



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PSÖRİAZİSTE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem KILINÇKAYA

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PSÖRİAZİSTE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem KILINÇKAYA

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardioloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum, üzerimde büyük emekleri olan tüm değerli bölüm hocalarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık tez çalışmalarım sırasında, tez verilerinin toplanmasında yardımcı olan Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve değerli asistan arkadaşlarıma,

Her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim, yaşamımın her anında yanımda olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürler ederim ...

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psöriazis	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji	2
2.1.3.1. Genetik faktörler	2
2.1.3.2. Diyet ve psöriazis	4
2.1.3.3. Tetikleyici faktörler	4
2.1.3.3.a) Ekzojen tetikleyici faktörler	4
2.1.3.3.b) Endojen tetikleyici faktörler	4
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.5.1. Klinik belirtiler	6
2.1.5.1.a) Psöriazis vulgaris (Kronik plak tipi psöriazis)	6
2.1.5.1.b) Guttat (eruptif) psöriazis	7
2.1.5.1.c) Psöriatik eritrodermi	7
2.1.5.1.d) Jeneralize püstüler psöriazis (von Zumbusch)	7
2.1.5.1.e) Akrodermatitis continua	7
2.1.5.1.f) Psöriatik artrit	7
2.1.5.1.g) Lokalize püstüler psöriazis	8
2.1.5.1.h) Psöriaziste tırnak tutulumu	8
2.1.5.2. Psöriazisin laboratuvar bulguları	8
2.1.5.3. Histopatoloji	9
2.1.5.4. Tanı ve ayırıcı tanı	9
2.1.5.5. Tedavi	10
2.1.5.5.a) Hastalık şiddetinin tanımlanması	10
2.1.5.5.a.1) Hafif plak psöriazisi	11
2.1.5.5.a.2) Orta-şiddetli plak psöriazisi	11
2.1.5.5.b) Tedavi fazlarının tanımlanması	11
2.1.4.5.b.1) İndüksiyon fazı	12
2.1.4.5.b.2) İdame fazı	12
2.1.5.5.c) Tedavi hedeflerinin tanımlanması	12
2.1.5.5.c.1)İndüksiyon fazı sonunda tedavi başarısının tanımı	12
2.1.5.5.c.2) İndüksiyon fazı sonunda başarısızlığın tanımı	13
2.1.5.5.c.3) İdame fazında tedavi başarısının tanımı	13
2.1.5.5.c.4) İdame fazında kısmi yanıtın tanımı	13

2.1.5.5.c.5) İdame fazında başarısızlığın tanımı	13
2.1.5.5.d) Topikal tedavi	13
2.1.5.5.e) Fototerapi	14
2.1.5.5.f) Sistemik tedaviler	14
2.1.5.5.f.1) Metotreksat	14
2.1.5.5.f.2) Siklosporin	14
2.1.5.5.f.3) Sistemik retinoidler	15
2.1.5.5.f.4) Psöriaziste biyolojik ajan kullanımı	15
2.1.5.6. Psöriazise eşlik eden sistemik bozukluklar	15
2.1.5.6.a) Psöriazise eşlik eden hastalıklar	15
2.1.5.6.b) Psöriazis tanılı hastalarda kardiyovasküler sistem	16
2.2. Nabız Dalga Hızı	17
2.2.1. Basınç-çap histerezis eğrileri	18
2.2.2. Arter çapı dalga formu	18
2.2.3. Arter basıncı dalga formu	19
2.2.4. Arter nabız dalgası	19
2.2.5. Farklı arterlerde yaş ile nabız dalgası basıncındaki değişiklikler	20
2.2.6. Nabız dalga hızını etkileyen faktörler	21
2.2.6.1. Ateroskleroz ve yaş	21
2.2.6.2. Kan basıncı	21
2.2.6.3. Diğer faktörler	22
2.3. Sol Ventrikülün Sistolik Ve Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	22
2.3.1. M-Mod ekokardiyografi	22
2.3.1.1. LV M-mod ejeksiyon fraksiyonu	22
2.3.1.2. LV fraksiyonel kısalma	22
2.3.1.3. Sol ventrikül kitlesinin hesaplanması	23
2.3.2. Bi-Plan Simpson Yöntemi ile volüm ve LVEF tayini	24
2.3.3. Kalp yetersizliğinde Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi	25
2.3.3.1. Mitral giriş akımları	25
2.3.3.2. Doppler Tei indeksi (Miyokard performans indeksi)	27
2.3.3.3. Mitral Annuler Doku Doppler	29
2.3.3.4. Mitral E akımı ve doku Doppler ile tayin edilen E' oranı (E/E')	31
2.3.3.5. Diyastolik dolum paternlerinin sınıflanması	31
2.3.3.5.a) Normal diyastolik dolum paterni ve yaşla oluşan fizyoloji değişiklikler	31
2.3.3.5.b) 1. derece diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon)	32
2.3.3.5.c) 2. derece diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern)	32
2.3.3.5.d) 3. ve 4. derece diyastolik disfonksiyon (Restriktif patern)	33
2.3.3.6. Mitral Annuler Doku Doppler Tei İndeksi	34
2.3.4. Miyokardın yapısı ve deformasyon analizi	34
2.3.4.1. Miyokardın yapısı	34
2.3.4.1.a) Miyokardiyal liflerin aktivasyon ve kontraksiyonu	35
2.3.4.1.b) Longitudinal, sirkumferansiyal, radyal ve bükülme mekanikleri	36
2.3.4.1.b.1) Longitudinal ve sirkumferansiyal mekanik	36
2.3.4.1.b.2) Radyal mekanik	36

2.3.4.1.b.3) Dönme (Twist) mekaniği	36
2.3.4.1.c) Strain, Strain Hızı, Dönme (Twist) ve Bükülme (Torsion)	37
2.3.4.1.c.1) Doku Dopplerden elde edilen Strain ve Strain hızı	39
2.3.4.1.c.2) İki boyutlu Benek İzleme Yöntemi [2D – Speckle Tracking (STE)] elde edilen Strain ve Strain Hızı	39
2.3.4.1.c.3) Ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi	41
2.3.4.1.c.4) Strain ve Strain hızının klinik kullanımı ve normal değerler	41
2.4. Subklinik Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu	44
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	45
3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması	45
3.3. Nabız Dalga Hızı Ölçümü	46
3.4. Ekokardiyografik Yöntem	46
3.5. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	55
6. ÖZET	60
7. ABSTRACT	62
8. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Geç Diyastolik Mitral Akım
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
AEC	Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
ALT	Alanin Aminotransferaz
Am	Mitral Anüler Geç Diyastolik Doku Velositesi=A'
AST	Aspartat Aminotransferaz
BP-EF	Biplan Simpson Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DT	Deselerasyon Zamanı
dP	Basınç Değişimi
dV	Hacim Değişimi
DYKİ	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
E	Erken Diyastolik Mitral Akım
EKG	Elektrokardiyografi
Em	Mitral Anüler Erken Diyastolik Doku Velositesi=E'
FFS	Fraksiyonel Fiber Kısalması=FS
GM-CSF	Granülosit Monosit Koloni Stimulan Faktör
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPV	İnsan papilloma Virüsü
Hs-CRP	Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein

HSP	Isı Şok Proteini
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IVCT	İzovolumik Kasılma Zamanı
IVRT	İzovolumik Gevşeme Zamanı
IVSD	İnterventriküler Septal Diastol Sonu Kalınlık
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KY	Kalp Yetmezliği
LA	Sol Atriyum
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LTGS	Longitudinal Total Global Strain
LV	Sol Ventrikül
LVDD	Sol Ventrikül Diastolik Disfonksiyonu
LVDV	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi
LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
LVSV	Sol Ventrikül Sistol Sonu Hacmi
LVMİ	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
MHC	Major Histokompabilite Kompleksi
MI	Miyokard İnfarktüsü
MPİ	Miyokard Performans İndeksi=Tei İndeksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NDH	Nabız Dalga Hızı
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1

PASI	Psöriazis Alan Şiddet İndeksi
PKKB	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PSORS-1	Psoriasis Susceptibility 1
PUVA	Psoralen Ultra-Violet A
PW	Nabız Dalga
RGS	Ortalama Radyal Global Strain
RV	Sağ Ventrikül
SGS	Ortalama Sirkumferansiyal Global Strain
SNP	Tekli Nükleotid Polimorfizmi
SR	Strain Rate
STE	Speckle Tracking Ekokardiyografi
SVO	Serebro Vasküler Olay
Th-1	T Helper-1
TNF-α	Tümör Nekrosis Faktör alfa
TNF-1	Tümör Nekrosis Faktör-1
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
UV	Ultraviyole
UVB	Ultraviyole-B
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VYA	Vücut Yüzey Alanı

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve LV çapları ve volümleri için referans ve anormal değerler	23
2.2. Mitral giriş akımlarına ait normal değerler	27
2.3. Diyastolik dolumun sınıflandırılması	33
4.1. Hastaların ve kontrol grubunun temel özellikleri	50
4.2. Psöriazis ve kontrol grubunun NDH ve 2D EKO ölçüm değerleri	51
4.3. Psöriazis ve kontrol grubunun Doppler EKO-Strain ölçüm değerleri	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Karotis-femoral arter nabız dalga hızı örneği	18
2.2. M-Mod sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonu	23
2.3. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül volümlerin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi	25
2.4. Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DT sürelerinin ölçümü	26
2.5. LV Doppler Tei indeksi ölçümü	26
2.6. Artan sol ventrikül diyastol sonu basınçla, mitral giriş akım paternlerinin ve doku Doppler bulgularının değişimi	27
2.7. Tei İndeksi hesaplanması	28
2.8. Doku Doppler yöntemi ile septal ve lateral mitral annüler doku velositelerinin hesaplanması. A) Septal annüler doku Doppler ile S, E' ve A' velositeleri ve Tei indeksi için kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması, B) Lateral annüler (sol panel) S', E' ve A' velositelerinin hesaplanması	30
2.9. A) Miyokardiyal strain, B) Longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal strain	37
2.10. Çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen; A) Global sirkumferansiyal pik sistolik strain, B) Radyal pik sistolik strain, C) Global longitudinal sistolik strain.	43
4.1. Psöriazis grubunda olgu-PASI skoru dağılımı	50
4.2. Psöriazis grubunda olgu-hastalık süresi dağılımı	50
4.3. Psöriazis ve kontrol grubu arasındaki NDH değerleri karşılaştırılması	51
4.4. Psöriazis- kontrol grubu sol ventrikül strain değerlerinin karşılaştırılması. Sol ventrikül strain değerleri; A) Longitudinal Total Global Strain (LTGS), B) Sirkumferansiyal Global Strain (SGS), C) Radyal Global Strain (RGS).	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis; multifaktöriyel, tekrarlayıcı karakterde, kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Sistemik enflamatuvar sürecin kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Ayrıca psöriazisli olgularda hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, miyokardiyal enfarktüs, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonun artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sistemik enflamasyonun endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (2,3).

Yapılan çalışmalarda, aterosklerozun erken dönemde noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlayan nabız dalga hızının (NDH) psöriazisli bireylerde sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir (4,5,6).

Sınırlı sayıda çalışmada ise miyokardiyal disfonksiyona neden olabilecek risk faktörleri dışlandığında bile bu hastalarda endotelial disfonksiyon ve erken ateroskleroz, sistolik veya diyastolik disfonksiyon gelişebileceği gösterilmiştir (1-9).

Artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeniyle psöriazisli bireylerin, ateroskleroz ve miyokardiyal disfonksiyon gelişimi açısından non invaziv testler ile incelenmesi; ileride oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek anlamında önem taşımaktadır (1-10).

