



**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERİ
VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TİP PSORİAZİS HASTALARININ
KARDİYOVASKÜLER RİSK AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE KAYA

BOLU 2014

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERİ
VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TİP PSORİAZİS HASTALARININ
KARDİYOVASKÜLER RİSK AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE KAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Mualla POLAT

**Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından
2014.08.25.742 proje numarası ile desteklenmiştir.**

BOLU 2014

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi bilgi ve tecrübelerini her fırsatta aktararak yetişmemde sonsuz katkısı bulunan, mesleki yaklaşım ve insan ilişkileri konusunda kendime örnek aldığım değerli hocalarım Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ali Haydar Parlak’a ve Doç. Dr. Nadir Göksügür’e;

İhtisasım süresince çok değerli bilgi ve tecrübesi ile yetişmemde sonsuz katkısı olan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, bana bilimsel çalışma zevkini aşılayan hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mualla Polat’a;

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Güler Buğdaycı, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Serkan Öztürk hocama ve Dr. İbrahim Dönmez’e ;

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde katkıları olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Aysu Kıyan’a ve Eğitimde Ölçme ve Değerlendirme Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevilay Kilmen’e;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uzm.Dr. İsmail Örs, Uzm.Dr. Erkan Kılıç, Uzm.Dr. Anıl Makara, Dr. Bengü Altunay Tuman, Dr. Gülden Konur’a;

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok değerli aileme;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Kaya

2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v-vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.3.1. Etiyoloji.....	4
2.1.3.1.1. Genetik Faktörler.....	4
2.1.3.1.2. Tetikleyici Faktörler.....	4
2.1.3.1.2.1.Enfeksiyonlar.....	4
2.1.3.1.2.2. Travma (Koebner fenomeni).....	5
2.1.3.1.2.3. İlaçlar.....	5
2.1.3.1.2.4. Güneş Işığı.....	5
2.1.3.1.2.5. Endokrin Faktörler.....	5
2.1.3.1.2.6. Alkol ve Sigara.....	5
2.1.3.2. Psoriasis İmmünpatogenezi.....	6
2.1.3.2.1. İmmünpatogenezde rol alan hücreler ve etki mekanizmaları.....	6

2.1.3.2.1.1. T lenfositler.....	6
2.1.3.2.1.2. Dendritik hücreler.....	6
2.1.3.2.1.3. Makrofajlar.....	8
2.1.3.2.1.4. Keratinositler.....	8
2.1.3.2.1.5. Sitokinler.....	8
2.1.4. Psoriasis Klinik Alt Tipleri.....	9
2.1.4.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis).....	9
2.1.4.2. Guttat Psoriasis	9
2.1.4.3. Eritrodermik Psoriasis	9
2.1.4.4. Püstüler Psoriasis.....	10
2.1.4.4.1. Generalize Püstüler Psoriasis	10
2.1.4.4.2. Lokalize Püstüler Psoriasis.....	10
2.1.4.5. İnvers Psoriasis	10
2.1.4.6. Tırnak Psoriazisi.....	10
2.1.5. Histopatoloji.....	11
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.7. Psoriasis ve Eşlik Edebilen Komorbiditeler.....	11
2.1.7.1. Psoriatik Artrit.....	11
2.1.7.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	11
2.1.7.3. Metabolik sendrom.....	12
2.1.7.4. Obezite.....	12
2.1.7.5. Diyabetes Mellitus.....	12
2.1.7.6. Hipertansiyon.....	13
2.1.7.7. Dislipidemi.....	13
2.1.7.8. Kardiyovasküler risk.....	13
2.1.7.9. Anksiyete ve Depresyon.....	15
2.1.8. Psoriaziste Tedavi	16
2.1.8.1. Topikal Tedaviler.....	16

2.1.8.1.1. Kortikosteroidler.....	16
2.1.8.1.2. D vitamini Analogları.....	16
2.1.8.1.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri.....	16
2.1.8.1.4. Keratolitikler.....	16
2.1.8.2. Fototerapi.....	17
2.1.8.3. Sistemik Tedaviler.....	17
2.2. Endokan	18
2.3. Homosistein.....	20
3. MATERYAL VE METOD.....	23
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ...	68
7. KAYNAKLAR.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA:	Asimetrik dimetilarjinin
CAC:	Koroner arter kalsifikasyonu
cIMT:	Karotis arter intima-media kalınlığı
CLA:	Kutanöz lenfosit antijeni
CRP:	C reaktif protein
hs-CRP:	Yüksek sensitif C reaktif protein
DDE:	Doku Doppler ekokardiyografi
DSG:	Doku senkronizasyon görüntüleme
DZ:	Deselerasyon zamanı
EKG:	Elektrokardiyografi
ESM-1:	Endotel spesifik markır-1
ET:	Ejeksiyon süresi
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
GM-CSF:	Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
HLA:	İnsan lökosit antijeni
HGF:	Hepatosit büyüme faktörü
ICAM:	İnterselüler adezyon molekülü
IL:	İnterlökin
IMID:	İmmünite aracılı inflamatuvar hastalık
IFN:	İnterferon
ILGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IVRT:	İnterventriküler relaksasyon süresi
IVKT:	İnterventriküler kontraksiyon süresi
IVS:	İnterventriküler septum
KGF:	Keratinosit büyüme faktörü
LFA:	Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
LVDD:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVSD:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVEF:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MI:	Miyokard infarktüsü
MPI:	Miyokardiyal performans indeksi

MCP:	Monosit kemoatraktan protein
MHC:	Major Histokompatibilite Kompleksi
MMP:	Matriks metalloproteinaz
NK:	Doğal öldürücüler
NO:	Nitrik oksit
PAF:	Platelet aktive edici faktör
PAI:	Plazminojen aktivator inhibitörü
PAŞİ:	Psoriasis alan şiddet indeksi
PSORS1:	Psoriasis susceptibility-1
RCF:	Red cell folat
TGF:	Transforme edici büyüme faktörü
T h:	Yardımcı T lenfosit
TNF:	Tümör nekroz faktörü
Treg:	Regülatuar T hücre
VCAM:	Vasküler selüler adezyon molekülü
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Psoriasis ve ateroskleroz gelişimindeki ortak mekanizma

Şekil 2.3.1. Homosistein metabolizması

Şekil 2.3.2. Homosistein metabolizması ve kardiyovasküler patogenezi

Şekil 4.1. Psoriasis grubunda cinsiyet dağılımı

Şekil 4.2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Şekil 4.3. Hasta grubunda PAŞİ değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Şekil 4.4. Psoriasis ve kontrol grubunda endokan düzeyleri

Şekil 4.5. Psoriasis ve kontrol grubunda homosistein düzeyleri

Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunda Tei İndeksi değerleri

Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubunda E/Em oranlarının dağılımı

Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubunda E/A oranlarının dağılımı

Şekil 4.9. DSG yöntemi ile sol ventrikül asenkroni değerlerinin ölçümü

Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubunda Zs-12-SD düzeylerinin dağılımı

Şekil 4.11. Psoriasis grubunda PAŞİ ile endokan düzeyi arasında korelasyon

Şekil 4.12. Psoriasis grubunda PAŞİ ile homosistein düzeyi arasında korelasyon

Şekil 4.13. Hastalık süresi ile serum endokan düzeyleri arasında korelasyon

TABLÖLAR

Tablo 3.1.1. Vücut Kitle İndeksi sınıflaması

Tablo 3.1.2. PAŞİ skorunun hesaplanması

Tablo 4.1. Psoriasis grubuna ait demografik veriler ve bazı klinik/laboratuvar bulgular

Tablo 4.2. Kontrol grubuna ait demografik veriler ve bazı klinik/laboratuvar bulgular

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.5. Psoriasis hastalarının hastalık süre ortalaması

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun VKİ ve laboratuvar değerleri

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun endokan ve homosistein düzeyleri

Tablo 4.8. Psoriasis grubunda endokan ve homosistein düzeyleri

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametreleri

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun DSG parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda senkronizasyon durumunun yüzdelere göre dağılımının karşılaştırılması

Tablo 4.12. Hasta grubunda PAŞİ ve endokan düzeyleri arasında korelasyon

Tablo 4.13. Psoriasis grubunda PAŞİ ile homosistein düzeyi arasında korelasyon

Tablo 4.14. Hastalık süresi ile serum endokan düzeyleri arasında korelasyon

Tablo 4.15. Psoriasis grubunda hastalık süresi ile homosistein düzeyi arasında korelasyon

Tablo 4.16. Psoriasis grubunda endokan ve homosistein düzeyleriyle kan parametrelerinin korelasyonu

ÖZET

Hatice Kaya. Kronik plak tip psoriasis hastalarının kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2014.

Psoriasis immün aracılı, kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir dermatozudur. Birçok epidemiyolojik çalışma, psoriasis hastalarının normal popülasyona göre çok daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğunu göstermektedir. Etiyopatogeneizde psoriazisteki kronik inflamasyonun ateroskleroz ve vasküler endotelyal hasar gelişiminde etkin bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle son yapılan çalışmalarda, vasküler endotelyal hasar belirteçlerinden olan endokan ve ateroskleroz gelişiminde rolü olan homosistein düzeyleri incelenmektedir. Biz de geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmediği bireylerde, serum endokan, homosistein düzeyleri ve ekokardiyografik parametreler ile psoriasis hastalarının kardiyovasküler risk açısından incelenmesini amaçladık.

Çalışmamız, kronik plak tip psoriasis tanısı almış 40 hasta ve demografik ve biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel farklılık göstermeyen 40 sağlıklı kontrol grubu ile yapıldı. Psoriasis grubunda, serum endokan ve homosistein düzeyinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ($p<0,001$). Serum endokan düzeyi ile hastalık süresi pozitif korelasyon göstermekteydi ($p<0.001$, $r=0,725$). Tei indeksinin, psoriasis grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). E/A ve E/Em oranının ise hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Sol ventrikül asenkronisini gösteren tüm DSG parametrelerinin, psoriasis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç olarak, psoriasis grubunda serum endokan, homosistein yüksekliği ve kardiyak parametrelerin kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda farklılık göstermesi, psoriaziste subklinik kardiyak hasarın olduğu ve bunda psoriasis hastalığının başlıbaşına kardiyovasküler bir risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak bulgularımızın daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Kardiyovasküler komorbidite, Endokan, Homosistein, Ekokardiyografi

ABSTRACT

Hatice Kaya. Evaluation of cardiovascular risk in patients with chronic plaque type psoriasis, Medical Speciality Thesis, Bolu, 2014.

Psoriasis is an immune mediated, chronic, recurrent, inflammatory dermatosis. Several epidemiologic studies have showed that psoriasis patients have higher risk of cardiovascular disease compared to healthy population. In the etiopathogenesis of cardiac disorders, chronic inflammation of psoriasis plays an effective role in the development of atherosclerosis and vascular endothelial injury. Therefore, in recent studies, the levels of endocan, a marker of vascular injury and homocysteine, which has a role in the development of atherosclerosis, are being examined. We also aimed to investigate the correlation between serum endocan, homocysteine levels, echocardiographic parameters and cardiovascular risk in psoriasis patient without traditional cardiovascular risk factors.

Our study was performed on 40 patients with chronic plaque type psoriasis and a group of 40 healthy volunteers who do not generate statistically significant difference about demographic and biochemical parameters. Serum endocan and homocysteine levels were significantly higher in patients compared to controls ($p<0,001$). There was a positive correlation between serum endocan levels and the duration of the disease ($p<0.001$, $r=0,725$). Tei index was significantly higher in patients compared to controls ($p<0,001$). E/A and E/Em ratios were lower in patients compared to controls ($p=0,028$). All TSI parameters related to left ventricular asynchrony were higher in patients significantly, compared to the control groups ($p<0.001$).

In conclusion, higher serum levels of endocan and homocystein and the significant variation in cardiac parameters in psoriasis patients compared to controls support the hypothesis that subclinical cardiac damage occurs in psoriasis and psoriasis alone is a cardiovascular risk factor. More comprehensive studies are needed to support these results.

Key Words: Psoriasis, cardiovascular comorbidities, endocan, homocysteine, echocardiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis epidermiste hiperproliferasyon ile seyreden, immün aracılı, kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir dermatozdur (1). Hastalığın T hücre aracılı multifaktöryel, multigenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve immunpatogenezi anlamaya yönelik yapılan son yayınlarda, hastalığın sadece deriyle sınırlı olmadığı, çeşitli komorbiditelere sahip sistemik bir hastalık olduğu fikri ön plana çıkmıştır (2). Son yapılan çalışmalar, özellikle genç yaş ve şiddetli plak tip psoriasis olan hastaların normal popülasyona göre yaklaşık iki kat artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite oranına sahip olduğunu göstermektedir (3,4).

Etiyopatogeneizde, geleneksel risk faktörlerinden (yaş, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara-alkol kullanımı vb) bağımsız olarak psoriasisteki moleküler ve inflamatuvar yolağın, ateroskleroz ve vasküler endotelial hasar gelişiminde de etkin bir rolü olduğu ve psoriasisin başlı başına kardiyovasküler bir risk faktörü olarak ele alınabileceği düşünülmektedir (4,5). Yapılan çalışmalarda sublinik ateroskleroza ve kardiyovasküler riski belirlemede yeni bir biyomarkör olarak kabul edilen homosistein ve endokan düzeylerinin, birçok damar hastalığında önemli bir rolü olduğu saptanmıştır (6). Hiperhomosisteineminin, doğal nitrik oksit sentaz inhibisyonu yapan asimetrik dimetilarginin (ADMA) akümülyasyonunu tetikleyerek oksidatif stresi arttırdığı, koagülasyon kaskadını aktive ettiği, endotelial disfonksiyona ve aterogeneze yol açtığı bilinmektedir (7,8). Endokan ise, vasküler endotel hücrelerinde eksprese olan organ spesifik bir molekül olup, endotel spesifik markör-1 (ESM-1) olarak adlandırılır. Psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere, malignensi gibi angiogenezin ön planda olduğu durumlarda da

serumda saptanmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde kritik mediatörler olan vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF)–A ve (VEGF)–C gibi proanjiojenik moleküllerin varlığında, endokan ekspresyon artışı olmaktadır. Keratinositler tarafından yüksek oranda salınan VEGF, endotel hücre proliferasyonunu uyarak intimal hiperplaziye yol açmaktadır. Bu nedenle endokan, yeni bir endotelyal disfonksiyon belirtici olarak değerlendirilebilmektedir (9).

Psoriasis 2012 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklar Korunma Rehberi'nde, yüksek kardiyovasküler hastalık risk grubu arasında yer almaktadır. Dolayısıyla psoriasis hastalarının subklinik ateroskleroz gelişimi konusunda bilinçlendirilmesi, hekimlerin tedavi seçiminde komorbiditeleri göz önünde bulundurmaları gerekliliği açıktır (10).

Biz de çalışmamızda, bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmediği yaş, cinsiyet ve metabolik parametreleri kontrol grubuyla aynı olan psoriasis hastalarında serum endokan ve homosistein düzeylerinin ekokardiyografik değerlendirme ile korelasyonunu inceleyerek, psoriasisin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını, riskin hastalık süresi ve/veya şiddeti ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriazis: Psoriazis, derinin sık görülen, keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklarla karakterize, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden, inflamatuvar bir hastalıktır (11). Yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesinden ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriyle sınırlı bir hastalıktan ziyade, bir hastalık spektrumu veya sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (12).

2.1.1. Tarihçe: Hastalığı ilk olarak tanımlayan Hipokrat (M.Ö. 416-377) kuru ve kepekli lezyonları ifade eden “hypopso-ro-dea” terimini, Celsus (M.Ö.25-M.S.45) ise "psora", "lepra" terimlerini kullanmıştır (14). "Psora" terimi, Yunancada kaşıntılı ve kepekli deri hastalıkları anlamına gelmektedir. Ferdinand Von Hebra tarafından 1841 yılında bu hastalığa "psoriazis" adı verilmiştir (15,16).

2.1.2. Epidemiyoloji: Psoriazis prevalansı farklı etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde değişiklik göstermektedir. Parisi ve ark. 2012 yılında yaptığı bir çalışmada psoriazis sıklığını, Avrupa’da % 0.73-2.9, ABD’ de % 0.7-2.6 olarak bildirilmiştir. Japonlar, zenciler, Asya, Afrika ve Kızılderililerde % 0.5 den daha az sıklıkta görülmektedir (17,18). Kundakçı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, Türkiye’de % 1.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19). Hastalık, kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Başlangıç yaşına göre bimodal dağılım gösteren psoriazis, Tip-1 (<40 yaş) HLA ilişkili (HLA-Cw6 pozitifliği), şiddetli form ve Tip-2 (>40 yaş) HLA ile ilişkisi olmayan, hafif seyirli form olarak iki alt gruba ayrılmaktadır (19).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

2.1.3.1. Etiyoloji

2.1.3.1.1. Genetik Faktörler: Epidemiyolojik çalışmalar ve soyağacı analizlerinde poligenik ve multifaktöryel kalıtımın olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır (21). Aile öyküsü olmayan bir çocukta hastalığın görülme riski %1-2 iken, bir ebeveyninde psoriasis varsa, bu oran %10'a, her iki ebeveyninde psoriasis öyküsü mevcut ise %50'ye yükselmektedir. Ayrıca, monozigot ikizlerde konkordansın (%73), dizigot ikizlere (%20) göre 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ancak monozigot ikizlerde bile konkordansın %100 olmaması, çevresel etkenlerin de psoriasis etiyojisinde önemli olduğunu göstermektedir (22). Hastalığın oluşumunda, 19 genetik lokus, 15 farklı kromozomun rolü üzerinde durulmaktadır. Bunların bazıları HLA ile ilişkili, bazıları ise HLA dışı lokuslardır. Bunlardan Psoriasis susceptibility-1 (PSORS1) lokusunun psoriasis riskini belirleyen en önemli genetik lokus olduğu düşünülmektedir. Psoriasisin ilişkili olduğu düşünülen diğer önemli lokuslar; PSORS2 (17q24-q25), PSORS3 (4q32-35), PSORS4 (1q21.3), PSORS5 (3q21), PSORS6 (19p13-q13), PSORS7 (1p35-34), PSORS8 (16q12-q13) ve PSORS9 (4q28-q31) olarak tanımlanmıştır (23). Psoriaziste %70 oranıyla en yüksek birliktelik HLA-Cw6 ile bulunmuştur. Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada ise, psoriaziste HLA 29, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8 ve DQ9 antijenleri ile birliktelik gösterilmiştir (24).

