ, ESR, CRP ve lipid değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (p≥0,05). Homosistein düzeyi ile folik asit arasında ters ve orta derecede (p=0,000, r=0,436), homosistein ile vitamin B12 arasında ters ve zayıf derecede ilişki vardı (p=0,047, r=0,204). Homosistein ile vitamin B6 arasında ilişki saptanmadı (p≥0,05).

Tablo 1. Katılımcıların klinik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş	37,8±13,2	36,4±11,8	0,494
Cinsiyet	21/29 (K/E)	25/23 (K/E)	0,230
BKİ	26,5±5,2	25,0±4,4	0,177
Sigara içme oranı	%50,0	%11,4	<0,001
Alkol kullanma oranı	%19,6	%18,2	0,867
Kahve (Haftada fincan sayısı)	1 (0,25-2)	1 (0,25-1)	0,169
PAŞİ	10,0 (8,3-12,8)		

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi, BKİ: Beden kitle indeksi, K: Kadın, E: Erkek

Tablo 2. Katılımcıların kanda çalışılan parametreleri

	Psoriasis	Kontrol	p
Homosistein (µmol/L)	13,0 (10,5-14,9)	14,0 (12,3-18,8)	0,231
Folik asit (ng/mL)	7,7±2,6	6,6±2,9	0,740
Vitamin B12 (pg/mL)	253,1±116,2	230,1±83,4	0,214
Vitamin B6 (µg/L)	14,6 (14,2-19,2)	17,0 (14,3-22,2)	0,081
HDL-kolesterol (mg/dL)	42,7±10,5	50,4±11,9	0,001
Kolesterol (mg/dL)	175,5 (157,5-211,0)	184,0 (160,7-217,2)	0,820
Trigliserid (mg/dL)	102,0 (72,5-142,0)	80,0 (60,5-121,2)	0,089
ESR	24,0 (10,0-29,0)	13,0 (10,0-25,0)	0,129
CRP (mg/L)	1,23 (0,2-3,1)	1,13 (0,5-2,8)	0,952

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Tartışma

Hiperhomosisteineminin toplumdaki genel prevalansı %5'tir³⁵. Homosistein yüksekliğinin kalıtsal nedenlerinden birisi sistatyonin β sentaz eksikliği sonucu oluşan homosistinuri olup 1:200,000 insidansa sahiptir. Şiddetli (>100 µmol/L) hiperhomosisteinemi izlenen bu hastalar tedavi edilmediklerinde en az yarısında tromboembolik olay gelişir ve buna bağlı çocukluk ve adolesan dönemde KVH görülür, erken yaşta mortalite artışı izlenir³⁹. Bu ve başka bazı gözlemlerin ışığında 1969'da McCully, aterosklerozun homosistein teorisini ortaya atmıştır¹². Vasküler endotel pro- ve anti-koagulan faktörler arasındaki dengeyi kurmada hayati öneme sahiptir ve homosistein yüksekliğinin endotel disfonksiyonuna neden olarak tromboza yatkınlığa, vazodilatasyon yanıtı bozukluğuna, endotelde sitotoksik etkiye eşlik ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir¹². Son yıllarda yüksek homosisteinin DNA hipometilasyonu aracılığı ile aterogeneze katkı verip vermediği konusunda da araştırmalar yapılmaktadır³⁵.