Bu çalışmanın amacı; psöriaziste, iki boyutlu benek izlem ekokardiyografisi ile subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu belirlemektir. Ayrıca olası sistolik disfonksiyonun hastalık ciddiyeti, süresi ve ateroskleroza olan yatkınlığı göstermede bir prediktör olarak kabul edilen nabız dalga hızı ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriazis

2.1.1. Tarihçe

Psöriazis ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25 - M.S.45) tarafından yapılmıştır. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841’de psöriazis sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psöriazis toplumda sık görülen, ataklar ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’i psöriazis tanımlı hastalardır (12). Genel popülasyonda prevalansının %1,5-2 olduğu kabul edilmektedir (14,15). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde daha sık görülmektedir (12). Çalışmalar, beyaz ırkın diğer ırklara göre daha fazla etkilendiği göstermiştir (12,13). Romatoid artrit, kolit, diyabet gibi hastalıkların psöriazis ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (16). Psöriazis her yaşta görülebilmesine rağmen, 20-30 ve 50-60 yaşlarında iki kez pik yaptığı bilinmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %75’inde başlangıç yaşı 40 yaşın altındadır (17). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (12,13,18). Türkiye’de yapılan bir çalışmada hastalığın prevalansı %1,3 olarak saptanmış, kadınlarda 1,5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir (19). Dünya üzerinde hastalığın tanısının ve insidansının giderek arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20).

2.1.3. Etiyoloji

Psöriazis, uygun genetik zeminde çevresel ve sosyal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan multifaktöriyel etiyolojili bir deri hastalığıdır (21). Hastalığın otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (22).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA tiplendirme çalışmaları psöriazis etiyolojisinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini göstermiştir (23). Psöriazisli olguların yakınlarında psöriazis insidansının yüksek olması, ebeveynlerden

biri ya da her ikisinde de psöriazis olan bireyde hastalık insidansında orantısız bir artışın bulunması, monozigot ikizlerden birinde hastalık varsa diğesinde de görülme riskinin yüksek olması ve bazı major histokompatibilite antijenlerinin psöriazisle artmış birliktelik göstermesi, psöriazis etiolojisinde genetik yatkınlığın varolduğu görüşünü desteklemektedir (22).

Fakat multifaktöriyel etiolojiyi destekler nitelikte, hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanmıştır. Psöriazis için immün sistemle ilişkili birçok gen lokusu tanımlanmıştır (23,28-32). MHC genleri arasında en çok HLA-Cw6'nın psöriazis ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (151). Bu gen allelinin heterozigot taşıyıcılarında psöriazis olma riski 9 kat, homozigot taşıyıcılarında ise 23 kat kadar artma bildirilmiştir (26). S geni, TNF-1 ve ısı şok proteini (HSP) 60, HLA-C bölgesi yanında veya 6. kromozom bölgesinde yer alır. Hastalığın oluşumunda bu lokuslardaki varyasyonların rol oynadığı düşünülmektedir (27-33).

Bazı klinisyenler erken başlangıçlı (40 yaş altı), aile öyküsü olan, HLA Cw6 ekspresyonu olan hastaları tip I; geç başlangıçlı (40 yaş üzeri), aile öyküsü olmayan, HLA Cw6 ekspresyonu olmayan hastaları tip II psöriazis olarak sınıflandırmıştır (17). Erken başlangıçlı psöriazis tanılı hastalarda kromozom 6p21 üzerinde bulunan Psoriasis Susceptibility I (PSORS I) adlı bir gen daha sık saptanmıştır. Bu genin erken yaşta hastalık gelişen kişilerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Tip I psöriazisli olgularda HLA Cw6'ya ek olarak HLA B13, B17 ve DR7 birlikteliği, tip II psöriazisli olgularda ise HLA B27 ve Cw2 birlikteliği bildirilmiştir (21,22).

HLA Cw6, B13 ve B17'nin erken başlangıçlı psöriazisin en özgün markırları olduğu saptanmıştır. HLA-B17 psöriazisin en ciddi fenotipi ilişkili olan gendir (35).

Bu olgularda HLA Cw6'nın pozitiflik oranı %85,3 olarak bildirilmiştir (27).

Yapılan çalışmalar psöriazisin HLA Bw37, Bw16, Bw17, Bw35, Bw57, Aw19, A30, Bw6, DR7 ile de ilişkili olduğu (17,13,25), fakat HLA Cw6, HLA DR7 ile HLA DQA1*0201'in psöriazise yatkınlıkta esas belirleyici olduğu bildirilmiştir (27).

Psöriatik artrit ve jeneralize püstüler psöriaziste HLA B27, guttat psöriaziste HLA Cw6, HLA B17, HLA B13, eritrodermik psöriaziste HLA B13 ve B17, palmoplantar püstüler psöriaziste ise HLA B8, Cw7, DR3, Aw19 ve Bw35'in daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17,23). HLA-B17 ise psöriazisin en ciddi fenotipi ilişkili olan gendir.

Ek olarak epidermal hücre diferansiasyonunda etkili q21'de lokalize LCE3B ve LCE3C genlerinin delesyonunun artmış psöriazis riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada psöriaziste HLA A30, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8 ve DQ9 antijenleri ile birliktelik gösterilmiştir (24).

Genetik olarak eğilimli bireylerde hem eksternal hem de sistemik olarak etkili tetikleyici faktörler sonucu psöriazis gelişmektedir (17).

2.1.3.2. Diyet ve psöriazis

Diyet, psöriazis patofizyolojisi ve etiyolojisinde rol oynamaktadır. Düşük aminoasit alımı ve bunun sonucu olarak enflamatuvar eikosanoitlerin azalmasına psöriazis tedavisinde yardımcı olabilir. Omega-3'ten zengin balık tüketimi hastalara önerilebilir. Akut psöriaziste hastalara n-3 poliansatüre yağ asit infüzyonu verilmesi olumlu etkiler gösterebilmektedir. Obezlerde TNF alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerin artmış olması psöriazis ve obezite ilişkisini açıklayabilmektedir. Beslenmede n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin gıda alımı antienflamatuvar etkiye neden olabilir (151). Mısır gibi prostaglandin E2 prekürsörü olan linoleik asitten zengin gıdalarla beslenmenin hücrel bağışıklığı baskılayarak psöriazis gelişimine engel olabileceği düşünülmektedir (21).

2.1.3.3. Tetikleyici faktörler

Latent dönemdeki hastalarda birçok ekzojen ve endojen faktör hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (34).

2.1.3.3.a) Ekzojen tetikleyici faktörler

Radyasyon (UV, X-ray), dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal ya da subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, haşare ısırıkları, toksik ajanlara maruz kalma, yanıklar, kronik irritan dermatitler ve psöriazis tedavisinde kullanılan bazı topikal ajanlar ekzojen tetikleici faktörler olarak sayılabilirler (36,37).

2.1.3.3.b) Endojen tetikleyici faktörler

Enfeksiyonlar: Özellikle bakteriyel kökenli olmak üzere enfeksiyon zemininde psöriazis alevlenebilir. Streptokokkal enfeksiyonlar en sık suçlanan etkenlerdir. Streptokoklar T lenfositlerin süperantijen aktivasyonuna bağlı olarak özellikle çocuk ve adolesanlarda guttat psöriazisin alevlenmesine neden olmaktadır. Bazen püstüller

psöriazisi ve plak tip psöriazis de görülebilmektedir. Özellikle streptokokkal farenjit sonrası görülen agrevasyon daha düşük oranda solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemi ilgilendiren enfeksiyonlar sonucu da gelişebilmektedir. HIV enfeksiyonunun psöriazisi agreve ettiği de gösterilmiştir (17). Ayrıca psöriatik deri örneklerinin %90'ında polimeraz zincir reaksiyonu ile HPV DNA'ları olduğu bildirilmiştir (38).

Endokrin Faktörler: Hipokalseminin jeneralize püstüler psöriazis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analogları psöriazisi iyileştirdiği, anormal vitamin D3 seviyelerinin ise psöriazisi indüklediği gösterilmiştir. Gebelik hastalık aktivitesini azaltabilir fakat bazen hipokalsemi ile ilişkili püstüler psöriazis de gelişebilir (17).

Psikojenik Stres: Stres psöriazis için sistemik bir tetikleyici faktördür. Mevcut olan psöriazisi alevlendirebilir hatta ilk kez ortaya çıkışına sebep olabilir. Alevlenmeler stresli durumdan birkaç hafta ya da birkaç ay sonra görülür (17).

İlaçlar: Değişik sistemik tedaviler, antimalaryaller, beta blokerler, ACE inhibitörleri, non-steroidal antienflamatuvar ajanlar, lityum, simetidin ve terbinafinin psöriazisi alevlendirebildiği bilinmektedir (39). Kortikosteroidlerin hızla azaltılması plak tipi psöriazis lezyonlarının alevlenmesine neden olabilir. Biyolojik ajanlardan interferonlar (IFN), IL ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktörler de (GM-CSF) psöriazisin alevlenmesine neden olabilir (34).

Alkol ve Sigara: Alkol ve sigaranın aşırı tüketimi psöriazisle ilişkilidir. Ancak major risk faktörü olarak değildir (17). Alkol alımı, var olan hastalığı tetikleyebilmekte ve daha şiddetli, yaygın bir hastalığa yol açabilmektedir. Ayrıca tedavi direnci ve hasta uyumsuzluğu ile yüksek morbidite ile ilişkili bulunmuştur (40,151).

2.1.4. Patogenez

Enflamatuvar süreç ve anormal keratinosit diferansiyasyonu, epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan kompleks immünolojik bir reaksiyon sonucu oluşur. Keratinositler ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu takiben, özellikle deriye göçen T hücrelerinin aktivite artışı söz konusudur.

IL-12 ve IL-23 reseptörünün tekli nükleotid polimorfizmi (SNP) psöriazis ve diğer kronik enflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir (41-43).

IL-12 ve IL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre altgrupları gelişir. Bunlar da TNF-alfa, IL-17 ve IL-22 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını neden olur. Adezyon molekülleri ve diğer mediatörlerin salınmasına, psöriazisteki enflamatuvar sürecin hızlanmasına yol açarlar. Bu sürecin sonunda tipik epidermal mikroapse oluşumu ile neticelenen aşıkâr nötrofil göçü ortaya çıkar. Proliferatif aktivitenin artması ve keratinositlerin anormal maturasyonu, psöriazis için karakteristik olan hiper-parakeratoza neden olur (44).

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Klinik belirtiler

2.1.5.1.a) Psöriazis vulgaris (Kronik plak tipi psöriazis)

Ekstremitte ekstensörlerine özellikle diz ve dirseklere, skalpa, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olan, genital tutulumun görülebildiği, kırmızı, skuamlı, simetrik yerleşimli plaklarla karakterizedir. Hastaların yaklaşık %90'ında bu tip tutulum izlenir. Mekanik olarak skuamları kaldırdıktan sonra saniyeler içinde küçük kan damlaları eritemli yüzeyde görülür (Auspitz işareti). Psöriazis vulgaris plakların morfolojilerine göre coğrafik psöriazis, gyrate psöriazis, annüler psöriazis, rupioid psöriazis, ostraceous (istridye kabuğu) psöriazis gibi isimlendirilmeler de yapılmaktadır (45).

İrritasyondan sonra daha önceden bulunmayan yerde yeni lezyon gelişmesi olarak bilinen Koebner fenomeni psöriaziste %25 oranında bulunmaktadır. Hasar ile hastalığın meydana gelişi arasında geçen süre 10-14 gün kadardır. Fakat 3 günden birkaç yıla kadar değişen sürelerde de ortaya çıkabilir. Koebner yanıtı daha çok psöriazisin stabil olmadığı veya alevlendiği dönemde oluşmaktadır. Koebner fenomeni klinik tanıdaki öneminin yanında hastalığın aktivitesi hakkında da bilgi vermektedir. Klinisyenin fiziksel/kimyasal iritanlardan, cerrahi işlemlerden kaçınması ve eşlik eden hastalıkların tedavi etmesi açısından Koebner fenomeni yol göstericidir (46).