2.1.3.1.2. Tetikleyici Faktörler:

2.1.3.1.2.1. Enfeksiyonlar: Bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere, viral ve fungal ajanlar da psoriasis kliniğini şiddetlendirebilmektedir. *Beta-hemolitik*

streptokoklar özellikle guttat psoriazisin alevlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bakteriyel endotoksinin, süperantijen özelliği ile T hücre, makrofaj ve langerhans hücrelerini aktive ederek psoriazise yol açtığı bildirilmektedir (25).

2.1.3.1.2.2. Travma (Koebner fenomeni): Mekanik, ultraviyole (UV), yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler, genetik olarak yatkın bireylerde, psoriazis gelişimini tetikleyebilir. Travma sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde yeni elementer lezyonların ortaya çıkması, Koebner fenomeni olarak adlandırılır (25).

2.1.3.1.2.3. İlaçlar: Anjiotensin-Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, β -blokerler, antimalaryaller, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ajanlar (gemfibrozil) ve lityum gibi ilaçlar psoriazisi başlatır veya tetikleyebilir (25).

2.1.3.1.2.4. Güneş Işığı: Ultraviyole, psoriazis tedavisinde kullanılan etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, aşırı maruziyette köbnerizasyon ile alevlenmeye de yol açabilmektedir (22).

2.1.3.1.2.5. Endokrin Faktörler: Generalize püstüler psoriaziste hipokalseminin tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analoglarının psoriaziste düzelme sağladığı bilinmektedir (25).

2.1.3.1.2.6. Alkol ve Sigara: Alkol ve sigara kullanımı; hücrel immunitiyi baskılayıp, lenfosit proliferasyonu ve proinflamatuar sitokinleri artırarak tetikleyici rol oynayabilmektedir (26).

2.1.3.2. Psoriazis İmmünpatogenezi

Psoriazis; keratinositlerde hiperproliferasyon, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemelerle karakterizedir. Ayrıca, hem doğal (native) hem de kazanılmış (adaptive) immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkması nedeniyle, IMID (Immune Mediated Inflammatory Disease) olarak tanımlanmaktadır (1,21). Psoriaziste, hem doğal immunitenin hem de kazanılmış immün yanıt sisteminin iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir (27). Psoriazisin T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da güncel görüş psoriazisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve keratinositler arasındaki ilişkiler sonucu ortaya çıktığı yönündedir (21,25).

2.1.3.2.1. İmmünpatogeneizde rol alan hücreler ve etki mekanizmaları:

2.1.3.2.1.1. T lenfositler: Psoriazis T hücre aracılı immün bir hastalıktır. Psoriatik lezyonlardaki artmış interlökin-2 (IL-2), İnterferon- γ (IFN- γ) ve azalmış IL-4 ekspresyonu ile hastalığın T-helper tip 1 hücre sitokin paternine uyduğu düşünülmektedir. Psoriazis hastalarının plaklarında ve kanında özellikle, sürekli kan ile periferik dokular arasında göç edip dokuda bir uyarıcı ile karşılaşınca sitokin salan, efektör-bellek T hücreleri artmıştır. Hücreler aracılığıyla gelişen fenotipik değişiklikler üç aşamada ortaya çıkar. Bunlar; T lenfositlerin aktivasyonu, T lenfositlerin deriye göçü ve derideki efektör T hücrelerinin sitokin salgılaması ve immünolojik kaskadın büyümesi şeklinde görülür (21,25,29).

Psoriaziste aktif efektör-bellek T hücrelerin deriye göçünü sağlayan "kutanöz lenfosit ilişkili antijen" (CLA) ekspresyonu artmıştır. CLA, dermisteki endotel hücre

yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine (E-selektin ve P-selektin) bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir taraftan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ve çok geç antijen (VLA)-4 eksprese etmelerine, diğer taraftan da endotel hücrelerini uyararak interselüler adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) eksprese etmelerine neden olur (21). Bu moleküllerin etkileşimi sonucunda aktive olan T hücrelerinin diapedezis denen, postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır. Aktif T hücreler IFN- γ veya Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar (21,25). TNF- α aynı zamanda keratinositlerden vasküler endotel hücre büyüme faktörü (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (29). TNF- α , IL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. IFN- α ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı dirençli olmasını sağlar (29-31).

2.1.3.2.1.2. Dendritik hücreler: Deride bulunan özelleşmiş antijen sunan hücreler olarak rol alan dendritik hücreler, self toleransın gelişiminde ve adaptif immün cevap oluşumunda önemlidir. Psoriatik lezyonlarda; langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücreler bulunabilmektedir. Dendritik hücreler hem antijenin alınıp naif T lenfosit sunumunu sağlar hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla T hücresinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Psoriasis oluşumunda çok önemli rolü olan myeloid dendritik hücreler TNF- α üretmekte, naif T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır. Plazmositoid dendritik hücreler ise, IFN- α yolağını aktive etmektedirler (31).

2.1.3.2.1.3. Makrofajlar: Makrofajlar psoriasis lezyonlarında başlıca TNF- α sekresyonunu arttırarak etki ederler. TNF- α ile birlikte salgılamış olduğu IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu artırırken, inflamasyon ve anjiyogenezi de uyarmaktadırlar (29,31).

2.1.3.2.1.4. Keratinositler: Uyarılmış keratinositler TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8, kemokin ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) gibi çeşitli mediatörler salgılayarak derideki inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynamaktadırlar. Psoriasisde epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (10,21).

2.1.3.2.1.5. Sitokinler: Psoriasis lezyonlarında T lenfositler tarafından salınan Tip 1 sitokinler (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ , IL-23, IL-17, IL-20 ve IL-18) bulunmaktadır. Psoriasis ile ilişkili kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan bu sitokinler sorumludur (17). IL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'nın üretimini arttırır. T lenfosit ve NK hücrelerinin proliferasyonunu tetikleyen ana sinyal, IFN- γ ve TNF- α üretimini tetikleyen IL-12'dir. IL-17 keratinositlerin IL-6, IL-8, granülosit makrofaj-koloni sitümüle edici faktör (GM-CSF), ICAM-1 salgılamasını ve dendritik hücre maturasyonunu sağlar. IL-23, Th1 ve sitotoksik T hücre yanıtını düzenler. IL-23 tarafından salınımı düzenlenen IL-22'nin ise epidermal hiperplazi ve dermal infiltrasyonda önemli olduğu gösterilmiştir (21). Prostoglandin, lökotrien sentezi ile beraber ICAM ve E- selektin üretiminde de artışa neden olur. IL-1, IL-6, IL-8, TGF- α , GM-CSF gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır. VEGF salınımında artış yapar. Keratinosit proliferasyonunu indükler. VEGF, TGF- α , ILGF-1, amfiregulin ve IL-20 gibi büyüme faktörleri psoriasis lezyonlarında artmış olarak

bulunmuştur. Bu büyüme faktörleri epidermal hiperplazi, apoptosise rezistans, neoanjiyogenesis ve T hücre büyümesinde amplifikasyona yol açar (27).

2.1.4. Psoriazis Klinik Alt Tipleri

2.1.4.1. Kronik Plak Psoriazis (Psoriazis Vulgaris): En sık görülen klinik form olup, tüm psoriazisli hastalarının yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır (32). Lezyonlar sıklıkla diz, dirsek, saçlı deri, lomber bölge ve umblikus yerleşimlidir. Psoriatik plaklar genellikle keskin sınırlı, eritemli, üzeri sedefi skuamalarla kaplıdır. Kepeklerin üzerleri kazınırsa kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. 'Mum lekesi fenomeni' olarak adlandırılan bu durum parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psoriazis plağında skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriazis için patognomonik bir bulgudur ve 'son zar fenomeni' olarak bilinir. Kazıma işlemine bir süre daha devam edildiğinde, papillomatozis ve kapiller dilatasyona bağlı olarak gelişen ve 'Auspitz belirtisi' olarak adlandırılan kanama odakları görülür. Psoriazis plakları iyileştiğinde ise 'Woronoff halkası' olarak tanımlanan, plak çevresinde hipopigmente bir zon oluşur (33).

2.1.4.2. Guttat Psoriasis: Akut başlangıçlı, çok sayıda, 2-5 mm çaplı, su damlası şeklinde, kırmızı-pembe renkli, hafif skuamlı papüller ile karakterizedir. Genellikle B hemolitik streptokok enfeksiyonlarında ya da viral üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-3 hafta sonrasında ortaya çıkmaktadır (15).

2.1.4.3. Eritrodermik Psoriazis: Vücut yüzey alanının yaklaşık % 80'inden fazlasının tutulduğu psoriazis formudur (1). Eritrodermi; hipotermi,

hipoalbüminemi, yüksek debili kardiyak yetmezlik ve demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi gibi metabolik değişikliklere yol açabilmektedir. Tedaviye dirençli, fatal olabilen ağır bir klinik tablodur (14).

2.1.4.4. Püstüler Psoriasis:

2.1.4.4.1. Generalize Püstüler Psoriasis: Psoriasisin aniden ortaya çıkan, yaygın, eritemli zeminde, generalize, nonfoliküler steril püstüller ile seyreden bir formudur (11). Yüksek ateş, halsizlik ve poliartralji gibi sistemik belirtiler yanı sıra, sedimentasyon yüksekliği, lökositoz ve hipoalbüminemi gibi laboratuvar bulguları da görülebilmektedir (12). Özellikle sistemik semptomların eşlik ettiği akut formu olan Von Zumbusch tipi, hızla tedavi edilmesi gereken ağır bir tablodur (14). Gebeliğin generalize püstüler psoriazisi olarak kabul edilen formu ise impetigo herpetiformis olarak isimlendirilmektedir. Sıklıkla fleksural bölgelerden başlayıp yayılan, gruplaşma eğilimli, simetrik yerleşimli püstüler lezyonlarla karakterizedir (15).

2.1.4.4.2. Lokalize Püstüler Psoriasis: Palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı) olmak üzere iki klinik tipte görülebilmektedir (11). Bu antitenin psoriasis spektrumu içinde yer alıp almaması hala tartışmalıdır (14).

2.1.4.5. İnvers Psoriasis: Psoriasis lezyonlarının aksilla, genito-krural bölge ve boyun gibi intertriginöz bölgelere yerleşen psoriasis tipidir. (34).

2.1.4.6. Tırnak Psoriazisi: Psoriasis hastalarının yaklaşık %10-80'inde tırnak tutulumu görülür (11). Tırnak tutulumu özellikle psoriatik artropati ile birlikte görülmektedir. Yağ damlası (salmon lekeleri), pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz, kaba tırnak distrofisi, diskolarasyon ve splinter hemorajiler izlenebilir (11-15).

2.1.5. Histopatoloji:

Psoriaziste akantoz ve hiperkeratozun eşlik ettiği parakeratoz, granüler tabakada incelmeye, uzamış papillalarda kapiller dilatasyon, parakeratotik stratum korneum tabakasında piknotik nükleuslu nötrofillerden oluşan Munro mikroapseleri, dermiste orta derecede lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrasyon alanları izlenmektedir (14).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı:

Tanı, tipik klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur. Çok sayıda klinik alt tipi olması ve birçok dermatozla benzer morfolojiye sahip olması nedeniyle ayırıcı tanı önemlidir (1). Başlıca liken planus, pitriazis rubra pilaris, numüler dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma, seboreik dermatit, pityriasis rosea, roseola sifilitika, parapsoriazis ve tinea corporis ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (11-14).

2.1.7. Psoriazis ve Eşlik Edebilen Komorbiditeler

Son yıllarda psoriazise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriazisdeki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Ulusal Psoriazis Kurumunun (National Psoriasis Foundation) yaptığı bir çalışmada; psoriatik artrit, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar psoriazise eşlik eden komorbiditelerin başında gelmektedir (35-37).

2.1.7.1. Psoriatik Artrit: Psoriazis seyrinde gelişen seronegatif inflamatuvar bir artrit. Patogeneizde T lenfositlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir (35). Genel popülasyonda yaklaşık % 0.25 prevalansa sahipken, psoriazis hastalarında % 5-48 oranında artrit geliştiği bildirilmektedir (37). Asimetrik oligoartiküler artrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mutilans şeklinde beş ayrı klinik şekli mevcuttur.

En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu olmaktadır (36).

2.1.7.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Genel popülasyona kıyasla psoriasis hastalarında crohn hastalığı ve ülseratif kolitin çok daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir. Her iki hastalık patogeneğinde yer alan TNF- α geni, PSORS-1 lokusuna oldukça yakın yerleşmektedir (37). Ayrıca psoriastada Th 17 tarafından salınan IL-23 intestinal inflamasyonda rol alan ana sitokindir (38).

2.1.7.3. Metabolik sendrom: Metabolik sendrom; hipertansiyon, santral obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi klinik ve metabolik bozuklukların bir araya gelmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve kanser için artmış risk faktörüdür (35).

2.1.7.4. Obezite: Obezitenin psoriaze yol açabildiği ya da psoriasisın obezite riskini arttırdığı şeklinde çift yönlü bir ilişki olduğu hipotezi mevcuttur. Kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olarak değerlendirilen obezitede, adipoz dokuda bulunan makrofajlar inflamatuvar mediyatorların salgılanmasını uyarmaktadır. Adipositokinler olarak adlandırılan TNF- α , IL-6 ve leptin psoriasis patogeneğinde de rol almaktadır (38,39). Birçok çalışmada TNF- α inhibitörlerinin (adalimumab, etanersept) kilo alımına yol açtığı bildirilmektedir. TNF- α 'nın adipositlerden leptin salınımını düzenleyerek, vücut ağırlığı hemostazında ve iştahın dengelenmesinde rolü olduğu bilinmesine rağmen, bu konudaki mekanizma henüz netlik kazanmamıştır (39,40).

2.1.7.5. Diyabetes Mellitus: Tip 2 Diabetes Mellitus artmış insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Psoriastada artmış Th1 sitokinler insülin direncine yol açmaktadır. Al-Mutairi ve ark. yaptığı bir çalışmada

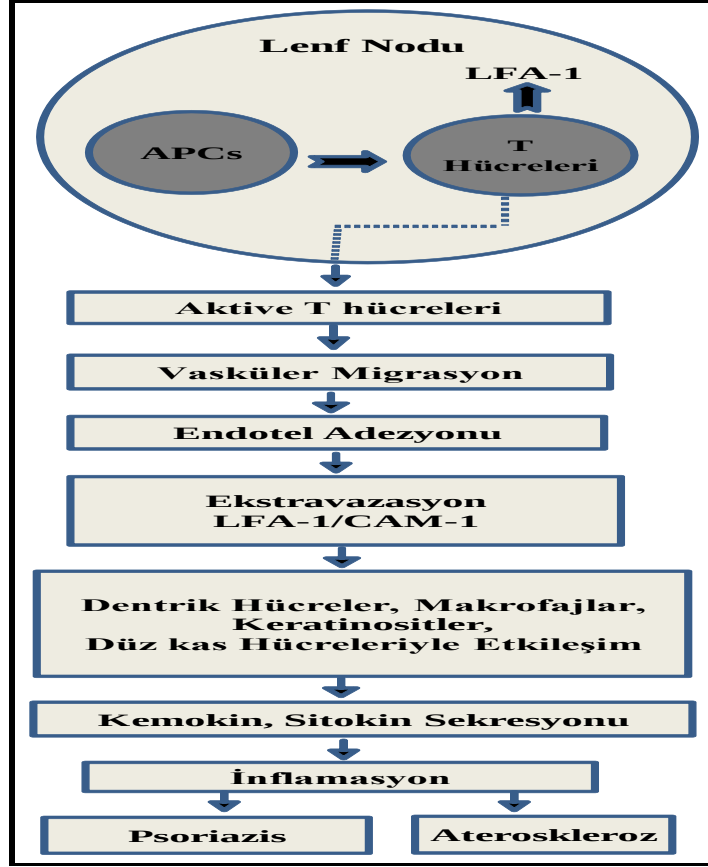
Tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığını hafif, şiddetli psoriasis ve kontrol grubunda sırasıyla; % 37.4, % 41 ve % 16 olarak bildirilmişlerdir (41).

2.1.7.6. Hipertansiyon: Psoriatik hastaların plazmasında renin ve ACE aktivitesi yüksek bulunmaktadır. Yüksek ACE düzeyi vasküler alanda sitokin regülasyonunda değişiklik yaratmaktadır. Ayrıca psoriatik lezyonlarda ve serumda potent vazokonstrüktör olan Endotelin-1 konsantrasyonu da artmıştır. Psoriasis hastalarında artmış oksidatif stresin endotelial vazodilatatör mekanizmada hasar oluşturarak hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir (41).

2.1.7.7. Dislipidemi: Kardiyovasküler mortalite, miyokart enfarktüsü, inme ve koroner arter hastalıkları için risk faktörü olan dislipidemi; LDL (low-density lipoprotein), VLDL (very low-density lipoprotein) ve trigliserid artışı ve azalmış HDL (high density lipoprotein) düzeyi ile ilişkilidir. Psoriasis immünpatogenezinde rol alan sitokinlerden, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın artışı, lipoprotein redüktaz inhibisyonu ile lipoprotein kompozisyonunu değiştirmekte, hücre adezyon molekülü ekspresyonunu arttırmakta ve arteriyel duvarda lipid deposyonu ile aterom plağı oluşumuna yol açmaktadır (41).