Homosistein aterogenezin yanı sıra enflamasyon ve otoimmünite ile de ilişkilendirilmektedir. Homosistein, özel proteinlere bağlanma ve onları modifiye etme yeteneği ile yeni antijen oluşumuna neden olabilmektedir. Hiperhomosisteineminin enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda KVH gelişimi için bir risk faktörünü temsil etmekle kalmayıp, hastalığın altında yatan doku hasarının başlaması ve progresyonunda da pay sahibi olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır⁴⁰. Homosistein ve çeşitli türevlerinin konsantrasyona bağlı olarak T hücrelerini aktive ettiği ya da apoptozlarına neden olduğu gösterilmiştir. Mononükleer hücreler ya da izole T hücrelerin homosistein varlığında uyarılması, interlökin (IL)-4 ve IL-5 gibi tip 2 sitokinlerin değil ama IL-2, interferon-γ, tümör nekrozis faktör-α ve IL-10 gibi tip 1 sitokinlerin belirgin artışı ile sonuçlanmıştır⁴¹. Prolifere olan periferik kan mononükleer hücrelerde homosistein üretimi artmaktadır⁴². Romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı ve Behçet hastalığında homosistein yüksekliği, bazı enflamatuvar belirteçlerdeki yükseklikle paralel seyretmektedir ve homosisteinin bu hastalıklarda immüno-enflamatuvar aktivasyonu tetikleyici ve/veya artırıcı rol oynadığına dair kanıtlar vardır⁴⁰. Özetle homosistein immüno-enflamatuvar aktivasyon ile kan düzeyleri yükselen ve kendisi de immüno-enflamatuvar aktivasyona neden olan, otoimmün hastalıkları başlatabilen bir aminoasittir⁴⁰. Enflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ise homosisteini ilgilendiren patogenetik çalışmalar homosisteinin metiyonine dönüşürken yol açtığı DNA metilasyonu konusundadır. Psoriasis patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen epigenetik faktörlerin başında DNA metilasyonu gelmektedir³³. "Epigenetik", gen sekansında değişiklik olmaksızın, genlerin çalışmalarının modifikasyonu ile fenotipte değişikliğe neden olan faktörleri ifade eder. Bu kavram, örneğin monozigot ikizlerin aynı genetik ve benzer çevresel faktörlere sahip olmalarına rağmen birinde psoriasis gelişirken diğerinde gelişmemesini açıklayabilir. Psoriasisli hastalarda epidermiste, kanda ya da kemik iliğindeki hücrelerde, bazıları proliferasyon ve farklılaşmayla ilişkili çeşitli genlerin kontrol grubuna göre daha az ya da fazla metile olduğunun gösterildiği çalışmalar vardır³³. Dolayısıyla yüksek homosisteine eşlik eden hastalıklarda, DNA metilasyon bozukluğu sürecin bir parçası olabilir³².

Homosisteinin psoriasis patogenezinde yer alma ihtimalini destekleyen verilere karşılık çalışmamızda psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında plazma homosistein düzeyi ve homosistein düzeyini etkileyen folik asit, vitamin B12 ve B6 değerleri açısından farklılık saptanmamış,

ayrıca hastalık şiddeti ile homosistein arasında bir ilişki görülmemiştir. Bulgularımıza benzer şekilde, ülkemizde yürütülen diğer 5 çalışmada ve yanı sıra İspanya ve Malezya'daki çalışmalarda da kan homosistein değerlerinin psoriazisten etkilenmediği görülmüştür (Tablo 3)¹³⁻¹⁹. Öte yandan bu bulguların aksine, yine ülkemizdeki 5, İtalya'daki 5, İrlanda ve Norveç'te yürütülen birer çalışmada psoriazisi hastaların yüksek kan homosisteinine sahip olduğu bulunmuştur²⁰⁻³¹. Çalışmaların tümüne bakıldığında, psoriazisin kanda homosistein yüksekliğine eşlik ettiğinin izlendiği çalışma ve toplam hasta sayılarının çoğunlukta olduğu görülmektedir (Tablo 3). Bu birlikteliğin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir ancak önermelerden biri psoriaziste hızlı keratinosit proliferasyonunun folik asit tüketimini artırması ya da kolon mukozasında psoriazise eşlik eden mikroenflamasyonun^{43,44}, folik asit emilimini azaltması sonucu oluşan folik asit eksikliğinin homosistein yükselmesine yol açmasıdır^{25,26}. Bu çalışmadaki psoriasis hastalarında folik asit eksikliği saptanmamış, öte yandan diğer pek çok çalışmada olduğu gibi homosistein ile folik asit arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir^{11,21}. Psoriaziste homosisteinin araştırıldığı çalışmalar bu açıdan gözden geçirildiğinde yüksek homosistein saptanan 9 çalışmanın 7'sinde istatistiksel anlamlı, 1'inde anlamlı olmayan; normal homosistein saptanan çalışmaların ise yalnız 1/8'inde tabloya folik asit düşüklüğünün eşlik ettiği göze çarpmaktadır. Dolayısıyla psoriaziste patolojik yüksek saptanan homosistein, folik asit düşüklüğü ile paralel seyirli görünmektedir ve az önce de belirtildiği gibi yüksek homosistein, folik asit eksikliğine sekonder bulgu olarak saptanabilir. Psoriaziste homosistein yüksekliğinin bilindiği kadıyla ilk kez