Psöriazis lezyonları aksilla, genitokrural bölge ve boyun gibi major kıvrım bölgeleri tuttuğu durumunda psöriazis inversa (fleksural psöriazis) adını alır. Bu bölgeleri tuttuğu zaman yine keskin sınırlıdır fakat skuamlar yoktur ve parlak görünümündedir(45).

2.1.5.1.b) Guttat (eruptif) psöriazis

Özellikle üst gövdede ve proksimal ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çaplarında lezyonlar olarak ortaya çıkar. Guttat psöriazis erken başlangıçlı psöriazisin karakteristik formudur ve sıklıkla öncesinde streptokoksik boğaz enfeksiyonu öyküsü bulunur. Psöriazisin bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur (45).

2.1.5.1.c) Psöriatik eritrodermi

Tüm vücut bölgelerinin tutulduğu jeneralize tutulum söz konusudur. Eritem, kronik plak tip psöriazise göre daha belirgin fakat skuamlar genellikle daha azdır. Eritrodermi ani jeneralize olarak başlayabilir veya yavaş yavaş gelişir. Psöriatik eritrodermi, tolere edilemeyen topikal tedavi (antralin, UVB gibi) sonrası jeneralize Koebner reaksiyonu olarak gelişebilir. Yaygın püstüller psöriazis sadece eritrodermiye dönebilir. Bu formda ateş, halsizlik, sık tekrarlar ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski söz konusudur (45).

2.1.5.1.d) Jeneralize püstüler psöriazis (von Zumbusch)

Sıklıkla oldukça eritemli yama lezyonlar üzerinde 2-3 mm'lik steril püstüller birkaç gündür süren ateşe eşlik eder. Püstüllerin çevresindeki eritem yaygınlaşıp birleşerek eritrodermi gelişir. Hastalık süreci ateş ve püstül atakları ile seyreder (45).

2.1.5.1.e) Akrodermatitis kontinua

El ve ayak parmaklarının distal falankslarında steril püstüllü lezyonlar ile başlar. Genellikle bir travmanın sonrası parmak ucundan gelişir. Öncesinde tek taraflıdır ve yavaş bir yayılma gözlenir. Seyrek olarak dirseğe de yayılabilir (47).

2.1.5.1.f) Psöriatik artrit

Artropati, psöriazisin sistemik bir bulgusudur. Artrit tüm psöriazisli hastaların %5-30'unda gözlenebilmektedir (49). Olguların %10-15'inde psöriatik artrit semptomları deri lezyonları henüz oluşmadan ortaya çıkar. Psöriatik artritte romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişiklikler bulunmaktadır, bu da tanıda yardımcı bir bulgudur(45).

Psöriatik artrit %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması görülür. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların

metatarsofalankiyal eklemleri sıkça tutulmaktadır. Psöriatik artritte %15 oranında romatoid artrit gibi simetrik poliartiküler (5’den fazla) eklem tutulması görülebilir. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mütillans formu ise daha nadir görülmektedir (45).

2.1.5.1.g) Lokalize püstüler psöriazis

Barber’in püstüllü psöriazisi ve akrodermatitis kontinua olmak üzere ikiye ayrılır (47). Barber’in lokalize püstüler psöriazisi avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli ve 3 mm’lik steril püstüller ile karakterize kronik inatçı bir tablodur. Bu püstüller yırtılmaz ve bir veya iki hafta içinde kuruyarak kahverengi skuam yapar (48).

2.1.5.1.h) Psöriaziste tırnak tutulumu

Psöriaziste tırnak değışiklikleri %40 oranında görülebilir ve tek başına tırnak değışikliği nadir bir durumdur. Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur. Tırnak matriksindeki değışiklikler nedeniyle lökonosi, tırnak parçalanması, lunulada kırmızı noktalar gibi tırnak tabakasının deformiteleri görülebilir. Yağ damlaları ve “salmon patch” yarı saydam, sarı-kırmızı renk değışiklikleridir ve pittingin aksine yağ damlaları psöriazis için hemen hemen spesifik bir bulgudur. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onikolizis ile birlikte görülen subungal hiperkeratoz tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlıdır (45).

2.1.5.2. Psöriazisin laboratuvar bulguları

Yapılan çalışmalarda psöriazisli hastalarda homosistein, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi aterotrombotik belirteçlerde artış olduğu bildirilmiştir (51). Akut faz reaktanı olan CRP, sedimantasyon, beta 2-makroglobulin düzeyinde artış görülebilmektedir. Yüksek sensitif CRP düzeyinin psöriazis tanı ciddiyeti belirleme ve tedavi düzenlemede faydalı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (57).

Hastaların %50’sinde serum ürik asit seviyesi yüksektir ve hastalığın aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ciddi psöriazis vulgaris, generalize püstüler psöriazis ve eritrodermide negatif nitrojen dengesi ve serum albümininde düşme mevcuttur (56).

Psöriazisli hastalarda lipit profilinde de değişiklikler gelişebilir (50). Hastaların %15'inde HDL ve %19'unda VLDL ve %11'inde apolipoprotein-A1 düzeyi kontrol grubu göre daha yüksek bulunur. Lipit profilindeki bu değişiklikler kardiyovasküler ve metabolik sendrom komplikasyonlarının fazla saptanmasına neden oluyor olabilir (45).

Yapılan bazı çalışmalarda da psöriazisli hastalarda açlık kan şekeri, ALT ve AST değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (52-55).

2.1.5.3. Histopatoloji

Mikroskopik değişiklikler hem epidermis, hem de dermiste olabilir. Püstüler ve guttat tip psöriaziste enflamatuvar özellikler, plak tip psöriazise göre daha fazla görülmektedir. Kronik plak psöriaziste epidermal kalınlık beş kat artmıştır. Dermal papilla üst kısımlarındaki epidermiste granüler tabaka yoktur ve parakeratoz mevcuttur. Rete çıkıntıları arasında kalın granüler tabaka vardır ve bu bölgenin üzerindeki keratinizasyon normal görünümündedir. Epidermiste normale göre daha çok mitoz ve bazal tabakanın üstünde genellikle mitotik figürler görülmektedir (56).

Dermis incedir, papillalar uzamış ve belirgindir. Bu papillalarda dilate ve kıvrımlı kapillerler ön plana çıkmaktadır. Papiller dermisteki kan damarlarının etrafında lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücreleri bulunmaktadır. Munro mikroabselerini dermal papilla uçlarından epidermise de uzanabilen polimorfonükleer lökosit grupları ve nekrotik hücre grupları oluşturur (56).

2.1.5.4. Tanı ve ayırıcı tanı

Tipik psöriatik lezyonlardaki bulgular hastalığa özgü karakteristik özellikler taşır. Bazen psöriaziste erüptif, püstüler ve eritematöz fazları bazende farklı hastalıklar ile birlikte olması tanıyı zorlaştırabilir.

Ayırıcı tanıda:

Kronik plak tip psöriazis ile nummuler egzama, plak evre mikozis fungoides, tinea korporis,

Guttat tip psöriazis ile pitiriyazis rozea, pitiriyazis likenoides et varioliformis, psoriaziform sifiliz, tinea korporis,

Eritrodermik tip psöriazis ile atopik dermatit, Sezary sendromu, ilaç erüpsiyonu, generalize kontakt dermatit,

Fleksural tip psöriazis ile kandidiyazis, kontakt dermatit, Darier hastalığı,
Tırnak psöriazis ile tinea unguium, hasara ikincil gelisen diskeratoz (travma, dermatit vb.),
Saçlı deri ve yüz psöriazisi ile seboreik dermatit,
Genital bölge psöriazisi ile Bowen hastalığı,
Jeneralize püstüler psöriazisin ile subkorneal püstüler dermatoz ve akut jeneralize ekzentamatöz püstülozis düşünülmelidir (56).

2.1.5.5. Tedavi

2.1.5.5.a) Hastalık şiddetinin tanımlanması

Psöriazis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve her yönüyle değerlendirebilen ideal bir yöntem henüz yoktur (64,76). Psöriazis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri, 1978 yılından beri bilinen ve hastalığın eritem, kepek ve endurasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PASI)'dir. PASI yetişkin plak tipi psöriazisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir (64,65). Tutulum gösteren alanların yüzde dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA), PASI uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek daha basit bir ölçektir. Günümüzde psöriazis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendiren Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) gibi ölçekler de bulunmaktadır (64,65,76). DYKİ'i hastaların psöriazisle ilgili semptom ve duygularını, günlük yaşam, iş, okul hayatına, boş zaman aktivitelerine, kişilerarası ilişkilerine etkisini, tedavinin etkilerini değerlendiren ve 0-30 arasında skorlanan bir ölçektir. Bu ölçeğe göre 0-1 puan, hastalığın yaşam kalitesine bir etkisi olmadığını; 2-5 puan az etkili olduğunu; 6-10 orta derece etkili; 11-20 çok etkili ve 20 üzeri puan, çok fazla etkili olduğunu gösterir. Bu üç ölçek kullanılarak psöriazis şiddeti aşağıdaki gibi tanımlanabilir (66,76).

2.1.5.5.a.1) Hafif plak psöriazisi

VYA $\leq$ 10 ve/veya PASI $\leq$ 10 ve DYKİ $\leq$ 10 ise; hafif plak tip psöriaziste tedavi seçenekleri topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapidir(76).

2.1.5.5.a.2) Orta-şiddetli plak psöriazisi

PASI $\leq$ 10 ve/veya VYA $\leq$ 10 ve DYKİ $>$ 10 ise; VYA ve PASI skoru 10'un altında olmasına rağmen, DYKİ'nin 10'un üzerinde olması hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve bu durum genellikle aşağıdaki belirtilerin varlığında ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla aşağıdaki özelliklerin varlığında hastalık orta-şiddetli olarak tanımlandırılır (66,76).

Görünür alanların tutulumu, saçlı deride, genital bölgede, avuç içi ve ayak tabanında tutulum, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin, artrit ve inatçı plakların varlığında kısa süreli sistemik tedavilerin kullanılması hızlı hastalık kontrolü sağlayabilmektedir (67,76).

PASI $>$ 10 ve/veya VYA $>$ 10 ve DYKİ $\leq$ 10 ise; VYA ve PASI skoru 10'un üzerinde olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un altında olması hastalığın şiddetinin yaşam kalitesi üzerinde beklenenden daha az etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu durum hastanın psöriazisle ilgili baş etme mekanizmaları geliştirmesi sonucu olabilir. Ancak yaygın şiddetli psöriazise bağlı sistemik enflamasyonun insülin direnci, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi göz önüne alındığında bu grup hastalarda da fototerapi, sistemik tedavi ve kombinasyonları, biyolojik tedavilerin kullanımı önerilebilir (68,76).

VYA $>$ 10 ve/veya PASI $>$ 10 ve DYKİ $>$ 10 ise; şiddetli plak psöriazisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, fototerapi, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir (76).

2.1.5.5.b) Tedavi fazlarının tanımlanması

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psöriazis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilir. İlk fazında lezyonlarda tam veya tama yakın iyileşme veya silinme, ikinci fazında ise sağlanan iyileşmenin veya silinmenin devamlılığı, korunması hedeflenmektedir (76).

2.1.5.5.b.1) İndüksiyon fazı

Optimum klinik cevabın ortaya çıkması için gerekli ortalama süredir. Psöriazis tedavisinde kullanılan ajanların etki hızına bağlı olarak klinik etkinin ortaya çıkış süresi farklılıklar gösterir (76).