2.1.7.8. Kardiyovasküler risk: Psoriasis hastalarında genel popülasyona göre kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite)'nden bağımsız olarak, direk kardiyovasküler hastalık (inme, ateroskleroz, miyokart infarktüsü, koroner arter hastalığı ve endotelial disfonksiyon) görülme sıklığında artış saptanmaktadır. Bu durum, benzer immünolojik patogenezele ilişkilendirilmektedir (2). Lenf nodlarında antijen sunan hücreler naif T hücreleri aktive ederek, LFA-1 ekspresyonunu artırmaktadır. Aktive olan T hücreler kan damarlarına göç eder ve endotelial hücrelere (aterosklerozda makrofajlara) yapışırlar. Endotelial alanda LFA-1 ve ICAM1 aracılığıyla ekstravaze

olan T hücreleri psoriaziste dentritik hücreler, makrofajlar ve keratinositlerle, aterosklerozda ise düz kas hücreleriyle etkileşime girer ve sonuçta açığa çıkan kemokin ve sitokinler inflamasyonu başlatır (Şekil 2.1)(41). Histolojik olarak psoriazis ve ateroskleroz plaklarında CD4 T lenfosit, monosit/makrofaj ve dentritik hücre infiltrasyonu yanısıra, her ikisinde de IFN- γ , IL-2 ve TNF- α gibi Th1 ve Th17 tip sitokin salınımı olmasının bu durumu desteklediği bildirilmektedir (2,41,42). Ayrıca psoriazis ve aterosklerozda yoğun olarak salınan potent proanjiojenik faktör olan VEGF'in de endotelial hücrelerde mitogen etki ile intimal hiperplazi oluşturarak ateroskleroz gelişiminde etkin bir rol aldığı belirtilmektedir (42-44). Psoriaziste epitelyal turnoverın artmış olması ile hızla bölünen hücrelerdeki DNA metilasyonu ile folat düzeyi önemli oranda azalmakta ve hiperhomosistinemi oluşmaktadır. Hiperhomosistinemi endotelial hücre hasarı, trombüs oluşumu, vasküler fleksibilitenin azalmasına yol açarak kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (41,42). Ayrıca psoriazis hastalarında, psikolojik ve fizyolojik açıdan da yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi nedeniyle kardiyovasküler risk oluşturabilen obezite, sigara ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar da gelişebilmektedir (44,45).



Şekil 2.1. Psoriasis ve ateroskleroz gelişimindeki ortak mekanizma (42)

2.1.7.9. Anksiyete ve Depresyon: Psoriasis hastalarında, hastalığa bağlı kronik stresin neden olduğu psikolojik sıkıntı, utanma, çekinme, depresyon, sosyal ve fiziksel aktivitelerde kısıtlanma gibi pek çok psikososyal sorunlarla karşılaşmaktadır (45). Fiziksel ve ruhsal işlevlerdeki bu bozulmaların kalp hastalığı, kanser gibi yaşamı tehdit eden başka önemli hastalıklarla dahi kıyaslanabilir durumda önemli olduğu bildirilmiştir (46). Bu nedenle, hastalık şiddetinin belirlenmesinde dermatolojik bulgularla birlikte psikososyal durumun ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önerilmektedir (45).

2.1.8. Psoriaziste Tedavi

Psoriasisin kronik bir hastalık olması nedeniyle seçilecek tedavi yönteminden beklenen; sağladığı remisyon süresinin uzun, akut ve kronik toksisitesinin olabildiğince az olmasıdır (47). Psoriaziste tedavi yöntemleri; topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olmak üzere üç grupta incelenir (47-49).

2.1.8.1. Topikal Tedaviler

2.1.8.1.1. Kortikosteroidler: Lokalize, hafif psoriaziste ilk tedavi seçeneğidir (46). Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkilerini, hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlandıktan sonra, birçok gen transkripsiyonunu düzenleyerek gerçekleştirirler (49). Yan etkiler epidermal atrofi, stria, purpura, hipertrikoz, taşiflaksi, telenjektazi, perioral dermatit ve nadir olarak da kontakt dermatit olarak sıralanabilir (50).

2.1.8.1.2. D vitamini Analogları: Sentetik bir D vitamini analogu olan kalsipotriol, topikal kortikosteroidlerle birlikte lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneğidir (47). D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı normal seyrine çevirir (49,50).

2.1.9.1.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri: Takrolimus ve pimekrolimus kalsinörin inhibisyonu ile T lenfosit sinyal transdüksiyonunu ve IL-2 transkripsiyonunu bloke eden makrolid antibiyotiklerdir (15). Atrofi oluşturma yan etkisi bulunmadığından yüz ve intertrijinöz bölgelerdeki lezyonlarda tercih edilmektedir (48).

2.1.8.1.4. Keratolitikler: Keratolitik etkili tedaviler korneum tabakasında pH'ı düşürerek topikal tedavi için bariyer oluşturan skuamları kaldırarak etki gösterirler (46). Sıklıkla kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmakta, salisilik

asitin keratolitik etkisi ile Emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmektedir (46-48).

2.1.8.2. Fototerapi

Psoriasis tedavisinde UVB yıllardır kullanılmaktadır ancak bu spektrumun en etkili dalga boyunun 311-312 nm olduğu anlaşılmıştır üzerine dar band UVB tedavisi ön plana çıkmıştır. Etki mekanizması DNA sentezini inhibe edip, epidermal hiperproliferasyonu önlemek ve T hücrelerinin apoptozunu ve immünsupresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarmaktır (46-49).

2.1.8.3. Sistemik Tedaviler

Topikal ve ultraviyole tedavilere yanıt alınamayan ya da bunların kontrendike olduğu hafif ve orta şiddette psoriasis, şiddetli psoriasis, eritrodermik ve generalize püstüler psoriasis gibi acil tedavi gerektiren durumlarda ve psoriatik artrit varlığında sistemik tedaviler tercih edilmektedir (47,48).

2.1.8.3.1. Metotreksat: En sık kullanılan sistemik ajandır. Metotreksatın esas etkisi timidilat ve pürin sentezinin inhibisyonu ile DNA ve RNA sentezinin baskılanmasıdır (48). Aktive T hücreleri ve keratinositlerdeki nükleik asit sentezinin inhibisyonunun, metotreksatın psoriasisdeki temel etki mekanizmaları olan, antiproliferatif ve immünmodulator etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (47,50). Metotreksatın kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler risk gelişimini; C reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar belirteçleri azaltarak ve aterogenez oluşumunu engelleyerek azalttığı bildirilmektedir (51,52).

2.1.8.3.2. Siklosporin: Siklosporin, immünsupresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. T lenfositler, NK hücreler, monosit ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek etki gösterir. En önemli yan etki nefrotoksisite ve hipertansiyondur (48).

2.1.8.3.3. Asitretin: Sistemik retinoidler antipsoriyatik etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelyal büyüme faktörü yapımını baskılayarak gösterir (53). En sık gözlenen yan etkisi mukokütanöz yan etkiler olup, teratojenite nedeni ile tedavi bitiminden sonra 3 yıl süre ile kontrasepsiyon önerilir (48,53).

2.1.8.3.4. Biyolojik Ajanlar: Biyolojik ajanlar; topikal ve konvansiyonel ajanlara yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriyatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (48). Günümüzde kullanıma girmiş olan biyolojik ajanlar: TNF- α antagonistleri (Adalimumab, infliksimab, etanersept), T hücre inhibitörleri (Efalizumab, Alefasept) ve IL 12-23 yolu inhibitörleri (Ustekinumab)'dir (40,48).

2.2. Endokan (Human Endothelial cell-Specific Molecule-ESM-1)

Endokan çözünebilir kondroitin/dermatan sülfat zincirlerine sahip proteoglikan yapısında, insan endotel hücrelerine spesifik bir moleküldür. Vasküler endotelyal hücreler, renal distal tübül epitelyal hücreleri, karaciğer, bronş ve akciğer submukozal bezlerinden sekrete edilmektedir (54,55). Deneysel çalışmalar göstermektedir ki; endokan, inflamatuvar bozukluklar ve tümör progresyonundaki hücre adezyon ve ekstrasvazasyon basamağında anahtar rol oynamaktadır (6). Bunu interselüler adezyon molekülleri olan ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3'un major reseptörü olan Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) ile interaksiyonunu direk inhibe ederek oluşturmaktadır. TNF- α ve IL-1 β invitro endokan ekspresyonunu tetiklerden, INF- γ tarafından inhibe edilmektedir (9). Endokanın; anjiogenez, lenfanjiogenez ve tümör progresyonunda kritik öneme sahip, VEGF-A, VEGF-B, Fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), Hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi

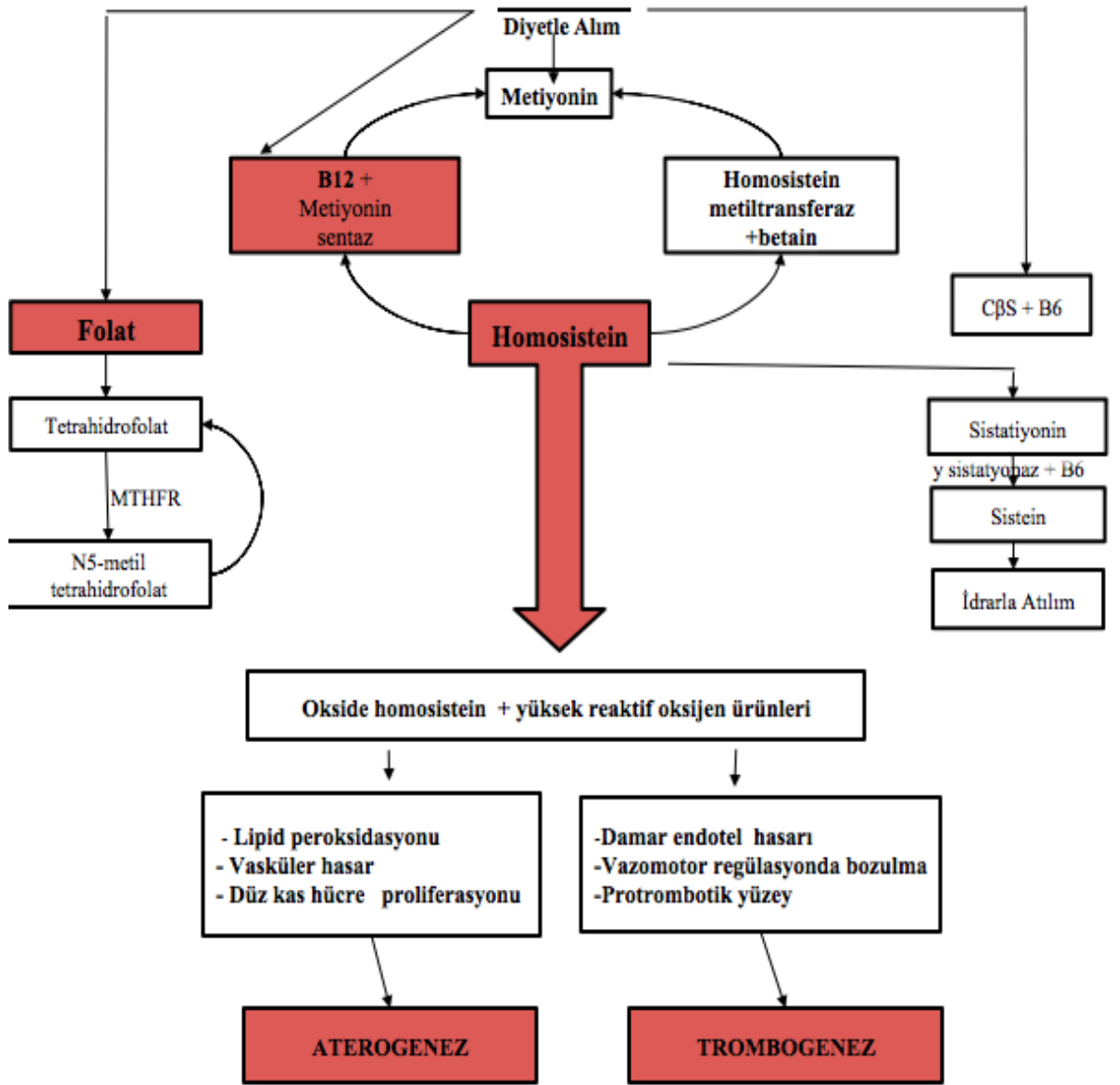
proanjiojenik moleküller tarafından güçlü bir şekilde ekspresyonu artmaktadır (56). Endokanın dermatan sülfat zincirinin büyüme faktörü resptörlerine bağlanarak mitojenik aktiviteyi ve anjiogenezisi tetikleyerek neoplazi ve tümör gelişimine yol açabildiği bilinmektedir (54,56). Son yayınlarda endokan mRNA düzeyinin akciğer kanseri gibi bir çok kanser türünde kötü prognozu gösteren önemli bir belirteç olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle endotelial disfonksiyonlarda ve tümör progresyonunda yeni bir belirteç olarak bildirilmektedir (56). Psoriasis ve Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda endokan düzeyinin hastalık aktivitesi ve psoriasisde kardiyovasküler risk ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (6,9). Psoriasis patogenezinde endokanın rolü iki mekanizma ile açıklanmaktadır:

1. Endokan, LFA-1/ICAM-1 yolağının düzenlenmesinde yer almaktadır. Bu hem dolaşımdaki lenfositlerin inflamatuvar alana göçünü, hem de LFA-1 bağımlı lökosit adezyon ve aktivasyonunu etkilemektedir.
2. Anjiogenez; psoriasis ve aterosklerozda ortaya çıkan ortak mekanizmadır. Her iki durumda da potent proanjiojenik faktör olan VEGF artışı olmaktadır. Psoriasis patogenezinde yer alan T lenfositler ve keratinositler tarafından üretilen TNF- α aracılığıyla keratinositlerden salınan artmış VEGF anjiogenezise yol açmaktadır. Salınan VEGF-A ve VEGF-C tarafından endokan ekspresyonu artmaktadır. Sonuç olarak endokanın, psoriasisde kardiyovasküler riski belirleyen önemli bir markır olabileceği düşünülmektedir (9).

(59). Plazma homosistein seviyesindeki artış ile vasküler hastalıklar arasındaki ilişki ilk kez 1969 yılında McCully tarafından ortaya konulmuştur (60). Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda artmış homosistein plazma düzeyinin ateroskleroz ve kardiyovasküler iskemik olay gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir (8). Bunlar şu şekilde sıralanmaktadır :

1. Homosistein plazmaya geçtiğinde hızla okside olur. Ortaya çıkan hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikali gibi çeşitli reaktif oksijen ürünleri, hem endotelial hasara hem de lipid peroksidasyonuna, dolayısıyla trombosit aktivasyonuna ve kümelenmesine yol açar. Endotelden serbestlesen nitrik oksit (NO), süperoksit radikaliyle birleştiği için tüketilir Ateroskleroz ve tromboz gelişimine karşı damar duvarında koruyucu etkiye sahip nitrik oksit düzeyinin azalması ile de vasküler hasar, aterom plağı ve ateroskleroz gelişimi kolaylaşmaktadır (59-62).
2. Hiperhomosisteinemi, faktör XII ve faktör V' in aktivitesini hızlandırıp protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak endotelin antitrombotik özelliğini protrombotik yönde değiştirir (60).
3. Homosistein damar düz kas hücrelerinde güçlü mitojen etki ile intima tabakasında kalınlaşma yaparak aterogenezi hızlandırır.
4. Damar düz kas hücresindeki kalsiyum salınımı ve damar reaktivitesi sonucu hiperhomosisteinemi artar (Şekil 2.3.2).

Bu etkilerin sonucunda pıhtılaşma ve pıhtı yıkımı arasındaki denge pıhtılaşma yönüne doğru değişir ve sonucunda tromboz ve ateroskleroz artmaktadır (8,62).



MTHFR; metilentetrahidrofolat redüktaz, CβS ; sistatyonin

Şekil 2.3.2. Homosistein metabolizması ve kardiyovasküler patogenez (62)

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Bolu Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu'nun 2014/02 sayılı onayı alınarak, Şubat 2014 – Haziran 2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, kronik plak tip psoriasis tanısı almış, 40 hasta ve yaş, cinsiyet açısından benzer özelliklerde 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere, yapılan işlemler hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Hasta ve kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterler gözönünde bulunduruldu:

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- ✓ <18 yaş ve >55 yaşında olmak,
- ✓ Kronik plak tip psoriasis dışında kalan psoriasis tiplerinin varlığı,
- ✓ Son üç ay içinde psoriasis nedeniyle herhangi bir sistemik tedavi almak,
- ✓ Kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik ettiği hastalar (NCEP ATP III):

Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz), aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması), sigara içiyor olmak veya 2 yıl öncesine kadar sigara içmiş olması, hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak), hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl), düşük HDL-kolesterol değeri (< 40 mg/dl), Diabetes mellitus varlığı,

- ✓ Gebelik veya laktasyon döneminde olmak,
- ✓ Serum folat, homosistein ve endokan düzeyini etkileyebilecek; metotreksat,

karbamazepin, fenitoin gibi antiepileptikler, vitamin preparatı kullanıyor olmak,

- ✓ Miyokart enfarktüsü, inme, periferik arter hastalığı, koroner kalp hastalığı, angina pectoris, kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %50, atrial fibrilasyon, iskemik elektrokardiyografik değişiklikler, kardiyak pil takılan, uzamış QRS süresi (≥ 120 ms) olan, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı olan hastalar,
- ✓ Hepatik ve renal disfonksiyonu olan (kreatinin > 1,5 mg dL, aspartate ve amino transferaz düzeyi üst sınırın 2 katından fazla ise ve GFR 70-145 ml/dk'nın dışında olan) hastalar,
- ✓ Kronik obstruktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, beslenme bozukluğu, otoimmün hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, malignensi, diğer sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olan,
- ✓ Psoriatik artrit tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Kullanılan Yöntemler

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede psoriazisin olup olmadığı, daha önce aldığı tedaviler ve mevcut tedavisi sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi. Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapılarak, Vücut kitle indeksi (VKİ), Psoriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) değerleri hesaplandı, kan basınçları ölçüldü ve 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla tüm katılımcılara elektrokardiyografi, standart Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi yöntemi uygulandı.

3.1.1. Vücut kitle indeksi (VKİ) Hesaplanması: Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden kilonun, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. VKİ; insülin rezistansı, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı gibi morbiditelere yatkınlık açısından ve vücut yağ dokusu miktarı ile dolaylı olarak iyi kolere olan bir parametredir. Bu nedenle çalışmamız VKİ normal sınırlar ($19-25 \text{ kg/m}^2$) arasında olan bireylerden oluşmaktaydı. VKİ'ne göre sınıflama Tablo 3.1.1'da verilmiştir.

Tablo 3.1.1. Vücut Kitle İndeksi sınıflaması

Sınıflama	Vücut Kitle İndeksi(kg/m^2)
Zayıf	< 18,50
Normal	18,50 - 24,99
Fazla kilolu	25,00 - 29,99
Obez	$\geq 30,00$

3.1.2. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ):

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın dört vücut bölgesindeki eritem (E), deskuamasyon (D) ve indurasyon (I) gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren PAŞİ'dir. PAŞİ skorunun hesaplanması Tablo 3.1.2'de verilmiştir. PAŞİ skoru 0 ile 72 arasında değişmektedir ve sayısal değeri hastalığın şiddetiyle paralel olarak artmaktadır. Çalışmamızda PAŞİ değeri >10 olan hastalar şiddetli psoriasis olarak kabul edilirken, PAŞİ değeri ≤ 10 olanlar hafif-orta şiddette psoriasis olarak kabul edildi.