saptandığı Refsum ve ark.'nın³¹ çalışmasında metotreksat tedavisinin geçici olarak her dozdan sonra homosistein yüksekliğine yol açtığı, bu nedenle homosistein yüksekliğinin, metotreksat tedavisi sırasında duyarlı bir antifolat etki göstergesi olduğu dile getirilmiştir. Bu çalışmada doz aralarında homosisteinin doz öncesi seviyesine indiği görülmüştür. Kanser hastalarında yüksek dozda verilen metotreksat tedavisinin homosisteinde düşmeye neden olduğu şeklindeki gözlemler, bu ilaçtan sonra verilen folik asit kurtarma tedavisi ile ya da çok proliferatif olan hücrelerden salgılanan homosisteinin sitotoksik ilaç etki sonucu hızla kaybedilmesi ile açıklanmıştır³¹. Folik asit suda çözünen ve yüksek ısı ile bozulan bir vitamindir, çok çeşitli besinde doğal olarak bulunur; bunlar arasında ıspanak, lahanası, brokoli filizi gibi sebzeler, fasulye, bakliyat, et, kümes hayvanları, maya, portakal, buğday kepeği ve tam tahıl yer alır⁴⁵. Bölgemizde psoriasis hastalarında homosistein yüksekliğinin görülmemiş olmasının spekülasyonlu açıklamalarından biri, olası yüksek folik asit ihtiyacının, sebze ve ot yemeklerinin bol tüketilmesi alışkanlığı ile giderilmesi olabilir. Homosisteinin psoriasis dışındaki enflamatuvar otoimmün hastalıklardaki yüksekliklerinde de folat ve vitamin eksikliklerinin tabloya eşlik ettiği görülmüştür⁴⁰. Bu birliktelik konusunda, oksidasyona çok duyarlı olan folat ve vitamin B12'nin, enflamasyonun yarattığı oksidatif stres nedeniyle fazla yıkılmış olabileceği ya da DNA sentez ve tamirinde önemli olan bu moleküllerin, aktif proliferatif olan immün sistem hücrelerince fazla tüketilmiş olabilecekleri açıklamaları getirilmiştir⁴⁰.

Tablo 3'te sunulan; homosistein düzeyi ile psoriasis hastalık şiddeti ilişkisinin incelendiği çalışmaların en az yarısında pozitif korelasyon

Tablo 3. Psoriasis hastalarında plazma homosistein düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar

	Hsi	B12	Fol	Pso/K	KVH	PAŞİ	Ş-Kr	DM	HT	BKİ	DL	Sigara
Gaziantep (13)	=	Ø	Ø	50/40	+/-	20,3	Ø	=	↑	=	=	Ø
Isparta (14)	=	Ø	Ø	56/53	-	6,1	-	-	-	=	↑	=
Malezya (15)	=	=	=	41/43	-	8,9	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
İspanya (16)	=	Ø	Ø	50/50	+/-	15,6	Ø	=	=	=	↑	=
Konya (17)	=	Ø	Ø	56/33	+/-	8,3	+	-	-	=	Ø	-
Ankara (18)	=	=	=	70/70	-	5,8	+	-	Ø	Ø	Ø	Ø
Kayseri (19)	=	=	↓	40/40	+/-	5,3	-	-	Ø	=	↑	Ø
Bu çalışma	=	=	=	43/47	+/-	1,0	-	-	Ø	=	↑	↑
İstanbul (20)	↑	n	↓	60/-	-	7,2	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
İstanbul (21)	↑	=	↓	20/20	-	13,7	+	-	-	=	-	Ø
Trabzon (22)	↑	↓	↓	30/30	+/-	5,5	-	Ø	Ø	Ø	↑	-
Hatay (23)	↑	Ø	=	51/32	-	6,6	-	-	-	=	↑	-
Konya (24)	↑	Ø	Ø	42/48	-	10,6	-	-	=	=	Ø	-
İtalya (25)	↑	Ø	Ø	52/24	+/-	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
İtalya (26)	↑	=	↓	40/30	-	9,8	+	-	Ø	=	Ø	-
İtalya (27)	↑	↓	↓	98/98	+/-	20	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
İtalya (28)	↑	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
İtalya (29)	↑	Ø	↓	172/198	=	10,3	-	=	=	=	=	↑
İrlanda (30)	↑	Ø	=	20/20	+/-	12,8	-	=	↑	↑	Ø	↑
Norveç (31)	↑	Ø	↓	13/-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Hsi: Homosistein, B12: Vitamin B12, Fol: Folik asit, Pso/K: Hasta ve kontrol grubu sayısı, KVH: Kardiyovasküler hastalık (+/-: Dışlanmamış, -: Dışlanmış), Ş-Kr: Hastalık şiddeti ile Hsi korelasyonu (+: Korelasyon var, -: Korelasyon yok), DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, BKİ: Beden kitle indeksi, DL: Dislipidemi, =: Kontrol grubu ile aynı, ↑: Kontrol grubundan yüksek, ↓: Kontrol grubundan düşük, Ø: Veri yok