2.1.5.5.b.2) İdame fazı

İndüksiyon fazı sonunda elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için geçen süredir. Hastalar belli aralıklarla kontrol edilir, PASI ve DYKİ ile değerlendirmeler yapılır. Bu aralıklar konvansiyonel sistemik ajanlar için ortalama iki ayda bir, biyolojik ilaçlar için üç ayda birdir. Bu fazda klinik seyre göre ilaçların dozu azaltılabilir, arttırılabilir, kombinasyonlar uygulanabilir. İdame fazının ne kadar sürdürülmesi gerektiği tam olarak belli değildir. Bu fazın süresi hastalığın seyri, kişisel faktörler, komorbiditelerin varlığı, ilaç ve hasta güvenliği gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (76).

2.1.5.5.c) Tedavi hedeflerinin tanımlanması

Psöriazis tedavisinde hedeflerin tanımlanması hastalığın etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesini için uygun tedavilerin seçilmesine olanak sağlar. Psöriazis tedavisinde klinik yanıtı gösterebilecek bir biyobelirteç henüz bulunmamıştır (15). Psöriazis tedavisinde minimum hedef başlangıca göre PASI skorunda %50 düzelme olması, yani PASI 50'e ulaşılmasıdır. PASI 50'ye ulaşılmadığı takdirde DYKİ ne olursa olsun tedavi tekrar düzenlenmelidir (76).

DYKİ'nde minimum anlamlı iyileşme için kabul edilen ise tedavi ile skorda en az 5 puan azalma olmasıdır (76).

2.1.5.5.c.1) İndüksiyon fazı sonunda tedavi başarısının tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PASI skorunda %75 ve üzeri gerileme olması halinde tedaviye devam edilir. İndüksiyon fazı sonunda kısmi yanıtın tanımı: İndüksiyon fazı sonunda PASI skorunda %50 ila %75 arasında bir gerileme olması durumunda DYKİ'ne bakılır ve $DYKİ \leq 5$ ise veya en az 5 puan gerileme varsa tedaviye devam edilir, $DYKİ > 5$ ise tedavinin düzenlenmesi önerilir (76).

2.1.5.5.c.2) İndüksiyon fazı sonunda başarısızlığın tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PASI skorunda %50 ve üzerinde iyileşme görülmediği takdirde DYKİ'ne bakılmaksızın yanıtızlık kabul edilerek tedavinin düzenlenmesi önerilir (76).

2.1.5.5.c.3) İdame fazında tedavi başarısının tanımı

İndüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğler bir deyişle PASI 75'in korunması durumunda minimum etkili dozda tedaviye devam edilir (76).

2.1.5.5.c.4) İdame fazında kısmi yanıtın tanımı

İdame tedavisi sırasında başlangıca göre PASI değışiminin %50 ile 75 arasında seyretmesi durumunda DYKİ'ne bakılır. $DYKİ < 5$ ise tedaviye devam edilir, $DYKİ \geq 5$ ise tedavi düzenlenir (76).

2.1.5.5.c.5) İdame fazında başarısızlığın tanımı

İdame tedavisi sırasında başlangıç PASI'ne göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumunda diğler bir deyişle PASI 50'nin altına inilmesi halinde tedavi düzenlenir (76).

2.1.5.5.d) Topikal tedavi

Psöriazis hastalarının %80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahiptir (69). Bu nedenle topikal tedavi, hastaların büyük çoğunluğunda seçilebilecek en yaygın tedavi şekli olup etkin ve uygun kullanılması önem taşımaktadır.

Ayrıca topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli lezyonlarda da önemli bir destek sunmaktadır.

Psöriazis hastalarının büyük çoğunluğunda deri lezyonları, vücut yüzey alanının %5'inden azında yerleşmiştir (70). Bu hastalar, doğrudan lezyonu hedefleyen, etkili ve güvenli topikal ilaçlarla tedavi edilebilir. Fakat hastaların çoğunda topikal tedaviye uyum zayıftır. Saçlı deri, intertrijinoz bölgeler ve genital bölge tutulumunun, topikal tedavide özel yaklaşımlar gerektirmektedir. Psöriazis topikal tedavisi iyi tolere edilse de mutlaka dermatolog izleminde olmalıdır (67,76). Psöriazis topikal tedavisinde ilk seçenek ilaçlar kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini analogu kombine preparatı, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimustur (67,76).

2.1.5.5.e) Fototerapi

Fototerapi psöriazis remisyonunu sağlamak için uygun bir tedavi yöntemidir. Uygulamanın sadece kliniklerde yapılabilen olması sorun oluşturmaktadır fakat “ev tipi” fototerapi cihazlarının geliştirilmesiyle bu dezavantajı ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır.

Psöriaziste fototerapinin etki mekanizması şöyle özetlenebilir (76):

Nükleer DNA gibi endojen kromoforlarla emilen UV ışınması ile fotokimyasal reaksiyonlar ve deri biyolojisinde değişiklikler,

DNA foto ürünü olan primidin dimerleri ile hücre döngüsünün ilerlemesinin durdurulması,

Psöriyatik epidermal hücrelerde hızlanmış DNA sentezinin UVB ile baskılanması,

UVB'nin tümör baskılayıcı gen p53'ü artırması,

UVB'nin, kinazlar, fosfatazlar ve transkripsiyon faktörleri gibi sitoplazma ve hücre membranında lokalize, ekstrasükleer molekülleri hedef alması,

IL-6 ve IL-10'un UV'ye bağlı immünsupresif etkileri,

Aktive T hücrelerinin apoptozisi ve UVB ile Langerhans hücrelerinin antijen sunma fonksiyonlarında değişim (71-73) şeklinde gerçekleşir.

PUVA, PASI'nin yüksek olduğu olgularda dar band UVB fototerapisine yanıtın az ya da olmadığı vakalarda, indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir (74).

Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygun olabilir (76).

2.1.5.5.f) Sistemik tedaviler

2.1.5.5.f.1) Metotreksat

Elli yıldan daha uzun süredir psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Metotreksatın endikasyonları ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli psöriazisin yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psöriatik artrittir (15,76).

2.1.5.5.f.2) Siklosporin

Siklosporin, immünsupresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Psöriazis tedavisinde ilk kez 1979 yılında kullanılmış ancak psöriazis tedavi onayı 1990'lı yılların başında verilmiştir (152). Siklosporinin T hücre

aktivasyonu engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır (76).

2.1.5.5.f.3) Sistemik retinoidler

Retinoidler A vitamininin (Retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psöriaziste ilk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir, 1988'den beri kullanılmaktadır. Etretinat güçlü lipofilik yapıda olduğundan yağ dokusunda birikmesine ve eliminasyonsüresinin uzamasına neden olur (76).

2.1.5.5.f.4) Psöriaziste biyolojik ajan kullanımı

TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa), psöriazis patogenezinde rol oynayan önemli bir proenflamatuvar sitokindir. Günümüzde TNF-alfa'nın bloke edilmesiyle psöriazis başarıyla tedavi edilmektedir (67,76).

Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psöriazis, stabil olmayan psöriazis ve psöriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (73,76). Ülkemizde anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olarak (adalimumab ve infliksimab), reseptör blokeri olarak ise etanersept psöriazis tedavisinde onaylıdır. IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine bağlanarak bloke eden bir monoklonal antikor olan ustekinumab, Avrupa'da ve ülkemizde psöriazis tedavisinde onaylıdır (76).

2.1.5.6. Psöriazise eşlik eden sistemik bozukluklar

Psöriazis klasik olarak deride enflamatuvar plak gelişimi ile ortaya çıksa da bu hastalığın birçok organ sistemini tutan kronik enflamatuvar bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Eşlik eden sistemik bozukluklar açısından da hastalar değerlendirilmelidir. Bunlardan bazılarının patogenetik mekanizmaları psöriazisle ortak olup bazılarının ise rastlantısal olarak psöriazise eşlik ettiği düşünülmektedir.

2.1.5.6.a) Psöriazise eşlik eden hastalıklar

Psöriazis hastalarında kardiyovasküler hastalık nedeniyle mortalite ve morbiditede artış saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık riskindeki artış psöriazis lezyonun süresi ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (58,59). Kardiyovasküler hastalık riski özellikle ciddi psöriazisi olan genç hastalarda daha çok görülmektedir (60).

Psöriazis hastalarında obezite, diyabet, dislipemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik sendrom sıklığında artış gözlenmiştir (61-63).

Psöriatik artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, Reiter sendromu, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, skatrisyel pemfigoid, pemfigus foliaceus, pemfigus herpetiformis, akkiz epidermolizis bülloza ve nadir olarak sistemik lupus eritematosus, dermatomiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar ve özellikle vitiligo, psöriazis ile birliktelik gösterebilir. Psöriazisin atopik dermatit, liken planus, alopesi areata, morfea, Hailey Hailey hastalığı, myastenia gravis, sarkoidoz, gut, Kawasaki hastalığı, Turner sendromu, Down sendromu, HIV enfeksiyonu, üveit, katarakt, blefarokonjunktivit gibi hastalıklarla da birliktelik gösterebilmektedir (77). Depresyon, anksiyete ve intihar riski psöriazis hastalarında daha fazladır. Psöriazisli hastalarda lenfoma görülme riskinde de bir artış söz konusudur (61).

2.1.5.6.b) Psöriazis tanılı hastalarda kardiyovasküler sistem

Yapılan çalışmalar psöriazisin sistemik enflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle bu hastalardaki enflamasyon tablosunun mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir (1).

Psöriaziste artan kardiyovasküler hastalık riski birçok gözlemsel çalışmada gösterilmiştir (8,60,78). Ateroskleroz için konvansiyonel risk faktörleri olan obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonun psöriazisli hastalarda daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (59,79). Fakat psöriazisin tek olumsuz etkisi bu değildir. Bunların yanında risk faktörlerinden bağımsız olarak direkt endotelial disfonksiyona neden olduğu da bilinmektedir (9).

Ayrıca psöriazis ile sol ventrikül sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, bölgesel duvar hareket bozuklukları birlikteliğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (80).

130.476 hastanın ele alındığı retrospektif bir kohort çalışmasının sonuçlarına göre miyokardiyal enfarktüs riskinin sistemik tedavi gerektiren orta ve ciddi psöriazis vakalarında artmış olduğunu gösterilmiştir. Daha ciddi cilt tutulumu olan daha genç hastalarda risk daha yüksek bulunmuş ve miyokard enfarktüsüne dair major risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra da devam etmiştir (60).

Kardiyovasküler risk artışı, ilk tanı alma yaşı ve tekrarlayan hastane yatışları ve psöriazisin ciddiyetini gösteren parametreler ile ilişkili bulunmuştur (58). Risk, ciddi psöriazisi olan hastalarda en yüksek gibi gözükmemektedir (1).

Mcdonald ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada arteriyel ve venöz vasküler hastalıklar (MI, SVO, tromboflebit ve pulmoner emboli) psöriazisli hastalarda 2,2 kat yüksek saptanmıştır (53).

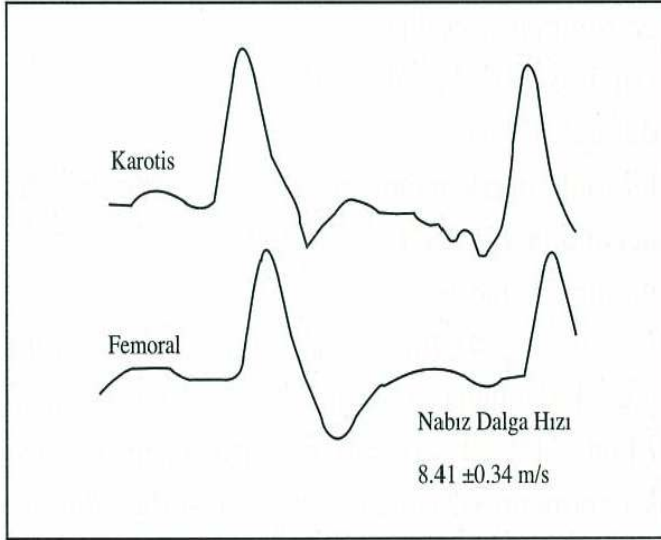
Psöriazisli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin sebebi büyük oranda bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olabilir. Psöriazis ve kardiyovasküler hastalıklar eş risk faktörlerini paylaşıyor olabilir (sigara, obezite, alkol kullanımı gibi). Ayrıca psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar da artmış risk ile ilişkili olabilir (1). Metotreksat kullanımı, kardiyovasküler risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ile ilişkili bulunmuştur (81). Siklosporin kullanımı kan basıncı yüksekliği ve lipit metabolizmasında anormallikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82,83). Fakat artmış enflamatuvar aktivite de medikasyon ve konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak etkili gibi görünmektedir (1). Ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi hastalıkların psöriazise eşlik edebileceği yapılan çalışmalarda bildirilse de bu hastalarda bildirilen subklinik miyokardiyal disfonksiyonun patofizyolojisini açıklayan çalışmalar bulunmamaktadır.