Tablo 3.1.2: PAŞİ skorunun hesaplanması

Baş	[E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
Gövde	0.3 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
Üst ekstremiteler	0.2 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
Alt ekstremiteler	0.4 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)]xA(1-6)
	+.....= PAŞİ skoru
A:Tutulan alan değeri: (1:<%10, 2:%10-30, 3:%30-50, 4:%50-70, 5: %70-90, 6:%90-100). Eritem (E), infiltrasyon (I) ve deskuamasyon (D) durumuna göre derecelendirme: Yok:0 Hafif:1 Orta:2 Belirgin:3 Şiddetli:4	

3.1.3. Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFR)’nin hesaplanması: Hastaların renal fonksiyonlarını değerlendirirken Cockcroft-Gault formülü kullanılmıştır.

Kreatinin klirensi (ml/dk) = [(140-yaş) X VA kg]/72 x serum Kreatinini(mg/dl) x (Kadınlarda x 0.85)*

*Kadınlarda 0.85 ek katsayı kullanılmaktadır.

3.2. Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin 12 saatlik gece açlığını takiben, saat 9:00’da oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum ve plazma eldesi için pıhtı aktivatör içeren jel separatorlü kuru tüp, iki adet K3 EDTA’lı tüp, Sedimentasyon için sitratlı vakumlu toplam 4 adet tüp (VACUETTE®, Greiner, Bio-one GmbH, Frickenhausen, Almanya) kullanılarak kanlar alındı. Alınan kan örneklerinden serum eldesi için jel separatore alınan 30 dakika bekletildi. K3EDTA’lı vakumlu tüplere Endocan ve Homosistein için alınan kan örnekleri, 1250 g de 15 dakika santrifüjü

takiben -80 °C de saklandı. Diğer vakumlu tüplere ayrılan kan örnekleri laboratuvarın uygun birimine giden örneklerde aynı gün çalışıldı. K3EDTA'lı tüplerden hazırlanan plazma örneklerde Endocan ve Homosistein deney günü aşamalı olarak çözülerek, farklı günlerde toplu olarak çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

3.2.4.1. Serumda Glukoz, Lipid Profili ve İmmun Testlerin Ölçümü:

Serum glukoz düzeyi, heksokinaz; serum kolesterol düzeyi, kolesterol oksidaz-esteraz-peroksidaz serum trigliserit düzeyi enzimatik end point; serum HDL-Kolesterol düzeyi, direkt ölçüm-polimer-polianyon yöntemi kullanılan Abbott Ticari Kitleri ile Abbott C8000 Architect (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) Biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. LDL- Kolesterol; Total Kolesterol – (HDL-Kolesterol+ VLDL Kolesterol) olan Friedewald formülü ile ve VLDL Kolesterol ise trigliserit/5 olan formül ile hesaplandı. Serum TSH, FT4, Vitamin B12 ve Folat düzeyi Roche Ticari Kit kullanılarak, İmmun analizör Cobas ® 6000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) cihazında enzim kemiluminesans immün ölçüm yöntemi ile ölçüldü.

3.2.4.2. Tam Kan Sayımı ve Sedimentasyon Testlerinin Ölçümü:

Hemogram, iki açıdan lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanarak hücreleri üç boyutlu incelemeye alan 'SF Küp' teknolojisi kullanan Mindray BC6800 tam kan sayımı cihazı (Mindray Biomedical Electronics Co, Ltd., Shenzhen, Çin) kullanılarak ölçülmüştür. Sedimentasyon, Westergren yöntemi ile otomatik olarak VACUETTE ®Sed Rate Screener 100 (Greiner, Bio-one GmbH, Frickenhausen, Almanya) cihazı kullanılarak eritrosit çökme hızı mm/h olarak ölçülmüştür.

3.2.4.3. Plazma Endocan Ölçümü: Endocan (Endotelyal Hücre Spesifik Molekül 1 (ESM)) plazma düzeyi, Cloud-Clone marka ELISA ticari kiti (Katalog

No: SEC463Hu, Corp., Houston, TX, ABD) talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.2 pg/ml, 15.6 pg/ml standartlar kullanılarak çizildi. Plazma örnekleri 1/10 oranında fosfat buffer salin (PBS, pH=7.2) solüsyon kullanılarak dilüe edildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay CV% < 10 ve inter-assay CV% <12; minumum saptama seviyesi 5.9 pg/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak bildirildi.

3.2.4.4. Plazma Homosistein Ölçümü: Homosistein plazma düzeyi, DRG marka ELISA ticari kiti (Katalog No: EIA-2925, DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya) üreticinin talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 50 µmol/L, 30 µmol/L, 15 µmol/L, 8 µmol/L, 4 µmol/L, 2 µmol/L standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay CV% < 8 ve inter-assay CV% <10; minumum saptama seviyesi 1 µmol/L olarak bildirilmiştir. Sonuçlar µmol/L olarak bildirildi. Plazma normal değerleri kadınlarda ≤ 10.4 µmol/L ve erkeklerde ≤ 11.4 µmol/L olarak değerlendirildi. Plazma homosistein ve endocan ölçümünde; ELISA plak okuyucu olarak Biorad Benchmark Plus (Bio-rad Laboratories Inc., California, ABD) kullanılmıştır.

3.3. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

3.3.1. Ekokardiyografik İnceleme: Hastalara ve kontrol grubuna GE Vivid-S6 sistem (GE Vingmed, Horten, Norveç) marka cihaz ile 2-4 mHz frekanslı prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M mode, iki boyutlu (2D), nabız dalgalı doppler, devamlı dalgalı doppler, renkli akım ve doku doppler görüntüleme (DDG) ve doku

senkronizasyon görüntüleme (DSG) yöntemleri kullanılarak yapıldı.

3.3.2. M-mod Ekokardiyografi: Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edildi. Bu yöntemle SV sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum diyastol ve sistol sonu boyutları ölçüldü.

3.3.3. İki Boyutlu Ekokardiyografi: Her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve işlevleri, perikardiyal pencere incelendi. Sol ve sağ ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra ekokardiyografi cihazındaki program ile değiştirilmiş Simpson kuralına göre otomatik olarak SV sistol ve diyastol sonu hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Diyastolik fonksiyonlar, mitral kapaktan alınan akım ve doku, Doppler ölçümleri ile değerlendirildi. Mitral kapak akımından noktasal Doppler ile erken (E velositesi) ve geç (A velositesi) dalgalarının cm/sn olarak maksimum akım hızları (velositeleri), E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ, ms), izovolumetrik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları (IVRT, IVKT) hesaplandı. Mitral akım parametreleri ekspiryumun sonunda ve üç kardiyak siklusun ortalaması alınarak ölçüldü.

3.3.4. Doku Doppler Ekokardiyografi :Duvar filtresi ve kazanç en düşük düzeyde, sıkıştırma ve istenmeyen görüntülerin yansıma ayarı ise en yüksek düzeyde tutuldu. Nyquist limit 15-20 cm/s'ye getirilerek örnekleme hacim genişliği ayarlandı. Örnekleme hacminin miyokart üzerinde olmasına dikkat edildi. Doku Doppler görüntüleri 100 m/s hızla kayıt edildi. Ultrasonografik ışınların lateral mitral anülüse paralel olmasına özen gösterildi. Nabız dalgalı doku Doppler ile miyokart hareketlerini gösteren pozitif sistolik, negatif erken diyastolik ve negatif geç

diyastolik dalgadan oluşan ekokardiyografik görüntü elde edildi. Buradan pik sistolik (Sm), erken pik (Em) ve geç pik (Am) diyastolik velositeler alındı. IVKT, IVRT, akselerasyon zamanı ve ejeksiyon zamanı (ET) lmleri yapıldı ve $[IVRT+IVKT] / ET$ formulu ile miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı. MPI; ‘Tei indeksi’ olarak da bilinen ventrikül performansının bir ifadesidir. Sağ veya sol ventriküle uygulanabilen sistolik ve diyastolik parametreleri içeren basit bir indekstir. MPI için normal aralık 0.39 ± 0.05 olup, > 0.45 anormal kabul edilir.

3.3.5. Doku Senkronizasyon Görüntüleme (DSG): DSG tekniği, DDG datasını kullanmak sureti ile farklı miyokardiyal segmentlerin pik sistolik hıza ulaşma zamanları temel alınarak renk kodlamalı olarak görüntülenmesidir. Ekokardiyografik ölçümlerde zamanlamanın net olarak değerlendirilebilmesi için EKG traselerinin düzgün olması sağlandı. Off-line analiz için en az 3 kardiyak siklus TVI modunda kaydedildi. Kaydedilen görüntüler EchoPAC ile analiz edildi (EchoPAC PC-SWonly, version 6.0.0, Vingmed-GE). EKG de QRS sinyallerini referans olarak sistol sırasında erken pik hıza ulaşan segmentler yeşil, daha geç sürede pik hıza ulaşan segmentler ise kırmızı veya turuncu renkte gösterilmektedir. Böylece DSG tekniği ile hangi miyokardiyal segmentin gecikmiş sistolik hıza sahip olduğu belirlenebilmektedir. Sol ventrikül altı bazal, altı mid segmentten DSG ile pik sistolik kontraksiyona ulaşma zamanı (Zs) lld ve dört senkroni parametresi, cihaz tarafından dökümante edildi;

- 12 segment maksimal farkı (Zs-12)
- 12 segment pik sistol zamanı standart deviasyonu (Zs-12-SD)
- 6 segment maksimal farkı (Zs-6)
- 6 segment pik sistol zamanı standart deviasyonu (Zs-6-SD)

Zs-12-SD değerinin 31.4 ms den uzun olması durumu sol ventriküler asenkronisi olarak tanımlandı (63).

3.4. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0” paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise % (yüzde) olarak ifade edildi. Normal dağılan değişkenler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler verilirken ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Normal dağılım varsayımını sağlamayan değişkenlerde ise ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenlerin analizinde, iki grup arasındaki farkı incelemek için bağımsız örneklemeler için t testi kullanıldı. Normal dağılımı sağlamayan değişkenler için ise iki bağımsız grup arasındaki fark non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri ile araştırıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edildi ve bu değerden küçük olan p değerleri için ($p<0.05$) sıfır hipotezi reddedilerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, klinik inceleme ile kronik plak tip psoriasis tanısı almış, kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmediği 40 hasta ve 40 sağlıklı bireyden oluşan toplam 80 katılımcı ile gerçekleştirildi.

Hasta grubuna ait cinsiyet, yaş, hastalık süresi, PAŞİ, VKİ, endokan ve homosistein değerleri Tablo 4.1'de, kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, hastalık süresi, PAŞİ, VKİ, endokan ve homosistein değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

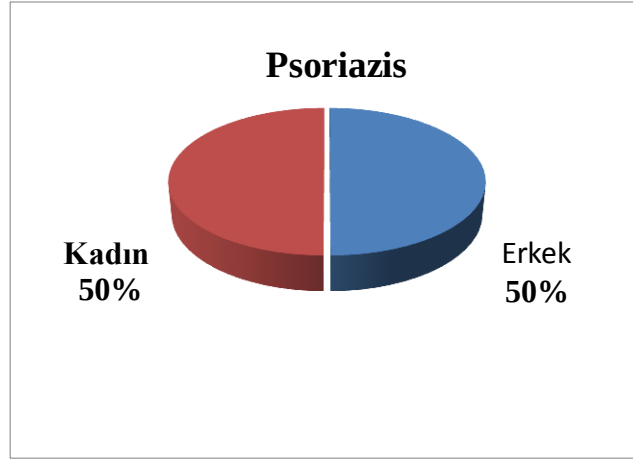
Tablo 4.1. Psoriasis grubuna ait demografik veriler ve klinik/laboratuvar bulgular

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi (Ay)	VKİ(kg/m ²)	PAŞİ	Endokan (ng/ml)	Homosistein (μmol/L)
1	K	49	180	20,00	5,00	1.02	5,51
2	K	29	48	24,00	8,40	0.54	13,89
3	E	20	120	22,00	7,80	1.73	11,23
4	E	45	120	23,80	4,00	1,55	11,14
5	E	44	360	24,00	3,80	2.62	13,85
6	E	32	204	20,00	3,60	3.86	10,83
7	E	36	240	24,30	12,10	2.36	1,15
8	E	34	168	23,00	20,80	0.96	12,17
9	E	38	240	24,00	6,00	1.21	10,76
10	K	45	120	25,00	9,40	0.87	7,82
11	K	32	240	23,40	5,00	1.16	11,78
12	K	21	96	20,30	15,30	0.49	12,89
13	K	19	120	21,40	4,00	0.98	9,25
14	K	19	123	24,00	2,50	0.70	9,93
15	K	49	360	24,20	7,00	4.30	10,57
16	K	49	240	23,00	28,00	3.79	5,28
17	K	31	24	22,00	4,10	0.64	9,54
18	K	21	24	19,00	1,00	0.77	12,90
19	K	45	252	22,70	8,00	3.85	7,34
20	K	43	120	24,00	3,00	1.65	8,85
21	K	52	240	23,00	3,40	4.10	12,48
22	K	49	216	19,80	5,20	1.81	10,89
23	K	22	240	20,00	5,40	1.15	11,96
24	K	23	24	22,90	4,10	0.49	13,89
25	K	35	336	21,50	3,21	2.51	11,19
26	K	48	180	20,70	8,20	1.22	14,26
27	K	32	228	24,00	1,00	2.41	11,19
28	E	42	48	24,00	14,00	0.54	9,51
29	E	45	276	22,90	11,00	2.63	11,82
30	E	28	180	25,00	12,20	2.83	11,38
31	E	31	120	25,00	5,12	2.33	11,07
32	E	34	96	25,00	5,70	0.64	14,23
33	E	43	180	24,40	45,00	2.04	15,91
34	E	36	180	24,00	3,00	1.94	15,26
35	E	39	60	25,00	7,00	0.19	6,45
36	E	45	240	19,90	3,00	2.94	10,96
37	E	36	144	25,00	15,00	2.41	8,03
38	E	30	60	23,40	5,00	0.61	9,36
39	E	25	98	23,80	3,10	1.49	11,04
40	E	41	180	23,30	14,40	2.25	12,21

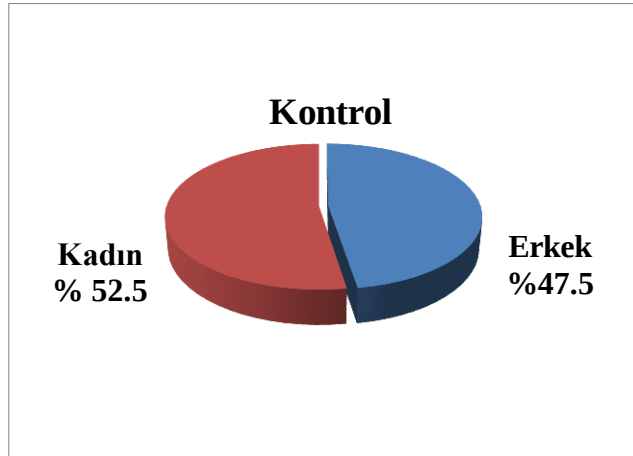
Tablo 4.2. Kontrol grubuna ait demografik veriler ve bazı klinik/laboratuvar bulgular

Hasta No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	VKİ (kg/m ²)	Endokan (ng/ml)	Homosistein (μmol/L)
1	K	31	19,20	2,30	9,23
2	K	49	21,60	1,32	10,25
3	K	35	23,80	0,44	9,68
4	K	30	22,10	0,68	11,14
5	K	47	25,00	0,38	9,00
6	K	42	28,00	1,20	8,51
7	K	40	24,90	0,50	10,42
8	K	33	22,00	0,47	9,90
9	K	34	25,00	0,45	9,42
10	K	21	20,00	1,09	10,69
11	K	35	25,00	0,65	7,55
12	K	31	25,00	0,75	6,31
13	K	55	24,50	0,88	11,22
14	K	32	21,00	1,02	9,61
15	K	29	21,70	0,91	10,38
16	E	43	25,00	1,30	7,41
17	E	43	22,00	0,69	6,75
18	E	27	24,20	1,15	7,00
19	E	29	22,00	0,63	6,54
20	E	34	24,20	1,44	7,33
21	E	26	23,10	0,66	8,72
22	E	26	24,00	1,37	9,73
23	E	29	22,00	0,55	8,94
24	E	27	20,90	0,54	11,37
25	E	30	23,00	0,55	11,67
26	E	29	21,90	0,76	5,49
27	E	39	25,00	1,44	11,94
28	E	38	24,00	0,63	9,22
29	E	27	25,00	0,63	7,43
30	E	35	20,30	0,56	9,35
31	E	32	22,00	0,92	7,39
32	E	25	22,40	0,70	7,37
33	E	38	23,00	0,77	5,46
34	K	19	20,50	0,41	5,84
35	K	36	25,00	0,49	6,88
36	K	43	23,00	0,68	10,12
37	K	40	24,00	0,78	6,68
38	K	41	24,00	0,58	6,89
39	K	29	25,00	1,19	12,10
40	E	32	24,20	1,87	9,38

Hasta grubunun 20'si (% 50) erkek, 20'si (% 50) kadın; kontrol grubunun 21 (% 52.5) kadın, 19'u (% 47.5) erkekti.