saptanmıştır. Diğer bir deyişle bazı psoriasis hastalarında hastalık şiddeti arttıkça kan homosistein düzeyi yükselmektedir. Bu korelasyon homosisteinin hem yüksek saptandığı, hem de saptanmadığı çalışmalarda izlenmiştir. Çalışmamızda ise böyle bir ilişki görülmemiştir. Bu bulgu bir grup psoriasis hastasında, yukarıda sözü edilen önerme doğrultusunda yaygın vücut alanında hızlı keratinosit döngüsü ya da immün hücre proliferasyonu ile oluşan folik asit eksikliğinin kompanse edilemediği, bir kısmında ise edilebildiğini düşündürülebilir. Patogenezi multigenik ve multifaktoriyel olan bir hastalıkta bu şekildeki farklılıklar beklenebilir. Yüksek homosistein ve normal homosistein saptanan çalışmalar, istatistiksel analiz yapılmamakla birlikte kabaca birbirleriyle karşılaştırıldığında hastalık şiddeti (PAŞİ ortalama; sırası ile 10,7'ye karşılık 10,0) ve KVH öyküsü olan hastaların dışlanması açısından benzer görünmektedirler (Tablo 3). Dolayısıyla bazı psoriasis hastalarında homosisteinin daha yüksek saptanmış olması, söz konusu grupta daha şiddetli hastalığı olanların bulunması ya da KVH öykülü hastaların çoğunlukta olması gibi sebeplerle açıklanabilir görünmemektedir. Öte yandan homosistein yüksekliğine neden olan obezite, diyabet, sigara kullanımı gibi diğer faktörler, yüksek homosistein saptanan çalışmaların yarıya yakınında irdelenmemiştir. Psoriazise sık eşlik eden bu durumların saptanan bulguya katkıda bulunma ihtimalleri vardır.

Psoriasisli hastalarda yürütülen ve homosistein düzeylerini ilgilendiren bir çalışma alanı da MTHFR enziminin genetik polimorfizmi olmuştur. Bu enzimi kodlayan genin 677. nükleotidinde C yerine T yerleşmesiyle gerçekleşen missense mutasyonu, azalmış enzim aktivitesine neden olmaktadır. Bu enzim homosisteinin metiyonine dönüşümünü ve DNA metilasyonuna katkı veren metil donörlerinin oluşumunu sağlar. Enzimin aktivitesinde azalma plazma homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır⁴⁶. MTHFR C677T polimorfizm prevalansı farklı popülasyonlarda %20-%55 arasında değişir⁴⁷. MTHFR C677T polimorfizmi psoriasis hastalarında ülkemizde İstanbul (48) ve Hatay'da (47) yanı sıra; yurtdışında İran (36), Çin (37), Malezya (49), Çek Cumhuriyeti (50) ve Avusturya'da (51) çalışılmış ve kan homosistein düzeylerinde olduğu gibi farklı sonuçlara ulaşılmıştır.