2.2. Nabız Dalga Hızı

Büyük arterler mekanik, endokrin ve parakrin görevleri bulunan organlardır. Elastik büyük arterler pulsatil akımın sistolik komponenti sırasında enerjiyi absorbe edebilir ve kardiyak debi için gerekli olan kalp işini azaltabilirler. Büyük arterlerde kan akımının pulsatil olması ve düz kas tonusunun sürekli değişmesi nedeniyle dinamik çalışma oldukça zordur (84).

Nabız dalga hızının ölçümü arterlerin elastik özelliklerini belirlemedeki önemli yöntemlerden birisidir. Birbirlerine belli uzaklıktaki iki arterin (karotis-temoral, brakial-radyal arterler gibi) traseleri üzerine ciltte yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı transdüser kullanarak ölçüm yapma prensibine dayanmaktadır (85,153) (Şekil 2.1.). Ölçülen nabız dalga hızı, arter duvarı sertliğinin bir göstergesidir. Aynı zamanda arter genişleyebilirliği (genişleyebilirlik) ya da Bramwell ve Hill'in klasik

formülü ile hesaplanmış göreceli arter esnekliği (esneklik) $[(dV/V)/dP]$, dV ; hacim değişimi, dP : basınç değişimi] ile ters orantı gösterir. Arter esnekliği gibi nabız dalga hızı ve bundan kaynaklanan genişleyebilirlik indeksi de kan basıncından etkilenmektedir (86,153).



Şekil 2.1. Karotis-femoral arter nabız dalga hızı örneği (153).

2.2.1. Basınç-çap histerezis eğrileri

Nabız dalga hızından veya zamanlı basınç analizlerinden elde edilen arter esnekliği değerlendirmesini, basınç bağımlılığından kurtarmak ve viskoelastik arter özelliklerinin daha net değerlendirilmek için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem tonometre ya da ultrasonografi ile yüzeysel bir arterdeki ani basınç ve çap dalga formlarının noninvaziv kaydını ve gerçek duvar kalınlığının ölçülmesini esas almaktadır. Santral aortanın, arter ağacının total esnekliğine katkısı en fazladır fakat bu çalışmaların çoğu karotis, brakiyal, radyal ve femoral arterlerle yapılmıştır (87,88).

2.2.2. Arter çapı dalga formu

Arter içinde gerilme basıncında oluşan bir değişim arter çapında eşit bir değişime yol açar (89). Basınç ve çap arasındaki bu ilişki curvilinear özelliktedir. Bu tip özellikler arterin yapısına göre ve arterden artere değişim göstermektedir. Eko-tracing özelliği olan bir araç, doppler sinyalleri kullanarak damar duvarının yer değiştirmelerini saptar. Anlık arter çap dalga formu her üç milisaniyede, uzak ve yakın duvar arasındaki yer değiştirmeler olarak belirlenir (90). Arter dalga formunu ölçen

diğer bir yöntem, seri B-Mode görüntülerden elde edilen, yakın ve uzak duvar hareketleri arasındaki farkın hesaplanması yöntemidir (91,153).

2.2.3. Arter basıncı dalga formu

Sol ventrikül miyokardının kontraksiyonu ve kanın çıkan aortaya ejeksiyonu, vücuttaki tüm arterlerin duvarı boyunca ilerleyen bir basınç dalgası doğurmaktadır. Amplifikasyondan dolayı bu basınç dalgalanmalarının amplitüdleri, küçük periferik arterlerde kalbe yakın olan büyük arterlerden daha yüksektir. Ucunda Miller mikromanometre bulunan ve konvansiyonel Miller katater ile aynı yüksek frekans cevabına sahip bir prob, aplanasyon prosedürüne göre arter trasesi üzerine yerleştirilir. Aplanasyon, arter duvarındaki çevresel stresin dengelenmesi ve algılayıcı tarafından kaydedilen basıncın arter-içi basınca özdeş olması için, arterin kavisli yüzeyinin prob ile düzleştirilmesi demektir. Pratikte arter aplanasyonunun, büyük bir nabız basınç amplitüdü ile tekrarlanabilir bir pulsatil basınç elde edilebildiği zaman başarılmış olduğu kabul edilir (90,153).

2.2.4. Arter nabız dalgası

Arter nabızı kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır ve kalp hızı ile aynı sıklıktadır. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım, basınç ve arter ağacı boyunca pulsasyonlara sebep olur (92,93).

Nabız basıncı; kateter ile girişimsel olarak doğrudan veya basınç transdüseriyle girişimsel olmayan dolaylı yöntemlerle kaydedilebilir. Basınç kaydı için sfigmografi, eksternal volüm kapsülü, pletismografi, piezoelektrik transdüser, tonometre gibi yöntemler kullanılmaktadır. Aortadan periferik arterlere ilerlerken nabız dalgasının şekli, amplitüd ve kontüründe farklılıklar oluşmaktadır. Girişimsel olmayan basınç transdüserinin nabız dalgasını farklı arter bölgelerinde kaydedebilmesi avantajını oluşturmaktadır. Santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki sonucu nabız basıncı iki veya üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıkmaktadır. Bunlar, kalpten perifere taşınan dalga, periferden gelen dalganın yansıması ve kalbe yansıyan dalgalardır (92,93).

İlk dalga sol ventrikül ejeksiyonu ve arter sertliğine bağlıdır. Genç erişkinlerde arterler esnektir ve bu dalganın taşınma hızı nisbeten düşüktür. Yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilmektedir. Yaşlı bireylerde ise arterler daha az esnektir ve

nabız dalga hızı yüksektir. Yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasında yaşla ortaya çıkan bu değişiklikler aort sertliğinin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmıştır (94).

Arterdeki basınç ve akım arasındaki ilişki vasküler impedans olarak tanımlanabilir. İmpedans, ölçüm yapılan noktanın arter ağacının özellikleri tarafından belirlenir. Kalpten periferik doğru gidildikçe ortalama basınç hafif düşmekte, basınç değişiklikleri artmakta ve akım pulsasyonları azalmaktadır (84).

2.2.5. Farklı arterlerde yaş ile nabız dalgası basıncındaki değişiklikler

Kalpten periferik doğru gidildikçe, ortalama kan basıncı hafif azalır, sistolik kan basıncı artar ve diyastolik kan basıncı azalır ve dolayısı ile nabız basıncı artar. Sistolik basınçtaki bu artış, sistol sırasında geri dönen ve daha erken gelen bir yansıyan dalga olduğu anlamına gelmektedir. Çünkü periferik yansıma bölgelerine olan uzaklık azalmıştır. Aortada kanın ejeksiyonu basınç dalgası oluşturur ve aort duvarını genişletir. Genç erişkinlerde bu nabız bir yuvarlak tepe ve çentik sonrası ikinci bir dalga şeklinde karşımıza çıkar. Bu çentik aort kapağının kapanması sonucu oluşur. İkinci dalga ise özellikle vücudun daha aşağı kısımlarından periferik yansımasının işaretidir. Alt ekstremitelerde aortaya göre nabız basıncı, zirve sistolik basıncı artmıştır ve sekonder bir dalga oluşturmaktadır. Sistolik basınçtaki bu artış başlangıç dalgası ile yansıyan dalganın birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Alt ekstremitelerde arterlerdeki ikincil diyastolik dalga üst ekstremitelerden alt ekstremitelere yansıyan dalgalarla kaynaklanmaktadır. Üst ekstremitelerde zirve sistolik basınç aortadan daha yüksektir. Nabız bir erken sistolik zirve ve dikrotik çentik öncesi bir geç sistolik omuzdan meydana gelir. Erken sistolik zirve başlangıçtaki basınç impulsundan kaynaklanmaktadır; geç sistolik omuz ve erken diyastolik dalga alt ekstremiteden kaynaklanan yansıyan dalgalarla oluşur. Basınç dalgasının amplitüd ve kontüründeki değişikliklerin mekanizması basınç transfer fonksiyonunun ile açıklanabilir. Bu durum dalga yansımasının yoğunluğu ile merkezi ve periferik arterler arasındaki sertlik farklılıkları, kan basıncı seviyesi ve nabız dalga hızı ile açıklanmaktadır. Arter duvar kalınlığı hipertansiyon, ateroskleroz varlığı ve yaşla orantılı olarak artmaktadır. Bu değişimler, merkezi elastik arterlerde distal arterlerden daha belirgindir ve merkezi basınçta bir artışa yol açmaktadır (92-94).

2.2.6. Nabız dalga hızını etkileyen faktörler

2.2.6.1. Ateroskleroz ve yaş

Ateroskleroz ve yaş, arter ağacını santral ve elastik arterler üzerinde daha belirgin olmak üzere değişik derecelerde etkilemektedir. Yaş ilerledikçe aortanın genişliği artar ve esneyebilirliği azalır. Yaş ile aortanın elastik dokusu giderek azalır, yerini kollajen dokuya bırakır ve elastik liflerin yapısı da değişir. Her iki cinsiyette de yaş ile aorta nabız dalga hızı artmaktadır (95,96).

Periferik nabız dalga hızı üst ekstremité (karotis-femoral, brakial-radyal) ya da alt ekstremité (femoral-tibiyal) arterlerinden ölçülebilir. Yaşın, nabız dalga hızı üzerindeki etkisi sadece aortada değil periferik arterlerde de görülmektedir. Radyal nabız dalga hızının sürekli olarak aortik nabız dalga hızından yüksek olması, orta boyuttaki arterlerde büyük arterlerden daha hızlı nabız dalga geçiş zamanı olduğunu göstermiştir (95,96).

Aterosklerozun düşük prevelanslı olduğu bilinen popülasyonlarda, yalnızca yaşın arter sertliği üzerindeki etkisini analiz etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Avolio ve arkadaşları Çin popülasyonunda aorta, kol ve bacak arterlerinde nabız dalga hızı değerlerini ölçmüşler ve merkezi nabız dalga hızı değerlerini periferik nabız dalga hızı değerlerinden daha düşük bulmuşlardır (95).

2.2.6.2. Kan basıncı

Ortalama arter basıncının oluşturduğu sabit komponent ve ortalama basınç etrafında dalgalanma gösteren pulsatil komponent olmak üzere iki komponentten oluşur. Ortalama basınç küçük arterler tarafından oluşturulan dirençle, pulsatil basınç ise arter sertliği ve duvar gerilimi gibi büyük arter değişikliklerine bağlıdır. Arterler bir yandan basıncı iletirken, bir yandan da frenleyici etki gösterir. Basınç iletimi kan basıncı, kan atım hacmi ve damar direnci ile ilişkilidir. Frenleyici işlev ise aralıklı ventrikül ejeksiyonlarına bağlı olan basınç dalgalanmalarını azaltır. Sistolik ejeksiyon sırasında basınçla aort ve dalları önemli miktarda kan volümü ile yüklenir; diyastolde yüklenen basınç enerjisi kanın ileri itilmesine neden olur. Bu “Windkessel fonksiyonu”, oluşan aralıklı sununun daha düzgün akıma dönüşmesine katkıda bulunur. Bu nedenle nabız basıncı esas olarak her atımda fırlatılan kan volümü yani atım hacmi ve aorta ile büyük damarların esnekliğine bağlı olarak oluşmaktadır. Daha az ölçüde olmak üzere kan ejeksiyon hızında rolü vardır. Aort duvarı tümüyle elastik

özelliğe sahip değildir. Mevcut visküz elemanları nedeniyle kan ne kadar hızla fırlatılırsa gerilim için o ölçüde direnç meydana gelecek ve buna bağlı olarak nabız basıncı daha fazla artacaktır. Arter-içi basıncın artması ile nabız dalga hızının arttığı bilinmektedir (97,153).