Şekil 4.1. Psoriasis grubunda cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Yapılan değerlendirmede iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.823$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 4.3' te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

		Sayı	Yüzde(%)	p
Hasta Grubu	Toplam	40	100	0,823
	Kadın	20	50	
	Erkek	20	50	
Kontrol Grubu	Toplam	40	100	
	Kadın	21	52,5	
	Erkek	19	47,5	

Hasta grubunun yaşları 19-52 yıl arasında olup, ortalaması 35.93 ± 9.79 yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 19-55 yıl arasında olup, ortalaması 34.03 ± 7.62 yıl idi. Yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,336$). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları Tablo 4.4' te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Açısından Karşılaştırılması

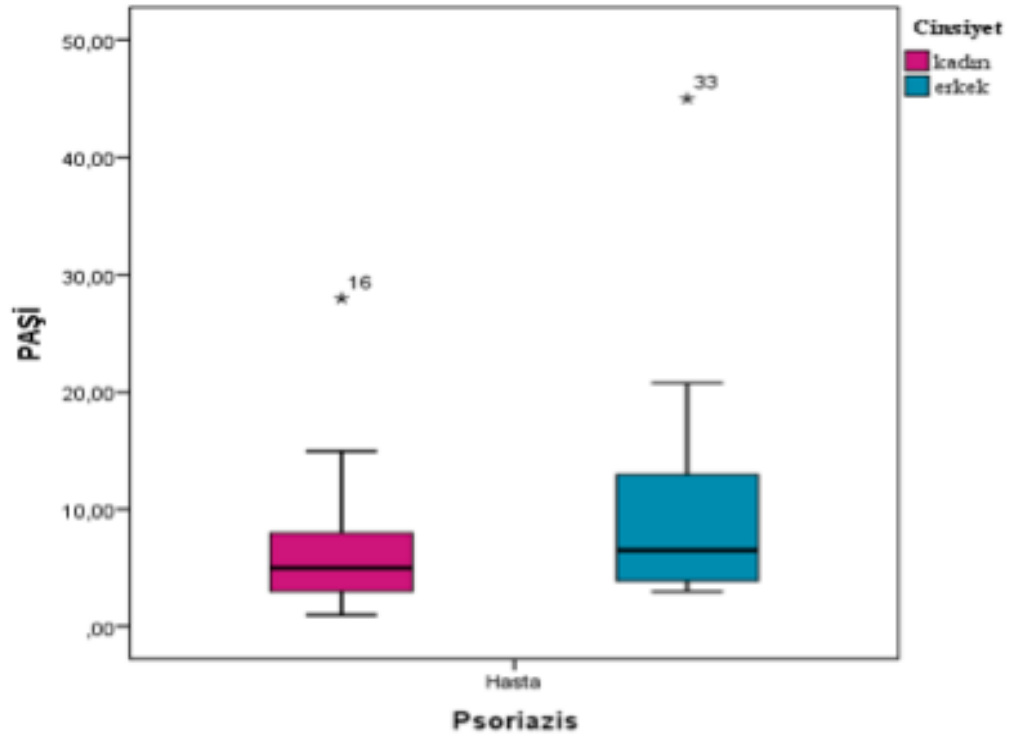
		Yaş Ortalaması (yıl)	Standart Sapma	p
Hasta Grubu	Toplam	35,93	9,79	0,336
	Kadın	35,76	9,87	
	Erkek	36,28	9,94	
Kontrol Grubu	Toplam	34,03	7,62	
	Kadın	34,19	7,85	
	Erkek	34,20	7,25	

Psoriasis grubunun hastalık süresi ortalaması $168,13 \pm 89,30$ ay olarak bulundu. Erkek hastalarda ortalama hastalık süresi $165,70 \pm 79,85$ ay, kadın hastalarda ise $170,55 \pm 99,91$ ay olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Psoriasis hastalarının hastalık süre ortalaması

	Kadın		Erkek		Toplam	
Hastalık süresi	Ortalama	St. sapma	Ortalama	St. sapma	Ortalama	St. sapma
	170,55	99,91	165,70	79,85	168,13	89,30

Hastaların PAŞİ değerleri 1 ile 45 arasında değişmekteydi. PAŞİ değerlerinin ortalaması 8.24 ± 8.14 olarak tespit edildi. Erkek hastaların PAŞİ değerleri 3 ile 45 arasında değişmekteydi. Erkek hastalarda PAŞİ değeri ortancası 6.50, ortalaması 9.98 ± 9.65 olarak hesaplandı. Kadın hastaların PAŞİ değerleri 1 ile 28 arasında değişmekteydi. Kadın hastalarda PAŞİ değeri ortancası 5, ortalaması 6.48 ± 6.03 olarak hesaplandı. Hasta grubunda kadın ve erkeklerde PAŞİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,139$).



Şekil 4.3. Hasta grubunda PAŞİ değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Hasta grubunun VKİ'i 19.00 ile 25.00 kg/m² arasında olup, ortalaması 22,91±1,76 kg/m² olarak tespit edildi. Kontrol grubunun VKİ'i 19.20 ile 25.00 kg/m² arasında olup, ortalaması 23,21±1,82 kg/m² olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,456).

Hasta grubunun açlık kan şekeri ortalaması 88,32±6,81 mg/dl, kontrol grubunun ortalaması 89,20±8,12 mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,603).

Hasta grubunun total kolesterol ortalaması 171,80±30,89 mg/dl, kontrol grubunun ortalaması ise 94,55±45,67 mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu

arasında total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,377$).

Hasta grubunun trigliserid ortalaması $106,70\pm40,25$ mg/dl, kontrol grubunun ortalaması ise $94,55\pm45,67$ mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında trigliserid düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,137$).

Hasta grubunun HDL ortalaması $45,03\pm9,58$ mg/dl, kontrol grubunun ortalaması ise $46,12\pm11,00$ mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında HDL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,639$).

Hasta grubunun LDL ortalaması $110,32\pm33,03$ mg/dl, kontrol grubunun ortalaması ise $119,32\pm29,13$ mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında LDL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,200$).

Hasta grubunun VLDL ortalaması $21,85\pm9,65$ mg/dl, kontrol grubunun ortalaması ise $20,42\pm11,30$ mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında VLDL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,280$).

Hasta grubunun serum vitamin B12 düzeyi ortalaması $311,11\pm120,25$ pg/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubunun serum vitamin B12 düzeyi ortalaması $367,52\pm135,08$ pg/mL olarak tespit edildi. Gruplar arasında serum vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,127$).

Hasta grubunun serum folat düzeyi ortalaması $8,84\pm2,39$ ng/mL olarak tespit edildi. Kontrol grubunun serum folat düzeyi ortalaması $8,74\pm4,00$ ng/mL olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında folat düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,225$) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun VKİ ve laboratuvar değerleri

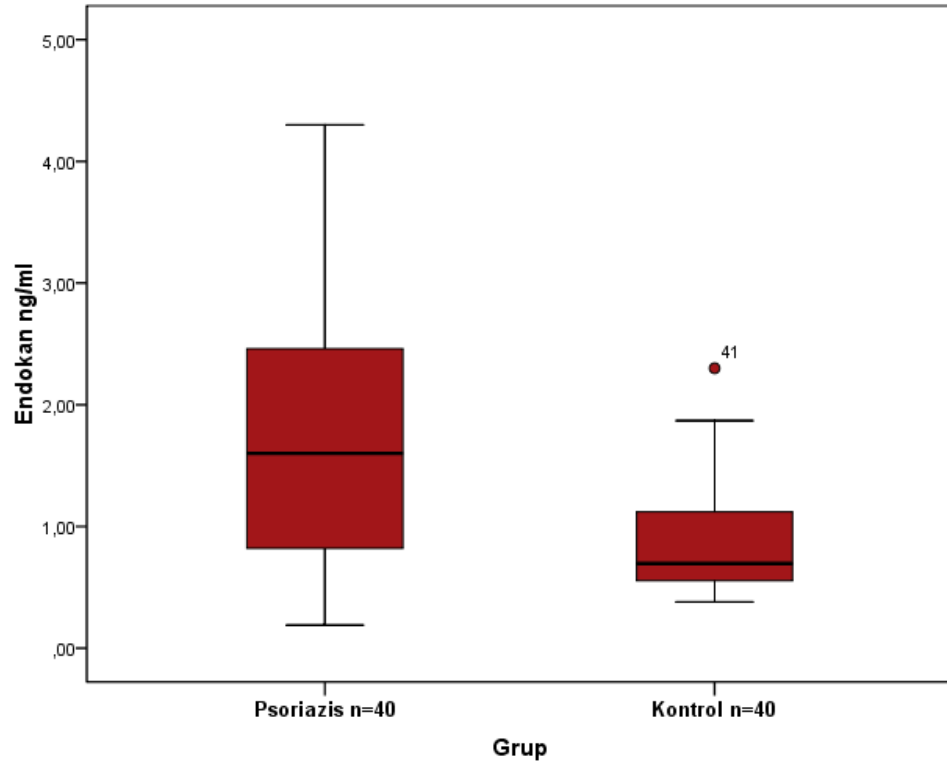
	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
VKİ (kg/m ²)	22,91±1,76	23,21±1,82	0,456
Glukoz (mg/dl)	88,32±6,81	89,20±8,12	0,603
T.kolesterol(mg/dl)	171,80±30,89	177,97±27,12	0,377
Trigliserid (mg/dl)	106,70±40,25	94,55±45,67	0,137
HDL (mg/dl)	45,03±9,58	46,12±11,00	0,639
LDL (mg/dl)	110,32±33,03	119,32±29,13	0,200
VLDL (mg/dl)	21,85±9,65	20,42±11,30	0,280
Vitamin B12 (pg/mL)	351,11±120,25	367,52±135,08	0,127
Folat (ng/mL)	8,84±2,39	8,74±4,00	0,225

Hasta grubunun serum endokan değerleri 0.19 ng/ml ile 4.30 ng/ml arasında olup ortalaması 1,78±1,13 ng/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun endokan değerleri 0.38 ng/ml ile 2.30 ng/ml arasında olup ortalaması 0,85±0,42 ng/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunun homosistein değerleri 1.17 µmol/L ile 15.91 µmol/L arasında olup ortalaması 17.11 ± 20.04 µmol/L olarak tespit edildi. Kontrol grubunun homosistein değerleri 5.46 µmol/L ile 12.10 µmol/L arasında olup ortalaması 8,75±1,87µmol/L olarak tespit edildi.

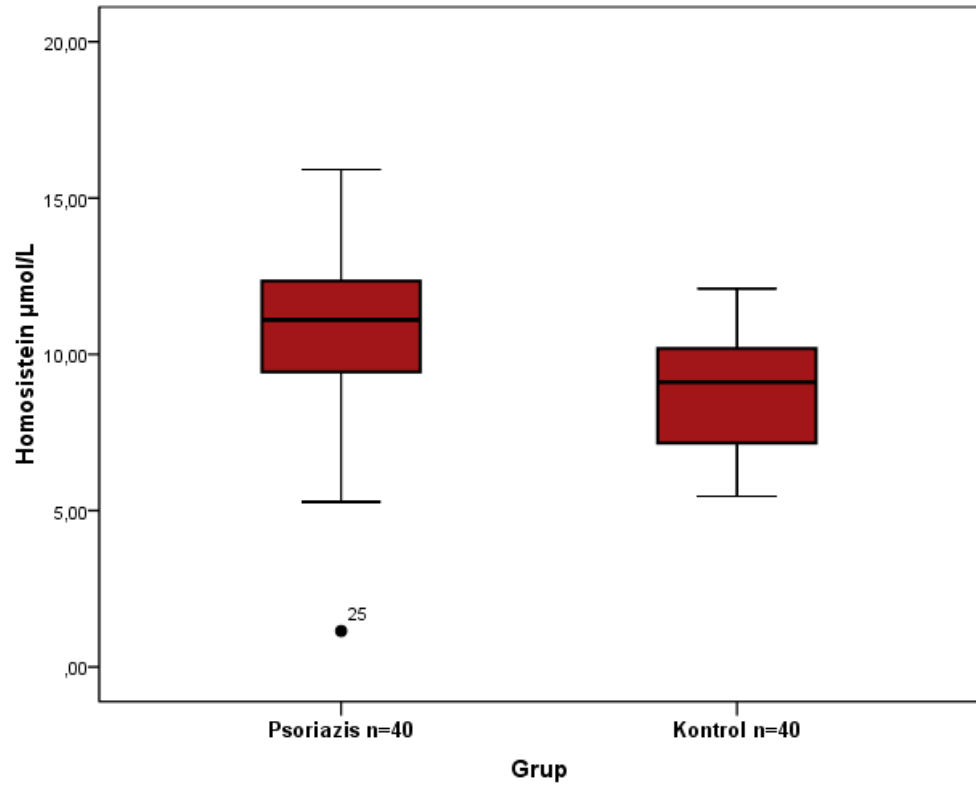
Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum endokan ve homosistein düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p< 0.001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun endokan ve homosistein düzeyleri

	Psoriasis	Kontrol	p
Endokan (ng/ml)	1,78±1,13	0,85±0,42	< 0.001
Homosistein (μmol/L)	10,74±2,90	8,75±1,87	



Şekil 4.4. Psoriasis ve kontrol grubunda endokan düzeyleri



Şekil 4.5. Psoriazis ve kontrol grubunda homosistein düzeyleri

Hasta grubunda kadın ve erkekler arasında endokan ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$)

Tablo 4.8. Psoriazis grubunda endokan ve homosistein düzeyleri

Psoriazis Grubu			
	Kadın	Erkek	p
Endokan (ng/ml)	1,72±1,30	1,85±0,95	p=0,40
Homosistein (µmol/L)	10,57±2,63	10,91±3,21	p=0,64

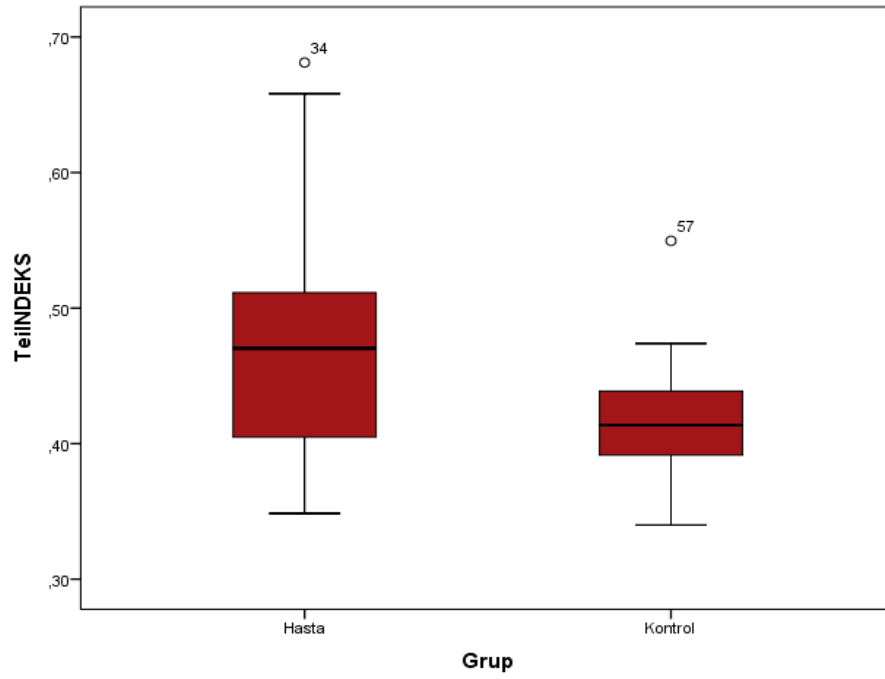
Hasta ve kontrol grubunun doku dopler ekokardiyografi ve iki boyutlu ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını gösteren; LVDD, LVSD, IVS, E, A, Em, Am, Em/Am değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametreleri

	Psoriasis (n=40)	Kontrol(n=40)	p
LVDD (mm)	46,10±3,161	45,38±3,57	0,422
LVSD (mm)	28,35±3,19	27,88±3,00	0,495
IVS (mm)	8,10±1,23	7,93±1,73	0,893
E (cm/sn)	70,98±20,46	72,20±10,74	0,052
A (cm/sn)	65,48±18,77	50,20±10,20	0,262
E/A	1,16±0,46	1,50±0,39	0,001
E/Em	6,32±2,02	7,44±2,38	0,028
Tei İndeksi	0,47±0,08	0,41±0,037	<0,001
Em (cm/sn)	11,73±3,06	11,30±3,47	0,45
Am (cm/sn)	9,35±2,09	9,85±2,22	0,33
Em/Am	1,32±0,45	1,24±0,58	0,35

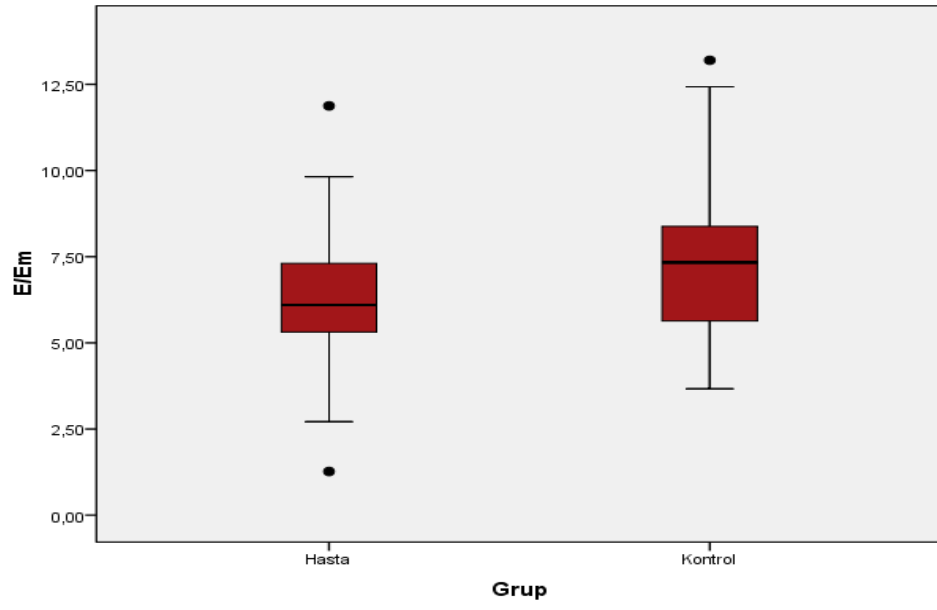
LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS:İnterventriküler septum, E: Mitral kapak erken diyastolik zirve hızı, A:Mitral kapak geç diyastolik zirve hızı
Em: Erken diyastolik miyokardiyal hız, Am: Geç diyastolik miyokardiyal hız

Hasta ve kontrol grubunun Tei İndeksi değerleri karşılaştırıldığında psoriasis grubunda ortalama $0,47\pm0,08$, kontrol grubunda ortalama $0,41\pm0,037$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).