Bu konuda ilk çalışmanın yürütüldüğü Çin'de TT genotip sıklığı psoriasis hastalarında (n=39) yüksek saptanmıştır³⁷. Benzer şekilde Hatay'da psoriasislilerde (n=96) ve İran'da (n=100) T alleli içeren genotiplerin sıklığı kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmış İstanbul'da kontrol grubu olmadan 60 hastayla yürütülen çalışmada TT ve CT genotiplerine sahip psoriasis hastalarında kan homosistein düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir^{36,47,48}. Öte yandan Avusturya, Çek Cumhuriyeti ve Malezya'da sırasıyla 310, 410 ve 200 psoriasis hastasındaki MTHFR gen polimorfizmi, kontrol gruplarından daha fazla T alleleline sahip genotip sergilememiş, aksine Çek Cumhuriyeti'nde vahşi tip (CC) MTHFR genotipinin psoriasislilerde daha sık olduğu görülmüştür⁴⁹⁻⁵¹. Malezya'da 3 farklı etnik kökenden (Çinli, Hindistanlı ve Malezyalı) psoriasisli hastaların kan homosisteini kontrol grubuyla benzer saptanmış, ayrıca homosistein düzeyinin polimorfizmden etkilenmediği görülmüştür. Etnik kökene göre yapılan alt analizde ise yalnız Malezyalı psoriasis hastalarında CT genotip frekansı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur⁴⁹. Avusturya'da MTHFR genotipleri psoriasislilerde (n=310) kontrollerden farklı olmamakla birlikte, 33 hastada çalışılan homosistein düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştu⁵¹. Ülkemizdeki çalışmanın dahil olmadığı 2014 yılına kadar olan yayınlar ile yapılan iki meta-analizde psoriasis ile MTHFR polimorfizmi arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır^{52,53}. Özetle hem psoriazisin MTHFR polimorfizmi

açısından sağlıklı kişilere göre farklılık göstermesi, hem de polimorfizm ile homosistein arasında ilişki olması sabit bulgular değildir.

Sonuç

Çalışmamızda psoriasis hastalarının, diğer çalışmalarla birlikte %40'lık bir oran içine girecek şekilde, kontrol grubuyla benzer plazma homosistein düzeyine sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 değerleri de sağlıklı kişilerden farklı değildir. Homosistein KVH ile enflamasyon ve otoimmüneye, epigenetik etkisi olan DNA metilasyonu ile ilişkileri nedeniyle psoriazisteki hastalık patogenezine ve/veya komorbidite patogenezine katkı veriyor olabilir. Ancak tedavi yanıtı farklılıklarında da görüldüğü gibi psoriazisi hastalar muhtemelen heterojen genetik, epigenetik altyapıya sahip olup farklı çevresel etkilere maruz kalırlar. Bu nedenle kliniğimizde takip edilen psoriazisi hastalar çevresel ya da genetik yapıları gereği homosistein yüksekliği yaratan süreçlere karşı korunaklı olabilir. Gelecekte yürütülecek çok merkezli, komorbiditeleri olan ve olmayan, çok sayıdaki psoriasis hastasını kapsayan çalışmalarda kan homosistein düzeylerinin incelenmesi, psoriatik plak ve normal deri dokularında homosistein düzeylerinin gösterilebilmesi ve psoriasis hastalarında homosisteinin immünolojik yollara etkilerinin araştırılması gibi çalışmalar homosisteinin psoriazisteki olası rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.U., Konsept: M.U., E.Ş., N.Ş., G.K., A.K., Dizayn: M.U., D.K., C.G., Veri Toplama veya İşleme: M.U., A.K., D.K., C.G., Analiz veya Yorumlama: M.U., İ.K.Ö., Literatür Arama: M.U., E.Ş., G.K., N.Ş., Yazan: M.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gelfand JM, Neiman AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
- Mallbris L, Akre O, Granath F, et al: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30.
- Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH: Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and metaanalysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:2340-6.
- Ryan C, Kirby B: Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* 2015;33:41-55.
- Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE: Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:347-54.
- Ray JG: Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
- Eikellboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S: Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Wollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.

9. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
10. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-57.
11. Ganguly P, Alam SF: Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition J* 2015;14:6.
12. Nygaard O, Vollset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:425-54.
13. Akcali C, Buyukcelik B, Kirtak N, Inaloz S: Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *J Int Med Res* 2014;42:386-94.
14. Erturan I, Köroğlu BK, Adiloğlu A, et al: Evaluation of serum sCD40L and homocysteine levels with subclinical atherosclerosis indicators in patients with psoriasis: a pilot study. *Int J Dermatol* 2014;53:503-9.
15. Liew SC, Das-Gupta E, Wong SF, Lee N, Safdar N, Jamil A: Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: a case-control study. *Nutr J* 2012;11:1.
16. Romani J, Caixas A, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Luelmo J: Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;166:1237-44.
17. Ataseven A, Kesli R, Kurtipek GS, Ozturk P: Assessment of Lipocalin 2, Clusterin, Soluble Tumor Necrosis factor receptor-1, interleukin-6, homocysteine and uric acid levels in patients with psoriasis. *Dis Markers* 2014;2014:541709.
18. Cakmak SK, Gül U, Kiliç C, Gönül M, Soyulu S, Kiliç A: Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:300-3.
19. Bilgiç R, Yıldız H, Karabudak Abuaf Ö, İpçioğlu OM, Doğan B: Psoriasis hastalarında serum asimetrik dimetilarginin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2015;49:13-8.
20. Karabacak E, Aydın E, Özcan O et al: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C>T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:697-702.
21. Karabudak O, Ulusoy RE, Eriçi AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y: Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Dermato Venereol* 2008;88:337-40.
22. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A: Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003;332:23-30.
23. Didar Balci D, Yönden Z, Doğramacı ÇA, Duran N: Hafif ve orta şiddetli psoriyazis hastalarında serum yüksek sensitif C reaktif protein ve homosistein düzeyleri. *Turkderm* 2009;43:53-7.
24. Bilgiç Ö, Altinyazar HC, Baran H, Ünlü A: Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2015;307:439-44.
25. Giannoni M, Consales V, Campanati A, et al: Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: Our experience and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1781-5.
26. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G: Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;155:1165-9.
27. Brazzelli V, Grasso V, Fornara L, et al: Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:911-6.
28. Richetta AG, Mattozzi C, Macaluso L, et al: Homocysteine plasmatic status in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:621-3.
29. Gisondi P, Malerba M, Malara G, et al: C-reactive protein and markers for thrombophilia in patients with chronic plaque psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:1195-202.
30. Tobin AM, Hughes R, Hand EB, Leong T, Graham IM, Kirby B: Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:19-23.
31. Refsum H, Helland S, Ueland PM: Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:510-20.
32. Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG: Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature. *Mol Genet Metab* 2014;113:243-52.
33. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R: Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol* 2015;64:313-23.
34. Baiqiu W, Songbin F, Guiyin Z, Pu L: Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase. *Chin Med Sci J* 2000;15:119-20.
35. Zhou S, Zhang Z, Xu G: Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2014;13:134.
36. Asefi M, Vaisi-Raygani A, Khodarahmi R, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase (rs1801133) polymorphism and psoriasis: contribution to oxidative stress, lipid peroxidation and correlation with vascular adhesion protein 1, preliminary report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1192-8.
37. Baiqiu W, Songbin F, Guiyin Z, Pu L: Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase. *Chin Med Sci J* 2000;15:119-20.
38. Krajcovicová-Kudláčková M, Blazicek P, Kopicová J, Béderová A, Babinská K: Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores. *Ann Nutr Metab* 2000;44:135-8.
39. Kang SS, Wong PW, Malinow MR: Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:279-98.
40. Lazzarini PE, Capecchi PL, Selvi E, et al: Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007;6:503-9.
41. Dawson H, Collins G, Pyle R, Deep-Dixit V, Taub DD: The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function. *Mech Ageing Dev* 2004;125:107-10.
42. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, Schennach H, Fuchs D: Homocysteine accumulates in supernatants of stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003;134:53-6.
43. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al: Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol* 2000;27:1241-6.
44. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, et al: Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol* 1995;22:680-3.
45. <https://www.bda.uk.com/foodfacts/FolicAcid.pdf>
46. Liew SC, Gupta ED: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015;58:1-10.
47. Karabacak E, Aydın E, Özcan O, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C>T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:697-702.
48. İzmirli M, Sen BB, Rifaioğlu E, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in psoriasis in southern Turkey. *An Bras Dermatol* 2016;91:611-3.
49. Liew SC, Das-Gupta E, Wong SF, Lee N, Safdar N, Jamil A: Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: a case-control study. *Nutrition J* 2012;11:1.
50. Vasku V, Bienertova-Vasku J, Necas M, Vasku A: MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clin Exp Med* 2009;9:327-31.
51. Weger W, Hofer A, Stanger O, et al: The methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T gene polymorphism is not associated with chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol* 2008;17:748-51.
52. Wu D, Shi D, Yang L, Zhu X: Association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and psoriasis: A meta analysis. *J Dermatol* 2016;43:162-9.
53. Qi JH, Qi JH, Shi N, Chen YJ, Nie G: Association between MTHFR 677C/T polymorphism and psoriasis risk: a meta analysis. *Genet Mol Res* 2015;14:3869-76.