2.2.6.3. Diğer faktörler

Cinsiyet, kalp hızı, tuz alımı, kan akımı, bel-kalça oranı, vücut kitle indeksi, etnik ve genetik faktörler (nitrik oksit sentetaz gen polimorfizmi, aldosteron sentetaz gen polimorfizmi, renin-anjiyotensin sistem gen polimorfizmi gibi) de nabız dalga hızını etkileyebilmektedir (96,153). Ayrıca sempatik sistem aktivasyonu ve vazokonstriksiyon, adrenalin, asetilkolin, homosistein, endotelin, prostoglandinler, tromboksan A2, elektrolit değişiklikleri, hiperparatiroidizm ve lipidlerin de nabız dalga hızına olan etkileri incelenmiştir (97,153).

2.3. Sol Ventrikülün Sistolik Ve Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.3.1. M-Mod ekokardiyografi

M-Mod ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kitle indeksi fraksiyonel kısalma, rölatif duvar kalınlaşması, değerlendirilmesi:

Birçok klinikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan güvenilir bir yöntemdir (98,99).

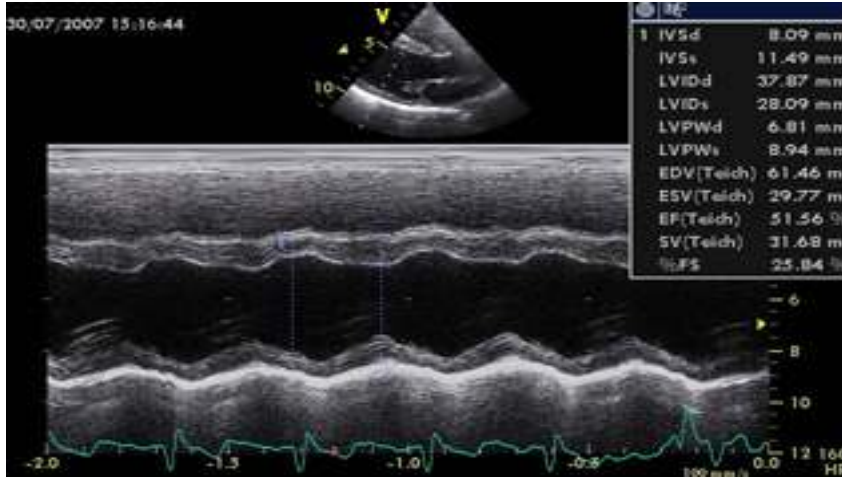
Parasternal uzun akstan yapılan M-mod ekokardiyografik inceleme ile diyastolik ve sistolik interventriküler septum, posterior duvar, LV çapları ölçülebilir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (AEC) önerisiyle, M-mod ekokardiyografi göstergesi, LV'yi mitral kapak uçları hizasında kesmeli, ölçümler bu alınan kesitlerden yapılmalıdır (100) (Şekil 2.2).

2.3.1.1. LV M-mod ejeksiyon fraksiyonu (100)

$$LVEF = [(diastol\ sonu\ \text{çap}^2 - sistol\ sonu\ \text{çap}^2) / diastol\ sonu\ \text{çap}^2] \times 100 (\%)$$

2.3.1.2. LV fraksiyonel kısalma (100)

$$FFS = [(diastol\ sonu\ \text{çap} - sistol\ sonu\ \text{çap}) / diastol\ sonu\ \text{çap}] \times 100 (\%)$$



Şekil 2.2. M-Mod sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonu.

Çizelge 2.1’de LVEF için referans değerler verilmiştir.

Çizelge 2.1. İki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve LV çapları ve volümleri için referans ve anormal değerler (100).

	Kadın				Erkek			
	Referans Değer	Hafif Anormal	Orta Anormal	Ciddi Anormal	Referans Değer	Hafif Anormal	Orta Anormal	Ciddi Anormal
2D LVEF%	>55	45-54	30-44	<30	>55	45-54	30-44	<30
LVDD (cm)	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	>6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	>6,9
LVDV (ml)	56-104	105-117	118-130	>131	67-155	156-178	179-201	>201
LVSV (ml)	19-49	50-59	60/69	>70	22-58	59-70	71-82	>83

Kısaltmalar: LVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD; sol ventrikül diyastol sonu çap, LVDV; sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV; sol ventrikül sistol sonu hacmi.

2.3.1.3. Sol ventrikül kitlesinin hesaplanması

Septal ve posterior duvar kalınlılarının M-mod ile ölçümü ve sol ventrikül iç çap değerlerine dayanmaktadır. Fakat ventriküler şekil bozukluğu olduğu durumlarda bu hesaplama hatalı sonuç verebilmektedir. Sol ventrikülü küre olarak kabul eden Cubed (Teicholz) formülü aracılığıyla sol ventrikül kitlesi hesaplanabilir. Bu formül sol ventrikülün hacmini vermektedir. Miyokardiyal kasın özgül ağırlığı ile çarpılarak tahmini sol ventrikül kitlesi hesaplanabilir (154).

Cubed formülü

Sol ventrikül kitlesi: (interventriküler septum kalınlığı +sol ventrikül iç çapı+posterior duvar kalınlığı)³-sol ventrikül iç çapı³ (154).

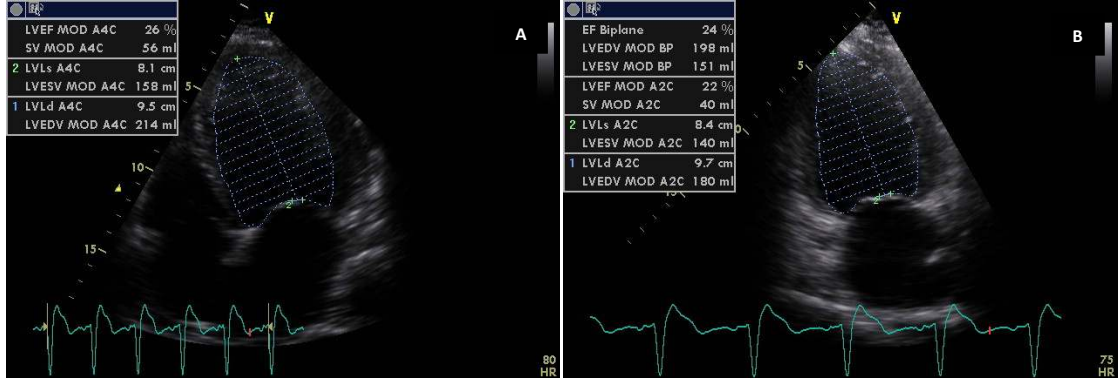
Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği formül

$0,8 \times \{1,04 \times \{(\text{interventriküler septum kalınlığı} + \text{sol ventrikül iç çapı} + \text{posterior duvar kalınlığı})^3 - \text{sol ventrikül iç çapı}^3\} + 0,6 \text{ gr}$

Sol ventrikül hipertrofisi tanımı: Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) erkeklerde > 115 g/m², kadınlarda > 95 g/m² olarak kabul edilmiştir. İki boyutlu ekokardiyografide bir diğer yöntem ventrikülün şeklini kurşun olarak kabul eden yöntemdir. Ventrikülün endokardiyal ve epikardiyal sınırlarının belirlenerek alan farkının hesaplanması ile sol ventrikül kitlesi elde edilebilir. Son zamanlarda sınırlı sayıda çalışmalar üç boyutlu kitle hesabının anatomik ve manyetik rezonans gibi standart yöntemlerle mükemmel ilişkisi olduğunu göstermiştir (100).

2.3.2. Bi-Plan Simpson Yöntemi ile volüm ve LVEF tayini

Ventriküler distorsiyonda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede daha yararlıdır. Volümetrik ölçümler, apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerden endokardiyal sınırların belirlenmesini gerektirir. Bu yöntemde LV eşit uzunlukta olan silindirlere bölünür ve oluşturulan silindirlerin volümleri hesaplanır. Bu volümlerin toplamı LV hacmini verir (Şekil 2.3). Daha net ölçümler için endokardiyal sınırların tam olarak görüntülenmesi gerekir. AEC önerilerine göre, ölçümde LV bazal sınırı olarak apikal 4 boşlukta mitral kapağın lateral ve septal duvarlara bağlanma yerlerini birleştiren çizgi ve apikal 2 boşlukta ise anterior ve inferior duvarla bağlanma yerlerini birleştiren çizgi belirlenmelidir. Diyastol sonu ve sistol sonunda her iki apikal pencerede ölçümler tamamlandıktan sonra LV hacmi tahmin edilebilir (Şekil 2.3) (100).



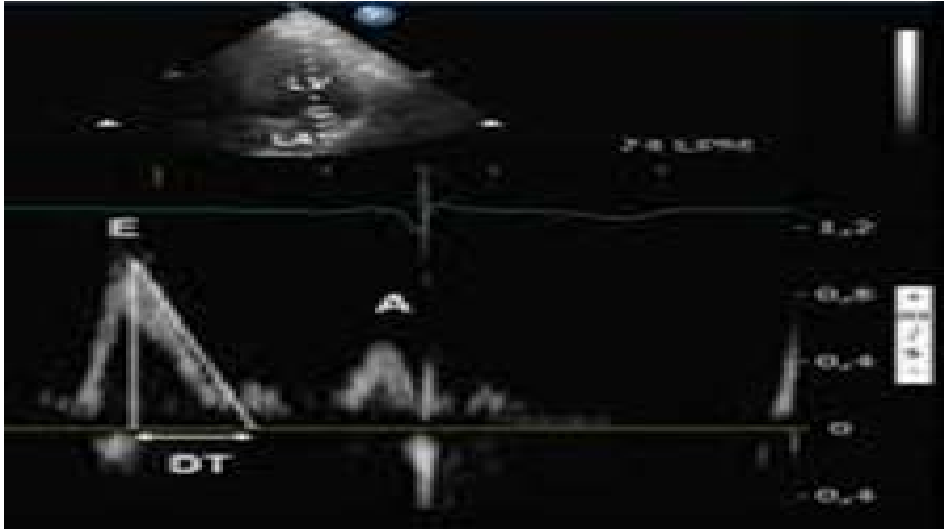
Şekil 2.3. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül volümlerin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi; **A)** Apikal 4 pencere **B)** Apikal 2 pencere LVEF ve Biplane LVEF.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, AEC; LVEF'in saptanmasında, Simpson metodunun kullanılmasını ve lineer ölçümlerden 3 boyutlu hacim ölçümlerinin tahminini yapan M-mod LVEF tayininden vazgeçilmesini önermektedir (100).