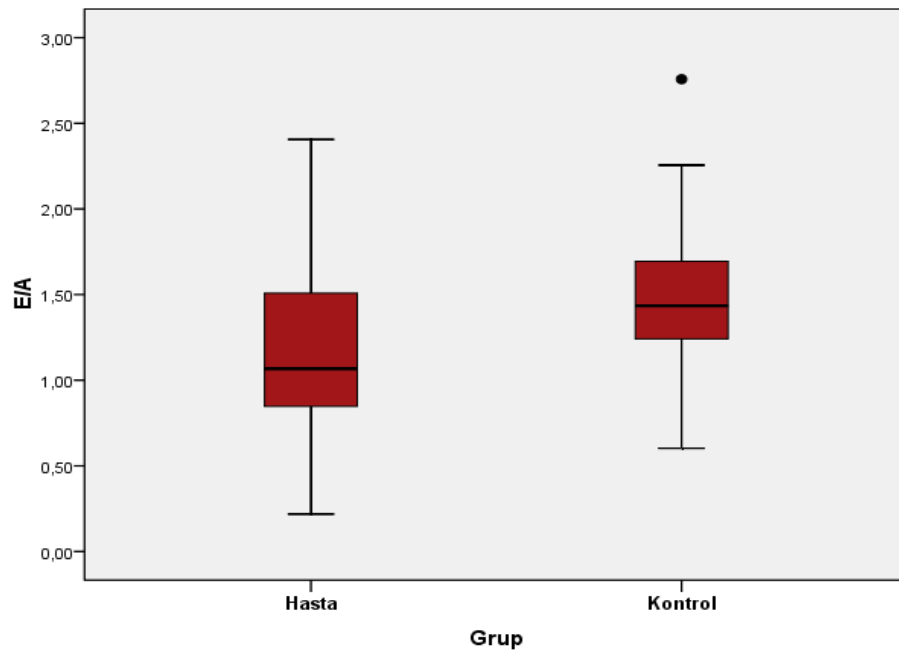
şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunda Tei İndeksi değerleri

Hasta ve kontrol grubunun E/Em oranı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$).



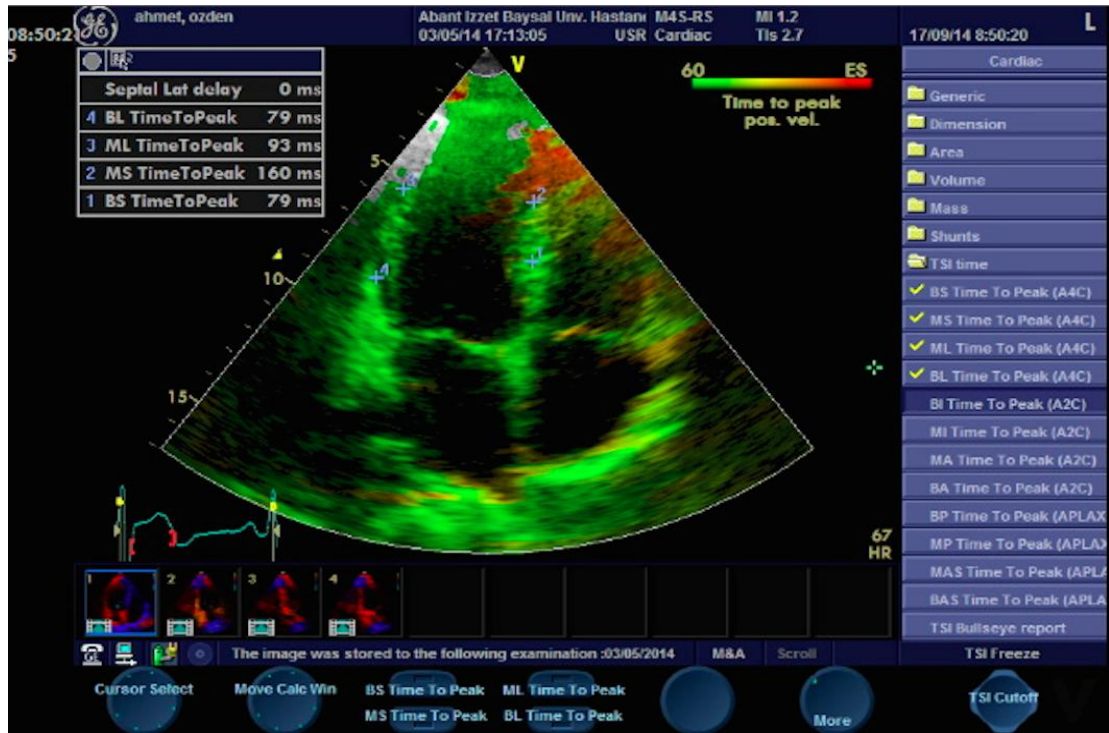
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubunda E/Em oranlarının dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun E/A oranı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$)



Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubunda E/A oranlarının dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun sol ventriküler miyokardiyal segmentlerin pik sistolik hıza ulaşma zamanlarını ve senkronizasyonu belirleyen 12 segment maksimal farkı (Zs-12), 12 segment pik sistol zamanı standart deviasyonu (Zs-12-SD), 6 segment maksimal farkı (Zs-6), 6 segment pik sistol zamanı standart deviasyonu (Zs-6-SD) parametreleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla sol ventriküler sistolik asenkroni değerlerinin tamamı istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.10). Şekil 4.9 da çalışma grubumuzdaki bir hastanın DSG görüntüsü verilmiştir.



Şekil 4.9. DSG yöntemi ile sol ventrikül asenkroni değerlerinin ölçümü(Çalışma grubu arşivimizden)

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun DSG parametrelerinin karşılaştırılması

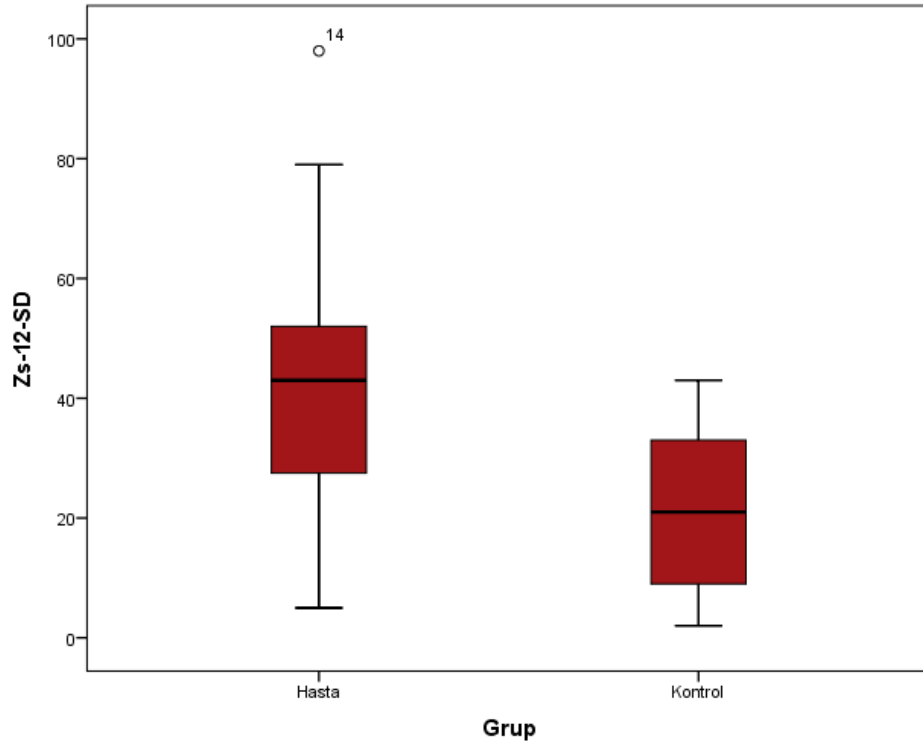
	Psoriazis (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Zs-6	104,75±49,40	57,48±35,12	<0.001
Zs-6-SD	42,18±21,26	22,00±13,17	<0.001
Zs-12	139,73±56,84	65,65±37,53	<0.001
Zs-12-SD	45,15±17,99	20,95±11,97	<0.001

12 bazal LV segmentinden herhangi ikisi arasındaki maksimal fark (Zs-12), 12 segment pik sistol zamanı standart deviasyonu (Zs-12-SD), 6 bazal LV segmentinden herhangi ikisi arasındaki maksimal fark (Zs-6), 6 segment pik sistol zamanı standart deviasyonu (Zs-6-SD)

Sol ventrikül sistolik asenkronisi olarak tanımlanan Zs-12-SD değerinin 31.4 ms den uzun olması durumu incelendiğinde, psoriazis hastalarının % 77.5 'inde asenkroni mevcutken, kontrol grubunun % 7.5'inde asenkroni tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda senkronizasyon durumunun yüzdelere göre dağılımının karşılaştırılması

	Asenkroni var (Zs-12-SD>31,4 ms)	Asenkroni yok (Zs-12-SD<31,4 ms)
Psoriazis Grubu (n=40)	31 (%77,5)	9 (%22,5)
Kontrol Grubu (n=40)	3 (%7,5)	37 (%92,5)



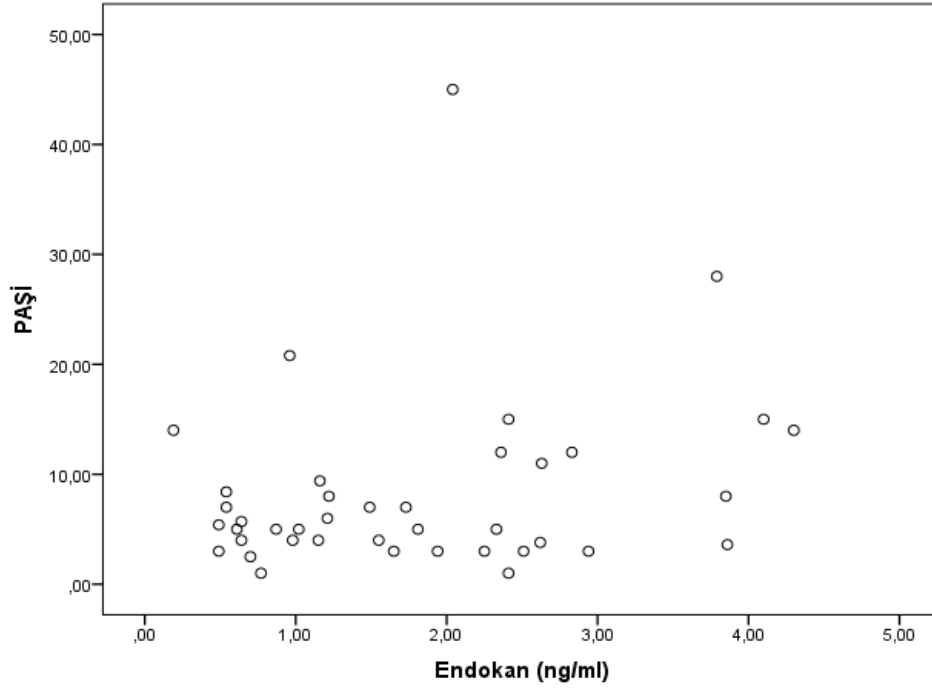
Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubunda Zs-12-SD düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda PAŞİ değerleri ile serum endokan düzeyleri arasında korelasyon bakıldığında her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,118$)

Tablo 4.12. Hasta grubunda PAŞİ ve endokan düzeyleri arasında korelasyon

PAŞİ-Endokan			
Psoriasis Grubu			
		r	p
	Toplam	0,251	0,118
	Kadin	0,252	0,284
	Erkek	-0,027	0,910

*Pearson's korelasyon



Şekil 4.11. Psoriasis grubunda PAŞİ ile endokan düzeyi arasında korelasyon

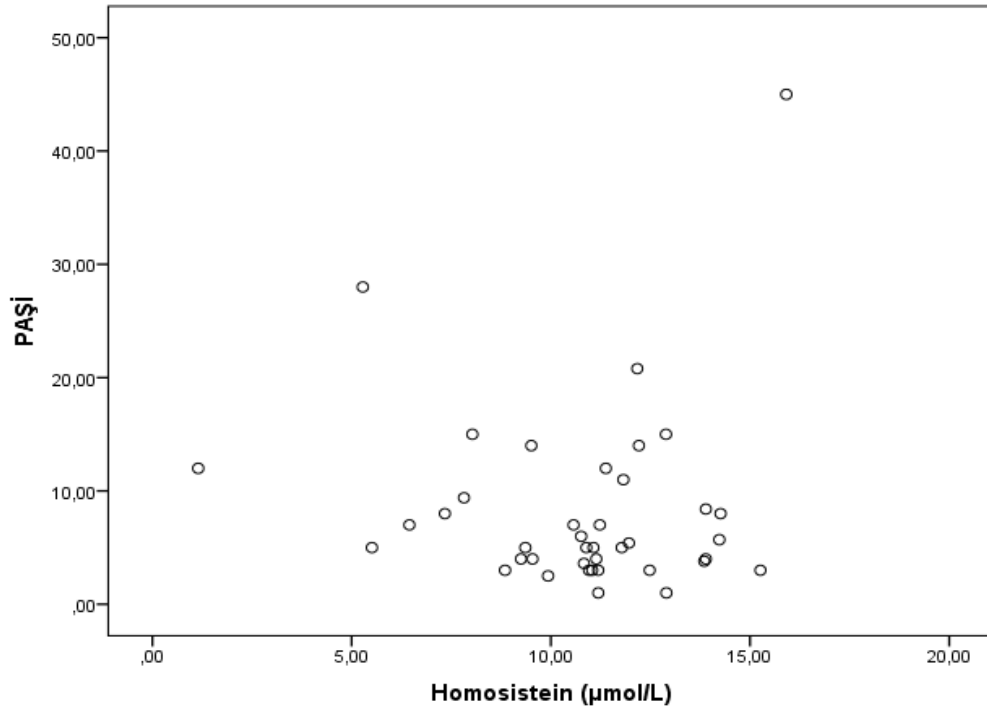
Hasta grubunda kadın ve erkeklerde PAŞİ değerleri ile serum homosistein düzeyleri arasında korelasyon bakıldığında her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,931$)

Tablo 4.13. Psoriasis grubunda PAŞİ ile homosistein düzeyi arasında korelasyon

PAŞİ-Homosistein

		r	p
Psoriasis Grubu	Toplam	0,014	0,931
	Kadın	-0,36	0,114
	Erkek	0,188	0,426

*Pearson's korelasyon

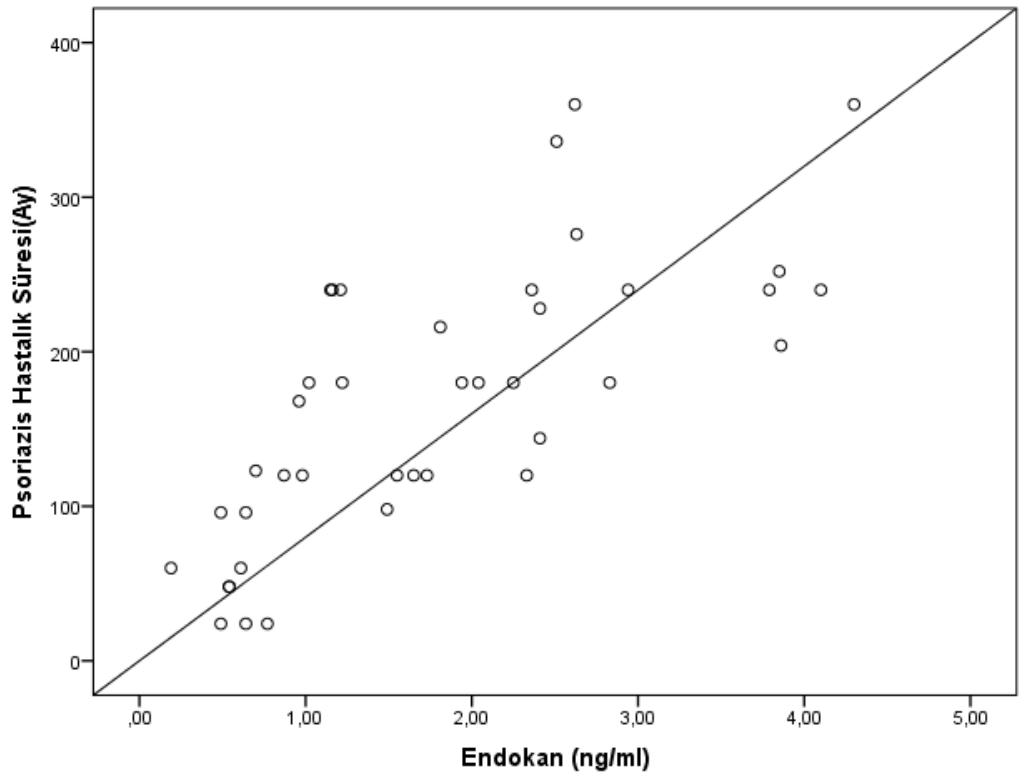


Şekil 4.12. Psoriasis grubunda PAŞİ ile homosistein düzeyi arasında korelasyon

Hasta grubunda kadın ve erkeklerde hastalık süresi ile serum endokan düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında, her iki cinsiyette de istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir ilişki bulundu ve pozitif yönde yüksek korelasyon göstermekteydi ($p < 0.001$, $r = 0,725$).

Tablo 4.14. Hastalık süresi ile serum endokan düzeyleri arasında korelasyon

Hastalık süresi-Endokan			
Psoriasis Grubu		r	p
	Toplam	0,725	<0.001
	Kadın	0,767	<0.001
	Erkek	0,663	<0,001



Şekil 4.13. Hastalık süresi ile serum endokan düzeyleri arasında korelasyon

Hasta grubunda kadın ve erkeklerde hastalık süresi ile homositein düzeyi arasında korelasyon bakıldığında her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,790$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Psoriazis grubunda hastalık süresi ile homosistein düzeyi arasında korelasyon

Hastalık süresi-Homosistein			
Psoriazis Grubu		r	p
	Toplam	0,044	0,790
	Kadın	0,222	0,347
	Erkek	0,141	0,553

Psoriazis grubunda endokan ve homosistein düzeyi yüksekliğinin vitamin B12, folat, trigliserit, VLDL, HDL, LDL ve VKİ ile korelasyonu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Psoriazis grubunda endokan ve homosistein düzeyleriyle kan parametrelerinin korelasyonu

Psoriazis Grubu		Endokan	Homosistein
Vitamin B12 (pg/mL)	r	-0,271	,125
	p	0,91	,442
Folat (ng/mL)	r	-0,063	,180
	p	0,701	,265
Trigliserid (mg/dl)	r	0,209	-,100
	p	0,196	,540
VLDL (mg/dl)	r	0,213	-,134
	p	0,187	,411
HDL (mg/dl)	r	-0,087	,140
	p	0,724	,388
LDL (mg/dl)	r	-0,024	,126
	p	0,882	,437
VKİ (kg/m ²)	r	0,020	-,086
	p	0,901	,599

5. TARTIŞMA

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize, dünya nüfusunun %1-3'ünü etkileyen, remisyon ve relapslarla seyreden bir dermatozdur (1). İmmünite ilişkili mekanizmalarla geliştiği için, Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak da tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir (1,34). Yaşam kalitesini, şiddetli sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesinden ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde sadece deriyle sınırlı bir hastalıktan ziyade, bir hastalık spektrumu veya sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (2,35,37).

Psoriasis hastalığı; sık relaps göstermesi nedeni ile sürekli poliklinik takibi ve/veya yatış endikasyonu gerektirebilen, psikososyal travmalar nedeniyle iş görmezlik ve yüksek ilaç maliyeti gibi nedenlerle hem hasta hem de sağlık sistemi için ağır bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca yaşamı tehdit eden ve tedaviyi daha çok zorlaştıran çeşitli komorbiditelerle koinsidans gösterebilmektedir (1-4). Son yıllarda, psoriaze eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar başta olmak üzere, kanser, inflamatuvar barsak hastalıkları, depresyon, psoriatik artrit gibi çok sayıda komorbiditenin eşlik edebildiği bildirilmektedir (2,3,4,9,12). Psoriasis etiyojisi tam olarak netlik kazanmamış olup genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (3). Psoriaziste kronik inflamasyon zemininde oluşan serbest oksijen radikallerinin, proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle Th1 ilişkili sitokinlerin; ICAM-1, E-selektin, VEGF, anjiyogenez, insülin direnci, adipogenez, lipid metabolizması ve epidermal hiperproliferasyonun indüklenmesinde de rol aldıkları bildirilmektedir. Psoriasis patogenezinin temelini oluşturan bu

etkenlerin bir taraftan da ateroskleroz, arteriyel kalsifikasyon, akut miyokard infarktüsü, inme gibi kardiyovasküler mortalitelerde ve aynı zamanda metabolik bozuklukların gelişiminde rol oynadığı belirtilmektedir (4,18,37).

Henseler ve Christopher tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli dermatolojik hastalığı bulunan 40 bin hastada eşlik eden komorbiditeler ile psoriasis nedeniyle takip edilen hastalardaki komorbiditeler karşılaştırılmıştır (20). Yaş ve cinsiyet açısından homojen dağılımlı bu kontrollü çalışmada, obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların psoriasisli hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca atopik dermatit, ürtiker, allerjik kontakt dermatitin psoriasisli hastalarda çok daha az rastlanması ise psoriasis patogenezinde oluşan T hücre hasarı ile ilişkilendirilmiştir (20). Sommer ve ark.'ları da plak tip psoriasisli 581 hasta ile 1044 kontrol grubunu karşılaştırmış ve psoriasisli hastalarda diyabeti 2.48 kat, arteriyel hipertansiyonu 3.27 kat, hiperlipidemiye 2.09 kat ve koroner kalp hastalığını 1.95 kat daha fazla tespit etmişlerdir (39).

AL-Mutairi ve ark.'larının 1835 psoriasis hastası ve yaş, cinsiyet uyumlu kontrol grubundan oluşan çalışmalarında; 1661 (%92.8) hasta hafif-orta şiddetli psoriasis ($PAŞİ < 10$), 129'u (%7.03) şiddetli psoriasis ($PAŞİ > 10$) olarak sınıflandırılmıştır. Hafif-orta şiddetli tip psoriasis, şiddetli psoriasis ve kontrol grubunda sırasıyla; psoriatik artrit %20, %31 ve %10.68, koroner kalp hastalığı %4.1, %8.35 ve %1.42, obezite %32.5, %41 ve %17; tip 2 diyabet %37.4, %41 ve %16; hipertansiyon %32, %40.3 ve %11.5; dislipidemi %14.1, %22.48 ve %4.96; metabolik sendrom %16, %26.35 ve %6.76; kronik obstruktif akciğer hastalığı %5.36, %6.98 ve %4.03; kanser %0.3, %1.55 ve %0.16 sıklığında bulunmuştur.

Komorbiditelerin psoriasis şiddeti ile orantılı olarak artış gösterdiğine dikkat çekilmiştir (41).

Amerika Birleşik Devletlerinde kalp hastalığı prevalansı, genel popülasyonda % 11.3 iken, psoriasis hastalarında % 14.3 olarak tespit edilmiştir (13). Psoriasis hastalarında hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, obezite, depresyon, alkol ve sigara kullanım oranlarının artmış olması kardiyovasküler riskleri de beraberinde getirmektedir (4). Kardiyovasküler komorbiditeler içerisinde psoriasisle esas ilişkili durum daha çok obezitedir (13,35). Literatürde psoriasis ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar, psoriasis hastalarında VKİ'nin normal popülasyona oranla artmış olduğunu göstermektedir (38). Obezite kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olarak değerlendirilmektedir. Adipoz dokudaki inflamatuvar tip makrofajlar tarafından salınan TNF- α , IL-6, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) gibi adipositokinler psoriasis patogenezinde rol almaktadır (39). Özellikle TNF- α insülin rezistansında artışa neden olurken, IL-6 ise başlıca aterosklerozla ilişkilidir. TNF- α ve IL-6'nın beraber artışı ise glukoz intoleransı, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıkları tetiklemektedir (40).

Koroner arter hastalığı, inme, MI gibi kardiyak morbiditelerde dislipidemi iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür (38-42). Dislipidemi; artmış LDL, VLDL ve trigliserid düzeyi ile azalmış HDL parametrelerinden oluşmaktadır (41). Psoriasis ve dislipidemi ilişkisinde, salınan IL-1, IL-6, ve TNF- α sitokinleri aracılığı ile hepatosit ve arteriyel düz kas hücrelerinin fonksiyonlarında değişme, hücre adezyon moleküllerinde artış, lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonu ile trigliserid düzeyinin yükselmesi ve arteriel duvarda lipid depolanması yer almaktadır.

Sitokinler aracılığı ile oluşan matriks metalloproteinazları ise, oluşan aterom plaklarını saran fibröz kapsülde rüptüre yol açabilmektedir. Sonuç olarak yüksek trombojeniteye sahip lipid çekirdek pıhtılaşma faktörleri ve trombositler ile temasa geçerek trombüs oluşumuna yol açmaktadır. Psoriaziste artmış serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna yol açabilmekte ve dolayısıyla okside-LDL düzey artışı ile aterogenezis tetiklenmektedir (12,39).

Gelfand ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alındığı, 556.995 sağlıklı kontrol grubu ve 127.139 hafif (metotreksat, siklosporin, azatioprin, asitretin ya da fototerapi gibi sistemik tedavi almayan), 3837 şiddetli psoriazis (sistemik tedavi alan) hastası ele alınmış ve 5.4 yıl takip edilmiştir. Kontrol grubunda 11.194 kişide (%2.0), hafif derecede psoriazislilerde 2319 kişide (%1.8) ve şiddetli tip psoriazislilerde 112 kişide (%2.9) MI izlenmiştir. 3.-4. dekatlar arasındaki hafif ya da şiddetli psoriazislilerde, MI riski sırasıyla; 1.29 ve 3.10 iken, 6.-7. dekatlar arasındaki hafif ya da şiddetli psoriazis grubunda rölatif risk 1,08 ve 1.36 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli psoriazis hastalarında diyabet, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve sigara kullanımından bağımsız olarak, artmış kardiyak morbidite oranları tespit edilerek, psoriazisin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ve özellikle genç yaş-şiddetli psoriazis grubunun daha çok risk altında olduğunu ortaya koymuştur. Erken başlangıçlı psoriazis olgularında (<40 yaş) HLA-CW6 ilişkisinin daha fazla olup, hastalığın daha şiddetli seyrettiği, immunolojik reaksiyonla ilişkili kardiyak mortalitelerde de artış olduğu hipotezinde bulunulmuştur (4).

Psoriazisdeki immunolojik faktörlerin mi, yoksa eşlik eden komorbiditelerinin ya da psikososyal alışkanlıkların mı kardiyovasküler morbiditeye

yol açtığı konusu halen netlik kazanmamıştır (5).

Çalışmamızda tüm bu veriler göz önünde bulundurularak, hasta ve kontrol grubu seçilirken, kardiyovasküler risk faktörü olabilecek durumlar dışlanma kriteri olarak ele alınmıştır. Ayrıca gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, lipid profili ve açlık kan şekeri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmaması, grupların demografik, fiziksel ve biyokimyasal parametreler açısından homojen dağıldığını göstermektedir. Dolayısıyla bu veriler, çalışmamızda temel amacımız olan; psoriasisin bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığını değerlendirmeye olanak sağlamıştır.

Psoriazisteki moleküler ve inflamatuvar yolağın, ateroskleroz ve vasküler endotelial hasar gelişiminde de etkin bir rolü olduğu bilinmektedir (2). Bu nedenle subklinik ateroskleroza ve kardiyovasküler riski belirlemede yeni bir biyomarkır olarak kabul edilen homosistein ve endokan düzeylerinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (2-9).

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima ve medyasını tutan sekonder olarak adventisya tabakasında etkileyen, kronik inflamatuvar-fibroproliferatif karakterde vasküler bir bozukluktur (20,21). Endotel disfonksiyonu aterotrombozun ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu başladıktan sonra (endotel aktivasyonu), aterosklerotik olay başlamış olarak kabul edilir ve bundan sonra endotelden bir dizi inflamatuvar mediyatör salınır (58). Aktive endotelde NO salınımı azalır, normal bariyer fonksiyonlar kaybolur ve endotelin aterojenik partiküllere karşı geçirgenliği artar. NO azalır, vazodilatatör rezerv bozulur. Ayrıca endotelin-1 ve anjiotensin-II ekspresyonu artar, vazokonstriktör

cevapta artışın yanısıra bu medyatörler, VEGF, PDGF, KGF gibi büyüme faktörlerini aktive ederler. Disfonksiyone endotel antikoagülan özelliklerini kaybeder, platelet aktive edici factor (PAF), PAI-1, doku faktörü, trombomodulin ve endotel spesifik moleküller (ESM-1) disfonksiyone (aktive) endotelden aşırı salınarak prokoagülan bir durum oluşturur. Diyabet, hipertansiyon, yüksek LDL-kolesterol, düşük HDL-kolesterol, sigara, fiziksel inaktivite gibi klasik risk faktörleri dışında inflamasyon, infeksiyon, yüksek homosistein ve obezite gibi durumlarda endotel üzerinde özellikle oksidan stresi artırıp serbest radikallerin oluşumuna ve endotelyal disfonksiyona neden olmaktadır (7,8,58,59).

Hiperhomosisteineminin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, inme, periferel arteryel okluziv hastalıklar ve venöz tromboz için risk artışına neden olduğu bilinmektedir (7,8,60). Homosistein metabolizmasında, homosisteinin metiyonine remetilasyonu sırasında meydana gelen reaksiyonlarda görev alan vitamin B12 ve folik asitin kan düzeyleri ile homosistein serum seviyelerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Malerba ve ark.'nın yaptığı çalışmada bilinen hiperhomosistinemi risk faktörlerinin eşlik etmediği 40 psoriasis hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu ele alınmış, psoriasis şiddeti ile serum homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırılmış, psoriasis grubunda PAŞİ skorları ile pozitif korelasyon gösteren homosistein düzeylerinde anlamlı düzeyde yükseklik ve folat düzeylerinde düşüklük gözlenirken, vitamin B12 düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (57). Tobin ve ark.'ı tarafından yapılan ve kardiyovasküler riskin incelendiği çalışmada ise, psoriasis grubunda kontrol grubuna göre red cell folat (RCF) düzeyinde anlamlı düzeyde düşüklük ve homosistein düzeyinde ise yükseklik tespit edilmiştir. Ancak homosistein düzeyi ile RCF düzeyi ve hastalık şiddeti

arasında korelasyon bulunmamıştır. Çalışmalarındaki bu sonuçların psoriasis hastalarında sistolik kan basıncının ve VKİ'nin daha yüksek olmasına bağladıklarını bildirmişlerdir (61). Brazelli ve ark.'nın retrospektif olarak 98 psoriasis hastası ve yaş cinsiyet uyumlu 98 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, homosistein düzeyi psoriasis grubunda çok daha yüksek iken, vitamin B12 ve folik asit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptamayan çalışmacılar, hiperhomosisteineminin psoriatik hastalarda bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınabileceği görüşünü savunmuşlardır (64).

Biz de çalışmamızda; bilinen kardiyovasküler risk faktorlerini dışladığımız hastalarımızda homosisteini, psoriasisin olası kardiyovasküler hastalıklara eğilimini ortaya çıkarmak için bir parametre olarak kullandık.

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada, psoriasis hastalarında genel popülasyona göre kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, direk kardiyovasküler hastalık görülme sıklığında artış saptanmasında temel mekanizmanın kronik inflamasyon zemininde oluşan endotelyal hasar ve ateroskleroz gelişimi olması üzerinde durulmaktadır (57-62). Ateroskleroz ve endotelyal hasarın en erken bulgularından olan karotis arter intima-media kalınlığının (c-IMT) değerlendirildiği çalışmalarda kardiyak bulguların eşlik etmediği psoriasis hastalarında hs-CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösteren ve kontrol grubundan çok daha yüksek cIMT değerleri bulunmuştur (9,49). McDonald ve ark.'nın yaptığı bir derlemede, psoriasis hastalarının serumunda folat düzeylerinde düşüklük ve homosistein düzeylerinde ise artış olduğu vurgulanmaktadır. Artmış homosistein, hidrojen peroksit gibi reaktif

oksijen ürünleri ile okside olarak, bir taraftan serbest NO düzeyini düşürürken bir taraftan da endotelyal hasara yol açarak ADMA düzeyini artırmaktadır. ADMA nitrik oksit sentazın doğal inhibitörüdür. Sonuç olarak, ateroskleroz ve tromboz gelişimine karşı damar duvarını koruyucu role sahip NO düzeyi azalmakta ve ateroskleroz oluştuğu bildirilmektedir (58).

Bizim çalışmamızda da, bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak, psoriasis grubunda homosistein düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da homosistein düzeyi erkeklerde daha yüksek tespit edildi. Homosistein, vitamin B12 ve folat düzeyleri arasında korelasyon bulunmamasında; diyet alışkanlıkları, kafeinli içecek tüketim sıklığı ya da günlük fiziksel aktiviteler gibi elimine edilmesi güç olan durumların rol oynayabilmektedir. Homosistein yüksekliğinin; hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile de korelasyon göstermemesi nedeni ile kardiyovasküler riski değerlendirmede homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Yeni bir endotelyal disfonksiyon göstergesi olarak ele alınan bir diğer biyomarkır ise endokandır (9). Endokanın; vasküler hastalıklar, organ spesifik inflamatuvar durumlar ve endotel ilişkili patolojilerde önemli rol aldığı düşünülmektedir (54). Endotelyal proteoglikan olan endokanın, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu uyarak aterom plaklarının oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir (55). Köse ve ark.'nın yaptığı, akut koroner arter hastalığı tanısı alan 53 hasta ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışmada serum endokan

düzeyleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda endokan düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur (65). Balta ve ark.'nın yaptığı çalışmada 29 psoriasis hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubu ele alınmış ve hastalık şiddeti ile kardiyovasküler risk ilişkisi incelenmiştir. Bu amaçla serum endokan ve hs-CRP düzeyleri bakılmış ve c-IMT ölçülmüştür. Serum endokan düzeyi psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca serum endokan düzeyi PAŞİ, hs-CRP ve cIMT ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada endokanın endotel ilişkili hastalıklarda kardiyovasküler riski belirlemede yeni bir biyomarkır olarak yer alabileceğini belirtmişlerdir (9). Balta S. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 18 hipertansiyon hastası ve 23 normotansif birey serum endokan, hs-CRP değerleri ve cIMT düzeyleri arasındaki korelasyon açısından incelenmiştir. Hipertansif grupta serum endokan düzeyi cIMT ve hs-CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada da endokanın kardiyak ve metabolik risk faktörleriyle ilişkilendirilebilen yeni bir immunolojik–inflamatuvar markır olabileceği belirtilmiştir (66).

Biz çalışmamızda; daha önceki çalışmalarda aterom plaklarının oluşumunu uyaran ve koroner arter hastalığının bir markırı olarak önerilen endokan, psoriasis hastalarındaki subklinik kardiyovasküler tutulumu saptamak amacıyla ikinci önemli parametre olarak kullandık. Çalışmamızda, Balta ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, psoriasisli hastalarda serum endokan düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu anlamlılık hastalık şiddeti ile korelasyon göstermezken, hastalık süresi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bunda psoriasis şiddetini belirlemede farklı klinisyenler arasında farklılık gösterebilecek, tam olarak objektif değerlendirme sağlamayan, dermatolojik açıdan lezyonların

yaygınlığının anlık durumunu yansıtan ve hastalığın oluşturduğu kronik mikrovasküler inflamatuvar durumu yansıtmayan PAŞİ skorlamasının getirdiği kısıtlılıklar rol oynamış olabilir. Ancak endokan düzeyinin hastalık süresi ile pozitif korelasyon göstermesi inflamatuvar sürecin kümülatif etkisi ve ilerleyen endotelial hasara bağlı endotelial disfonksiyon ve/veya ateroskleroz gelişimi ile ilişkilendirilebilir.

Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan; kronik inflamasyon, Th1 ve Th17 immün yanıt, endotelial disfonksiyon, anjiyogenezis, metabolik bozukluklar, oksidatif stres ve bazı genetik yatkınlıklar aynı zamanda psoriatik yürüyüşün de temelini oluşturmaktadır (61,66,67). Psoriasis hastalarında hipertansiyon, MI, kalp yetmezliği, aritmi ya da kapak hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde altta yatan aterosklerotik durumu objektif değerlendirmek amacıyla çok sayıda yöntemin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (2,67-70). Ancak yüksek kardiyovasküler riske sahip asemptomatik hastaların erken tanısı oldukça güçtür (71). Bu amaçla çok sayıda görüntüleme yöntemi ya da çeşitli biyokimyasal markırlar denenmekle birlikte, günümüzde en sık kullanılan yöntem ekokardiyografik analizlerdir. Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir (72). DDE popüler bir ekokardiyografik teknik olup SV fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan yöntemdir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir (71-73). DSG yöntemi ise DDE datalarının kullanıldığı, farklı miyokardiyal segmentlerin pik sistolik hıza ulaşma zamanları temel alınarak renk kodlamalı olarak görüntülenmesi yöntemi olup senkronizasyonun çok daha hızlı

ve güvenilir değerlendirilmesini sağladığı bilinmektedir (73,74). Konjestif kalp yetmezliklerinde diyastolik disfonksiyonlar sistolik disfonksiyonlardan çok daha önce başlar ve dolayısıyla disfonksiyonun saptanması sol ventrikülü etkileyen birçok hastalığın erken dönemde tanınmasına olanak sağlayabildiğinden DDE ‘*güçlü haberci*’ olarak da adlandırılmaktadır. Sonuç olarak, DDE ve DSG yöntemleri ile diyastolik disfonksiyonlar ön yükten etkilenmeden kolayca değerlendirilebildiği ve klasik pulsed wave Doppler trasesi normal iken, minimal düzeydeki bölgesel disfonksiyonları çok daha erken dönemde ortaya çıkarabildiği belirtilmektedir (74).