2.3.3. Kalp yetersizliğinde Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi

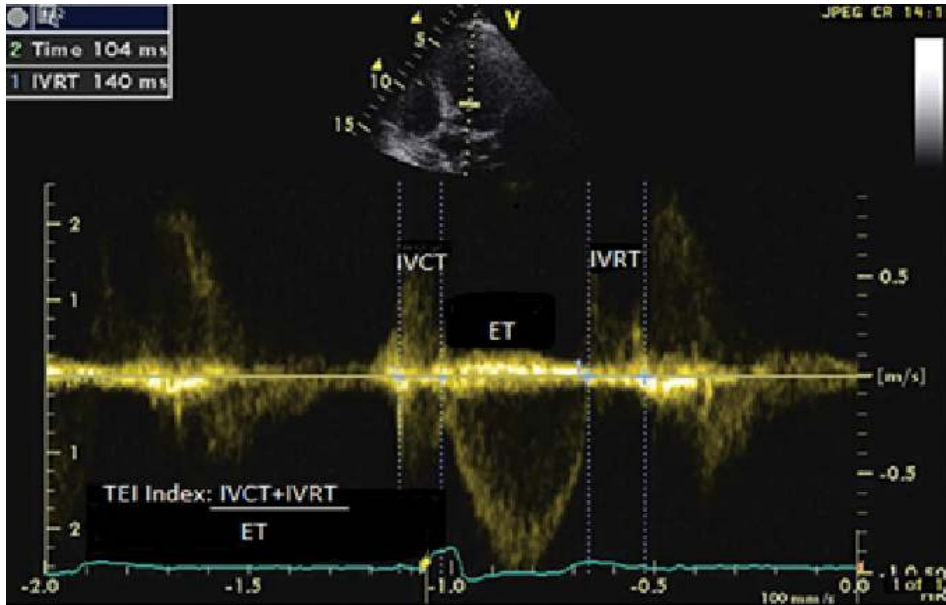
2.3.3.1. Mitral giriş akımları

Diyastolik mitral akımın, nabız dalga (pulsed wave Doppler; PW) Doppler ile incelendiğinde erken diyastolde görülen hızlı doluma bağlı olarak oluşan E dalgası ve daha küçük olan geç diyastolde atriyum kasılmasına bağlı oluşan A dalgasından oluştuğu görülmüştür. Mitral giriş akımlarının değerlendirilmesi için pik E ve A velositeleri, E/A oranı ve mitral E akımının deselerasyon süreleri hesaplanır. Mitral giriş akımlarının PW Doppler incelemesi, apikal 4 boşlukta, PW Doppler belirtecini mitral kapak uçlarının arasına, 1-3 mm örnek volüm alınacak şekilde yapılır. Mitral E akımının deselerasyon zamanı (DT), E dalgasının pik yaptığı noktadan, bazale indiği zaman aralığının ölçülmesine dayanır (Şekil 2.4). Relaksasyon kusuru olan hastalarda görülen ana sonuç, DT zamanı, LV basıncının orta ve geç diyastol dönemlerde daha yavaş azalması ve LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi için daha uzun zaman geçmesinin sonucu olarak uzamıştır. Ancak LV kompliyansında belirgin bir azalma veya LA basıncında yükselme durumu olursa DT kısalabilir. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), aortik kapak kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar olan geçen süredir. Deselerasyon zamanına paralel bir şekilde, anormal relaksasyon durumunda uzar ve hızlı relaksasyon veya artmış dolum basınçlarında ise kısalır (101).



Şekil 2.4. Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DT sürelerinin ölçümü.

Şekil 2.5'te Mitral giriş akımının IVCT, ET, IVRT ölçümü verilmiştir.

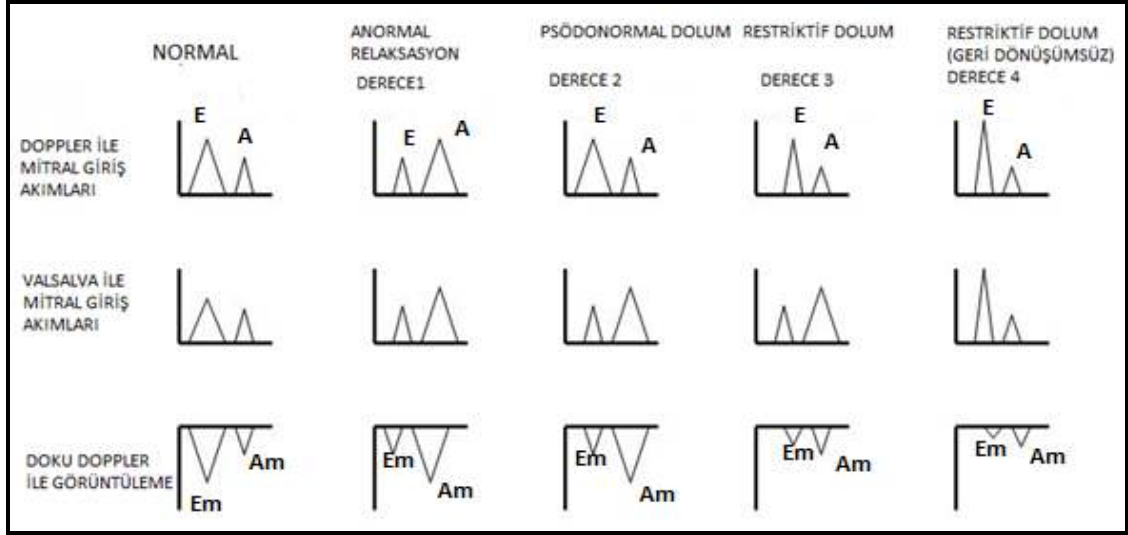


IVCT: izovolumik kasılma zamanı, ET: ejeksiyon zamanı, IVRT: izovolumik gevşeme zamanı.

Şekil 2.5. Mitral IVCT, ET, IVRT ölçümü.

Mitral giriş akımları, normal, LV relaksasyon kusuru, yalancı-normal ve restriktif akım paternleri şeklinde olabilir (102) (**Şekil 2.6**). Mitral E akımı, erken diyastolde LA-LV basınç gradiyentini yansıtmaktadır; ön yük ve LV relaksasyonundan etkilenir. Mitral A, geç diyastolde olan LA-LV basınç gradiyentini

yansıtır; LV kompliyansı ve LA kontraktıl fonksiyonundan etkilenir. LV diyastol sonu ve/veya sistol sonu hacimlerinin, LV elastik re-coil özelliği ve/veya LV diyastolik basınçları mitral giriş akımlarını ve ilgili zaman aralıklarını etkiler (102).



E; erken diyastolik mitral akım, A; geç diyastolik mitral akım. Em; erken diyastolik doku velositesi, Am; geç diyastolik doku velositesi.

Şekil 2.6. Artan sol ventrikül diyastol sonu basınçla, mitral giriş akım paternlerinin ve doku Doppler bulgularının değişimi.

Çizelge 2.2. Mitral giriş akımlarına ait normal değerler (101).

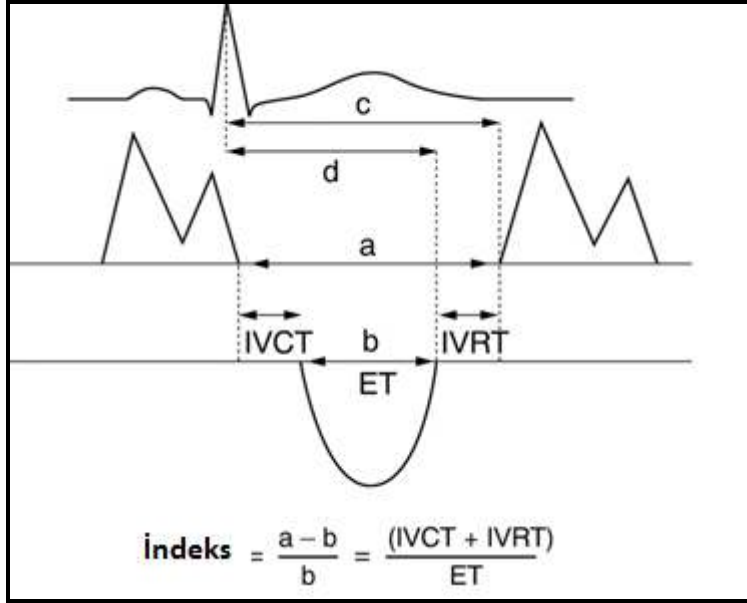
Parametre	Normal Değer (İnspiratuar)
E (m/sn)	$0,67 \pm 0,14$
A (m/sn)	$0,48 \pm 0,16$
E/A	$1,5 \pm 0,6$
DT (msn)	195 ± 34
IVRT (msn)	83 ± 16

E; erken diyastolik mitral giriş akımı, A; geç diyastolik mitral giriş akımı, E/A; erken diyastolik mitral giriş ve geç diyastolik mitral giriş akımlarının oranı, DT; deselerasyon zamanı, IVRT; izovolümik relaksasyon zamanı.

2.3.3.2. Doppler Tei indeksi (Miyokard performans indeksi)

PW Doppler TTE teknikleri kullanılarak kardiyak zaman aralıkları elde edilebilir. MPI, kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Global ventrikül fonksiyonları hakkında, hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyonlarını içeren bilgi sağlamaktadır. Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanarak

invaziv olarak ölçülen sistolik pik $+dp/dt$ oranı, diyastolik $-dp/dt$ oranı ile yüksek ilişkili olduğu ortaya konulmuş olduğu için Tei indeksi olarak adlandırılmıştır. Bu sayısal değer izovolümik kontraksiyon zamanı (İVCT) ve izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamının, ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi sonucu elde edilir (Şekil 2.7).



IVCT; izovolümik kasılma zamanı, IVRT; izovolümik gevşeme zamanı, ET; ejeksiyon zamanı.

Şekil 2.7. Tei İndeksi hesaplanması (101).

MPI, her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Apikal dört boşluk görüntülerden, PW Doppler kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı elde edilir. Apikal beş boşluk görüntülere geçilip örneklem hacim sol ventrikül çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise sol ventrikül ET elde edilir. Normal kişilerde ve dilate kardiyomiyopati kişilerde ölçülmüştür ve normal değerinin $0,39 \pm 0,05$ olduğu, dilate kardiyomiyopati olgularda $0,59 \pm 0,10$ olduğu görülmüştür. Dilate kardiyomiyopati ve akut miyokard enfarktüs sonrası hastalarda ventrikül disfonksiyonu ve ani ölüm riski açısından prognostik değere sahiptir. Akut miyokard enfarktüsünden sonra MPI'deki artma; ani ölüm, konjestif kalp yetmezliği ve ilerleyen LV remodeling insidansında artış ile ilişkilidir (103,104).

Önyük değişikliklerinin sol ventrikül MPI değerleri üzerine etkileri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Sağlıklı örnekler ve daha önce miyokard enfarktüsü (MI)

geçirmiş olgularda yapılan bir çalışmada, sağlıklı örneklerde valsalva manevrası (önyük azalması), pasif alt ekstremit eleyasyonu (önyük artışı) ve dilaltı nitrogliserin uygulaması (önyük azalması) ile LV MPI'nin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Daha önce MI geçirmiş olgularda ise aynı manevralar MPI'de önemli bir değişime neden olmamaktadır (105).

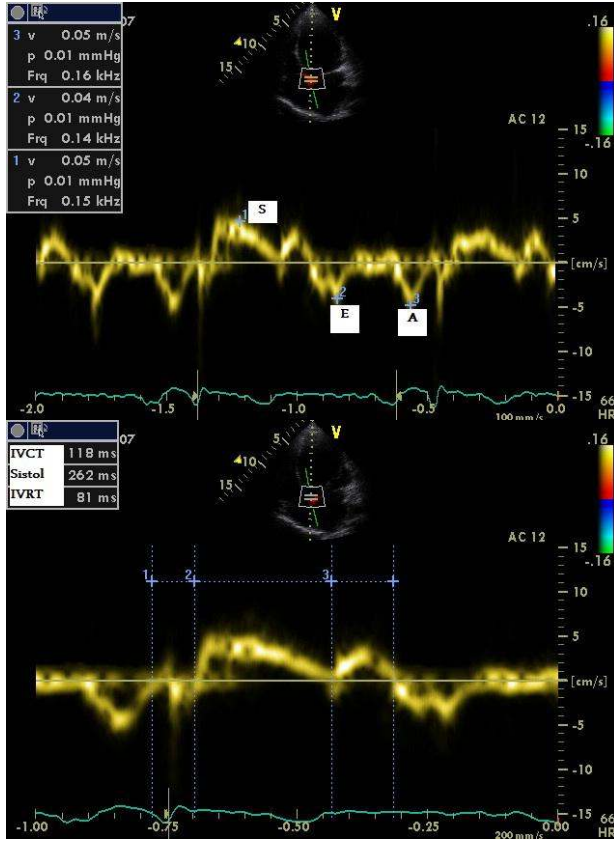
Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası LV ve RV MPI'nin değerlendirildiği bir çalışmada, hemodiyaliz ile ön yük azaltılmasının her iki parametreyi de etkilemediği saptanmıştır (106).