Ludwig ve ark.’ı psoriazis hastalarında kardiyovasküler hastalık belirteci olarak koroner arter kalsifikasyonunun (CAC) derecesi ve prevalansını belirlemek amacıyla bilgisayarlı tomografi yöntemini kullanmışlardır. Çalışmalarında her iki parametrenin de psoriazis hastalarında önemli oranda yüksek bulunduğunu ve CAC da psoriazisin bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (67). Yalçın ve ark.’ı ise 99 mTc-MIBI myokardial perfüzyon single-photon emission CT (SPECT) yöntemini kullanmışlar ancak normal perfüzyon saptamışlardır. Bu çalışmada psoriazis hastalarında akut MI oluşumu radyolojik olarak tespit edilemeyecek düzeyde küçük bir koroner stenoza bağlı da olabileceğinden, koroner arter perfüzyonu normal dahi olsa hastaların kardiyak açıdan yüksek risk altında olabileceği vurgulanmıştır (68). El-Mong ve ark.’ının yaptığı bir başka çalışmada ise; kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmediği, kardiyovasküler ya da serebrovasküler olay öyküsü bulunmayan seçilmiş psoriazisli hasta grubunda kardiyovasküler hastalık açısından artmış risk tespit edilmiştir. Çalışmalarında makrovasküler ateroskleroz markırı olan cIMT’nin, psoriazis hastalarında artmış olduğunu bildirmişlerdir (2). Örem ve ark.’ının yaptığı bir başka çalışmada ise; 31

psoriazis hastası ve 25 sağlıklı kontrol grubu arasında sol ventrikül sistolik asenkroni, sistolik ve diyastolik disfonksiyon durumları karşılaştırılmıştır. Bu amaçla klasik ekokardiyoğrafi, DDE ve DSG metodlarını kullanmışlardır (69). Çalışmada yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, VKİ, kalp hızı, QRS süresi gibi tüm parametrelerin benzer olduğu ancak hipertansiyon ve sigara kullanımının dışlanmadığı, sağlıklı kontrol grubu ve psoriazis hastaları ele alınmış ve psoriazis grubunda SVA'nın tüm DSG parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla yükseklik tespit edilmiştir. SVA için $Zs-12-SD > 31,4$ ms değerini sınır alarak, psoriazis hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yükseklik tespit edilmiştir. SVA ile PAŞİ ve hastalık süresi arasında ilişki saptanmadığı, Tei indeksi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandığı belirtilmiştir. Regresyon analizlerinde Tei indeksi, EF ve E/A oranlarının da bağımsız şekilde psoriazisle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (69).

Çalışmamız psoriazis hastalarında LV asenkroninin değerlendirildiği ikinci çalışma olup, Örem ve ark.⁶⁹'inin çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak farklı olarak, çalışmamızda katılımcı sayısı daha yüksek ve tüm bilinen kardiyovasküler risk faktorlerinin titizlikle dışlandığı hasta ve kontrol grubundan oluşmaktaydı. Bu nedenle korelasyon analizlerinde Tei indeksi, E/Em, E/A, Zs-12-SD, PAŞİ, hastalık süresi ve biyokimyasal parametreler arasında ilişki saptanmamış olması, psoriazisin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu hipotezini destekler nitelikte olduğunu düşündürmektedir.

Shang ve ark.'ı kardiyak risk faktörü bulunmayan 94 psoriatik artritli hasta ve 64 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında ekokardiyoğrafi ve doku doppler görüntüleme yöntemi ile miyokardiyal pik sistolik hız (Sm), Zs-6 ve E/Em değerlerini karşılaştırmışlardır. Psoriazisli hastaların % 65'inde subklinik SV sistolik

ve/veya diyastolik disfonksiyon tespit ederek bu durum miyokardiyal disfonksiyonların erken subklinik yansıması olarak yorumlanmıştır (70).

SVA, belirli ventriküler segmentler arasındaki gecikmiş aktivasyon ve bozulmuş koordinasyon sonucu oluşan kontraksiyondur. İlk kez kalp yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonunda azalma olan hastalarda farkedilen asenkroni daha sonrasında, diyabet, hipertansiyon, obezite ve akut MI geçiren hastalarda da tespit edilmiştir (75,76). SVA, psoriasis hastalarında ilk kez Örem ve ark.'nın yaptığı çalışmada incelenmiştir (69). Psoriasis seyrinde, ateroskleroz, kalp kapak anomalileri ve aritmi gibi durumlar daha önce bildirilmiştir (3-6). Ancak psoriasis hastalarında SVA, miyokardiyal hipertrofi gibi spesifik kardiyak tutulumu gösteren çalışmalar oldukça azdır (69,77). Kakturskii ve ark.'nın yaptığı bir otopsi çalışmasında; 12 psoriasis hastasının mikrovasküler damar duvarlarında kalınlaşma, miyokardiyal alanda mononükleer hücre proliferasyonu, plazmositik hücre infiltrasyonu ve fokal stromal skleroz ve mitral kapaklarda mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin kronik, yavaş seyirli inflamatuvar bir süreç sonucunda oluşan miyokardit ilişkili kardiyak disfonksiyonu yansıttığı bildirilmiştir (78). Kardiyomiyopatiye spesifik inflamatuvar bir yanıt henüz tam olarak bilinmemekte ancak inflamatuvar mekanizmalar yanı sıra miyokardiyal interstisyumda, damar duvarlarında ve kardiyak iletim sisteminde sekonder amiloid birikimi olduğu da bildirilmektedir (79). Sol ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon, asenkronizasyon, hipertrofi gibi ekokardiyografik anomalilerin etiopatogenezinde bahsedilen bu mekanizmaların da bir parça rolü olabileceği düşünülmektedir (69).

Topal ve ark.'nın yaptığı çalışmada endotel ilişkili kronik inflamatuvar hastalık

olması nedeni ile Behçet hastalığında sağ ve sol ventriküler fonksiyonların incelemesinde standart ekokardiyografi ve DDE yöntemi ile CRP ve serum homosistein düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (80). Diyastolik disfonksiyonu gösteren E/A ve Em/Am oranlarının Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve bu değerlerin CRP ve homosistein düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmalarında standart ekokardiyografide diyastolik disfonksiyonlar, normal sınırlarda tespit edilirken, DDE yöntemi ile Behçet hastalarında kontrol grubuna göre net bir şekilde bozulmuş oranların tespit edildiğini vurgulamışlardır. Dolayısıyla standart ekokardiyografinin zaman zaman yetersiz olabileceği belirtilmektedir (80).

Bu nedenle çalışmamızda subklinik kardiyak disfonksiyonu belirlemek amacıyla; standart ekokardiyografi yanısıra DDE ve DSG yöntemleri de kullanıldı. LVDD, LVSD, IVS, Tei indeksi, E, A, E/A, Em, Am, Em/Am, E/Em, Zs-6, Zs-12, Zs-6- SD, Zs-12-SD gibi çok sayıda ekokardiyografik fonksiyon parametreleri incelendi. SV fonksiyonunu global şekilde en güzel yansıtan, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon belirteçlerinden olan Tei indeksi, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde çok daha yüksek bulundu. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon parametrelerinden; E/A oranı hem hasta hem de kontrol grubunda normal sınırlarda (>1) olmasına karşın hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi. E/Em oranı ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. DSG tekniği ile değerlendirilen farklı miyokardiyal segmentlerin pik sistolik hıza ulaşma zamanlarının; Zs-6, Zs-12, Zs-6-SD, Zs-12-SD tamamı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edildi. Zs-12-SD değerinin 31.4 ms den uzun olması sol

ventriküler asenkroni olarak tanımlanmıştı ve çalışmamızda psoriasis hastalarının % 77,5'inde asenkroni tespit edildi.

Sonuç olarak; kronik inflamasyon, sekonder vasküler endotelyal hasar ve aterosklerotik patogenezi yansıtan serum endokan ve homosistein düzeyleri yanısıra sistolik ve diyastolik disfonksiyon parametrelerinin kontrol grubuna göre psoriasis hastalarında anlamlı oranda daha yüksek olması, psoriasis hastalığının başlı başına kardiyovasküler risk faktörü olabileceği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir. Ancak az sayıda hasta ile yapılan bu çalışmanın, daha geniş kapsamlı, vaka kontrollü ve daha uzun süreli takip edilen çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmediği 40 psoriazis hastası ve 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

- I. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ, açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, vitamin B12 ve folat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- II. Psoriazis hastalarında, kontrol grubuna göre serum homosistein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- III. Psoriazis hastalarında, kontrol grubuna göre serum endokan düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- IV. Psoriazis hastalarında, kadın ve erkekler arasında serum endokan ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında erkeklerde daha yüksek değerler tespit edilmişti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekteydi.
- V. Psoriazis hastalarında, PAŞİ skorları ile serum endokan düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- VI. Psoriazis hastalarında, PAŞİ skorları ile serum homosistein düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- VII. Psoriazis hastalarında, hastalık süresi ile serum endokan düzeyleri arasında pozitif yönde yüksek korelasyon tespit edildi.
- VIII. Psoriazis hastalarında, hastalık süresi ile serum homosistein düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmadı.

- IX. Hasta grubunda, serum homosistein düzeyi ile serum vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.
- X. Hasta grubunda, serum homosistein düzeyi ile folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.
- XI. Hasta grubunda, serum homosistein düzeyi ile serum LDL, HDL, VLDL, trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.
- XII. Hasta grubunda, serum endokan düzeyi ile serum LDL, HDL, VLDL, trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.
- XIII. Hasta grubunda, VKİ ile serum endokan ve homosistein düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.
- XIV. Psoriasis hastalarında, kontrol grubuna göre Tei indeksi değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- XV. Psoriasis hastalarında, kontrol grubuna göre diyastolik disfonksiyon parametresi olan E/A oranı, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı.
- XVI. Psoriasis hastalarında, kontrol grubuna göre diyastolik disfonksiyon parametresi olan E/Em oranı, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı.
- XVII. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre tüm DSG parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- XVIII. Kontrol grubunun % 7,2' sinde SV asenkronisi mevcutken, psoriasis grubundaki hastaların % 77.5'inde SV asenkroni tespit edildi ancak asenkroni ile hastalık süresi, PAŞİ skoru, serum endokan ve homosistein düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamız; endokan ve homosistein düzeyinde primer ya da sekonder yükseklik oluşturabilecek altta yatan herhangi bir durumun olmadığı seçilmiş popülasyonda yapılmış olup, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre serum endokan ve homosistein düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması, psoriasis hastalığının primer olarak vasküler endotelial hasar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastalık süresi ile serum endokan düzeyinin pozitif korelasyon göstermesi ise psoriatik yürüyüş teorisinde yer alan, kronik seyrinde ortaya çıkan sitokinlerin yol açtığı kümülatif endotelial hasara bağlı olabilir. Kardiyovasküler açıdan subjektif semptomları ve/veya klinik bulguları olmayan psoriasis hastalarında senkronizasyon defektleri, LV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının da tespit edilmesi psoriasisın subklinik kardiyovasküler tutulumuna yol açabildiğini göstermektedir. Ancak kardiyak fonksiyon parametreleri ile hastalık süresi, PAŞİ skorları, serum endokan ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olması, çalışmanın daha uzun süreli ve değişik etnik ve sosyokültürel bölgeleri temsil eden daha geniş vaka kontrollü çalışmalarla zenginleştirilerek geliştirilmesini gerektirmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Griffiths CEM, Baker JWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):263–71.
- 2- El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, El-Nour N. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis:a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(6):661-6.
- 3- Sanchez-Carazo JL, López-Estebanz JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study (Arizona study). *J Dermatol* 2014;41(8):673-8.
- 4- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
- 5- Kremers H M, McEvoy MT, Dann FJ et al. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:347–54.
- 6- Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioglu M, Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291-6.
- 7- Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(1):82-8.
- 8- Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(1):30-6.
- 9- Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, Kurt O, Kurt YG, Aydin I, Kilic S. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1066-70.
- 10- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiol* 2012;19:585-667.
- 11- Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (editors). *Dermatology. Cilt 1*. London: Mosby; 2003:125–49.
- 12- Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Turkderm* 2008;42:23-5.

- 13- González-Gay MA, González-Vela C, González-Juanatey C. Psoriasis: a skin disease associated with increased cardiovascular risk. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(7):595-8.
- 14- Habif TP. *Clinical Dermatology*. 3th ed, St. Louis: Mosby-Year Book, 1996:190-212.
- 15- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008;169-94.
- 16- Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1(13):1-4.
- 17- Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64:18-23.
- 18- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133(2):377-85.
- 19- Kundakçı N, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
- 20- Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(6):982-6.
- 21- Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-98.
- 22- Gudjonsson J. E, Elder J.T. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th edn. San Francisco: McGraw-Hill, 2008;169-93.
- 23- Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:42-51.
- 24- Kundakçı N, Oskay T, Ölmez Ü, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002;41:345-58.
- 25- Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151(1):3-15.
- 26- Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.
- 27- Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis.

- Experimental Dermatology 2007;16:779-98.
- 28- Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol* 1997;137:130-2.
- 29- Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664-75.
- 30- Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50.
- 31- Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-production. *J Exp Med* 2005;202:135-143.
- 32- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous disease. *Dermatology*. 2. Edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000:585-607.
- 33- Bilen N. Non-püstüler psoriasis, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2005;1:22-26.
- 34- Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A, Pozzi V, Molinelli E, Minnetti I, Brisigotti V, Procaccini M, Emanuelli M, Offidani A. Psoriasis is an immune-mediated inflammatory disease with an estimated prevalence of 1-2% of the worldwide population. *Br J Dermatol* 2014 Jul30. doi: 10.1111/bjd.13201
- 35- Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology* 2012;225(2):121-6.
- 36- Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:338-43.
- 37- Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32(3):343-50.
- 38- Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;17;7:119-32.
- 39- Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(7):321-8.
- 40- Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest.*

- 1997;100(11):2777-82.
- 41- Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37(2):146-55.
 - 42- Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci* 2010; 7:284–9.
 - 43- Wu JJ, Poon KY. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4):650-1.
 - 44- Pirro M, Stingeni L, Vaudo G, et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol* 2014 Jun 6. pii:2047487314538858.
 - 45- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-1035.
 - 46- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes disability as much as other major diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;4:401-7.
 - 47- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1-10.
 - 48- Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark. Türkiye Psoriazis Klavuzu 2012 *Turkderm* 2012;46:1-36.
 - 49- Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15: 379-82.
 - 50- Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 4):3-8.
 - 51- American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
 - 52- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, Mozaffarian D. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*

- 2011;108(9):1362-70.
- 53- Saurat JH, Kuenzli S. Retinoids. In: Jean L. Bolognia, Joseph L. Jorizzo, Ronald P. Rapini, editors *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. Chapter 126.
- 54- Bechard D, Gentina T, Delehedde M et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem* 2001;276:48341–9.
- 55- Zhang SM, Zuo L, Zhou Q et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012;87:172–8.
- 56- Sarrazin S, Adam E, Lyon M et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25–37.
- 57- 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(6):1165-9.
- 58- McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab* 2012;2012:965385 doi: 10.1155/2012/965385.
- 59- Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2000; 22(3):133-43.
- 60- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56(1):111-28.
- 61- 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(1):19-23.
- 62- Sucu M, Karadeniz A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:181-90.
- 63- Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15(2):167-84.
- 64- Brazzelli V, Grasso V, Fornara L, Moggio E, Gamba G, Villani S, Borroni G. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *Int J Immunopathol Pharmacol*

2010;23(3):911-6.

- 65- Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, Yuruyen G, Arman Y, Tupek T. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology* 2014 Aug 28 pii: 0003319714548870.
- 66- Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, Celik T, Turker T, Iyisoy A. Endocan-a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology* 2014;65(9):773-7.
- 67- Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156:271–276.
- 68- Yalcin H, Balci DD, Ucar E, et al. Myocardial perfusion is preserved in patients with psoriasis without clinically evident cardiovascular disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:798–802.
- 69- Örem C, Kazaz Z, Yaylı S, Çevik OÇ, Kırış A, Öztürk M, Arslan B, Örem A. Left ventricular systolic asynchrony: an important sign for cardiac involvement in plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol* 2014;53(3):369-75.
- 70- Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, Yu CM. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38(7):1363-70.
- 71- Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV22-30.
- 72- Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imbarato A, Corrà U, Galli M, Giordano A. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(2):383-90.
- 73- Tian JW, Du GQ, Ren M, Sun LT, Leng XP, Su YX. Tissue synchronization imaging of myocardial dyssynchronicity of the left ventricle in patients with coronary artery disease. *J Ultrasound Med* 2007;26(7):893-7.
- 74- Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1903-14.
- 75- Korosoglou G, Humpert PM, Halbgewachs E, et al. Evidence of left ventricular contractile asynchrony by echocardiographic phase imaging in patients with type 2 diabetes mellitus and without clinically evident heart

- disease. *Am J Cardiol* 2006;98: 1525–1530.
- 76- Chang SA, Kim HK, Kim DH, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in asymptomatic hypertensive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22: 337–342.
- 77- Prakash A, Deepshikha. Psoriasis and cardiomyopathy:an intriguing association. *Indian J Dermatol* 2010;55(3):271-3.
- 78- Kakturskiĭ LB, Belova EB, Polosova TA, Skatnikova VI. Cardiac lesion in psoriasis. *Arkh Patol* 2004;66(6):22-4.
- 79- Tsuda S, Maeyama Y, Yamamoto N, et al. Secondary amyloidosis complicating arthropathic psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:141–4.
- 80- Topal E, Ozdemir R, Aksoy Y, Acikgoz N, Ermis N, Sincer I, Akturk E, Ozcan B. Tissue Doppler velocities of the right and left ventricles and their association with C-reactive protein and homocysteine levels in Behcet's disease. *Am J Cardiol* 2005;96(12):1739-42.