LV fonksiyonu azalmış olan deney hayvanlarında ön yük artışı ile MPI'de azalma gözlenir. Kalp hızındaki artış ise LV fonksiyonu azalmış veya normal olan deney hayvanlarında MPI üzerine etki etmemiştir (107).

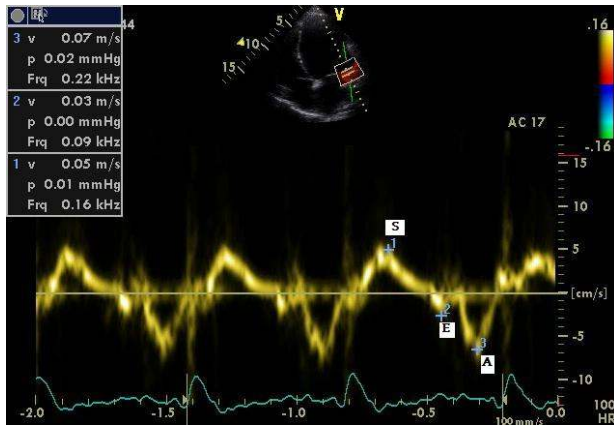
2.3.3.3. Mitral Annuler Doku Doppler

Apikal 4 boşluk görüntülerde, mitral annüler longitudinal velositeler, lateral veya medial mitral annulusa 2 ila 5 mm volüm örneklenmesi yapılması ile elde edilir. Normalde oluşan 3 ana doku velositesi göze çarpmaktadır. Bunlar sistolik doku velositesi (S), erken diyastolik doku velositesi (E'), geç diyastolik doku velositesidir (A') (Şekil 2.8). İzovolümik relaksasyon ve kontraksiyon süreleri de ayrıca ölçülebilir. E' velositesi, diyastolik dolum paternlerinin tespiti ve diyastolik dolum basıncının tahmini açısından önemlidir. A' velositesi ise LA fonksiyon ile yakından ilişkilidir. E' velositesi miyokardın relaksasyonunu yansıtmaktadır. Normal kişilerde artmış ön yükü veya egzersiz ile transmitral gradiyentin artması ile artarken, azalmış miyokardiyal relaksasyonu olan kişilerde azalmıştır ve normal kişilerdeki kadar egzersiz ile artış göstermemektedir (108). Dolayısı ile E' velositesindeki azalma, diyastolik disfonksiyonun ilk bulgusudur ve bu azalma diyastolik disfonksiyonun bütün evrelerinde bulunmaktadır (109,110).

E' velositesi, mitral akım E velositesinin azalma durumunda bile önce olacak şekilde yaşla beraber azalmaktadır. Normal durumlarda lateral annulustan elde edilen E' velositesi medial mitral annüler velositeden daha yüksektir (normal değerler lateral için 15 cm/s, medial için 10 cm/s (101).



A) Septal annüler doku Doppler ile S, E' ve A' velositeleri ve Tei indeks için kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması.



B) Lateral annüler (sol panel) S', E' ve A' velositelerinin hesaplanması

Şekil 2.8. Doku Doppler yöntemi ile septal ve lateral mitral annüler doku velositelerinin hesaplanması.

Kısaltmalar: S'(Sm); mitral anüler sistolik doku velositesi, E'(Em); mitral anüler erken diyastolik doku velositesi, A'(Am); mitral anüler geç diyastolik doku velositesi.

2.3.3.4. Mitral E akımı ve doku Doppler ile tayin edilen E' oranı (E/E')

E' velositesi, LV relaksasyonu, sistolik fonksiyonu ve LV minimal basıncı tarafından etkilenmektedir. LV relaksasyonu ve E' velositeleri arasındaki güçlü ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bozulmuş LV relaksasyonunda, ön yükün E' velositesi üzerinde etkisi minimal iken, normal veya artmış LV relaksasyonunun olduğu durumlarda E' velositesi artmaktadır (111,112). Dolayısıyla, kardiyak hastalığı olan kişilerde E' velositesi, LV relaksasyonunun mitral E velositesine olan etkisinin düzeltilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

E/E' oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada çeşitli hasta gruplarında E/E' oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmıştır. Kardiyak hastalığı olmayan kişilerde, E' velositesi, ön yük tarafından etkilenebileceği için, E/E' oranı LV dolum basıncının tahmininde kullanımından kaçınılmalıdır (113).

Yapılan çalışmalarda sistolik disfonksiyonu olan kişilerde, medial E/E' oranının 20'nin üstünde olan değerlerin, PKKB'nin 15 mmHg üzerinde olduğu hastaları % 88 özgünlük, ancak %59 duyarlılık ile saptayabildiği gösterilmiştir. Mitral E velositesinin, lateral E' velositesi ile oranlanması ile elde edilen değerlerin ise LV dolum basınçlarının tahmininde daha değerli olduğu ortaya konmuştur (114). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, LV dolum basıncının tahmininde, E/E' oranının kullanılmasını ve bu oranlamada E' değeri için, septal ve lateral E' değerlerinin ortalamasının alınmasını önermektedir (102).

2.3.3.5. Diyastolik dolum paternlerinin sınıflanması

2.3.3.5.a) Normal diyastolik dolum paterni ve yaşla oluşan fizyolojik değişiklikler

Miyokardiyal relaksasyon ve kompliyansı yaşla beraber değişmektedir, dolayısı ile farklı yaş gruplarında farklı diyastolik dolum paternlerini görülebilir. LV elastik geri çekisi güçlü bir şekilde gerçekleştiği için, diyastolde olan ventriküler dolumun büyük bir kısmı erken diyastol fazında meydana gelmektedir. Dolayısı ile normalde E/A oranı 1,5'in üzerinde, DT 160 ila 230 msn arasında, septal E' 10 cm/sn ve üzerinde ve E/E' oranı 8'in altındadır. Longitudinal mitral diyastolik annüler velosite, mitral akımın ayna yansıması gibidir; E' velositesi A' velositesinden yüksektir. Lateral annüler velosite septal annüler velositeden yüksektir. Yaşın ilerlemesiyle

beraber, miyokardiyal relaksasyon ve elastik geri çeki, derece derece azalmaktadır ve LV basınç düşüşü daha yavaş olmakta, LV daha yavaş dolmaktadır. Normal LA basıncı altında, LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesi daha sonra meydana gelmektedir ve erken transmitral basınç gradiyenti azalmaktadır. E velositesi yaşla beraber azalmakta ve IVRT uzamaktadır. Erken diyastolde olan azalmış akım ve LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesini gecikmesi sonucu DT uzar. LV dolumu azalmış olduğu için, atriyal katkı önem kazanır ve A velositesi artar. 65 yaşından itibaren E velositesi A velositesine yaklaşır ve 70 yaşından itibaren E/A oranı genellikle 1'in altına düşer (101).

2.3.3.5.b) 1. derece diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon)

Genelde bütün kalp hastalıklarında, ilk görülen diyastolik anormallik bozulmuş miyokardiyal relaksasyondur. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal enfarktüs bozulmuş relaksasyon durumuna neden olan tipik patolojilerdir. IVRT uzamıştır, E velositesi azalmıştır, A velositesi artmıştır, E/A oranı 1'in altındadır, DT uzamıştır. Mitral annüler E' velositesi 7 cm/s'nin altındadır. Çoğu hastada, diyastolik dolum basınçları artmamıştır; E/E' 8 veya altındadır. Bazı hastalarda ise E/A oranı 1 in altında ve E/E' oranı 15'in üstündedir; tipik 1. derece mitral akım paterni varlığının yanında artmış LV dolum basıncı anlamına gelmektedir; tip 1 diyastolik disfonksiyon olarak isimlendirilir (101).

2.3.3.5.c) 2. derece diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern)

Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe, mitral akım paterni normale benzeyen bir forma dönüşür: E/A oranı 1 ila 1,5 arasında, DT 160 ila 220 ms arasında. Bu durum, relaksasyon anormalliği zemininde artmış LA basıncı sonucu oluşur. Normal paterne benzediği için psödonormal dolum paterni olarak isimlendirilmiştir. Psödonormal patern aşağıdaki özelliklerden bazıları ile normal paternden ayrılır.

Mitral annüler miyokardiyal E' velositesi 7 cm/s altındadır ve E/E' oranı 15'in üzerindedir. Valsalva manevrası veya sublingual nitroglicerine ile ön yük azaltılarak, E/A oranı 0,5 azalır veya E/A oranı tersine döner (101).

2.3.3.5.d) 3. ve 4. derece diyastolik disfonksiyon (Restriktif patern)

Restriktif fizyoloji, azalmış LV kompliyansının azalması ve LA basıncının artmış olduğu kardiyak patolojilerde görülmektedir. Dekompanse sistolik KY, ileri dererece restriktif kardiyomiyopati, ciddi KAH, akut ciddi aort yetmezliği ve konstriktif perikardit bu durumları oluşturur. LA basıncında olan artış, mitral kapağın daha erken açılmasına dolayısıyla kısalmış IVRT'ye ve artmış transmitral gradiyent nedeniyle artmış mitral E velositesine neden olur. Kompliyansı azalmış olan bir LV içine gelişen erken diyastolik akım, LV diyastolik basıncının ani artışına, LA ve LV basınçlarının hızlı olacak şekilde eşitlenmesine neden olur ve DT'nin kısaldığı gözlenir. Atriyal kontraksiyon ile LA basıncı artar fakat A velositesi ve bunun süresi azalır. Çünkü LV basıncı çok daha önceden artmıştır. Eğer LV basıncı çok fazla artarsa, mid diyastolde bile mitral yetmezliği gelişebilir. Dolayısıyla restriktif paternde, E velositesi artar, A velositesi azalır, E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, DT kısalır (<160 msn), IVRT kısalır (<70 msn). Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, hatta 5'in üzerine bile çıkabilir. Mitral annüler E' velositesi azalmıştır (7 cm/sn altındadır, genellikle 5 cm/sn altına düşer). Valsalva manevrası ile ön yük azalacağı için, mitral akım paterni 1. veya 2. derece mitral akım paternine geri dönebilir; bu durumda 3. derece, yani geri dönüşümü olabilen bir restriktif fizyoloji söz konusudur, ancak eğer geri dönüşüm söz konusu değilse 4. derece, yani geri dönüşümsüz restriktif fizyolojiden söz edilebilir (101). **Çizelge 2.3'**de diyastolik akım paternleri iki boyutlu, doppler ve doku doppler parametreleri ile özetlenmiştir.

Çizelge 2.3. Diyastolik dolumun sınıflandırılması (101).

Parametre	Normal Dolum	Anormal Relaksasyon	Psödonormal Dolum	Restriktif Dolum
E/A	1-2	<1	1-1,5	>1,5
DT (msn)	160-240	>240	160-200	<160
IVRT (msn)	70-90	>90	<90	<70
E' (m/sn)	>0,07	<0,07	<0,07	<0,07
E/E'	<8	<8*	>15	>15

* Bazı olgularda E/E' oranı 15'in üzerinde olabilir. Anormal relaksasyonda artmış dolum basıncını gösterir.

Kısaltmalar: E; erken diyastolik mitral giriş akımı, A; geç diyastolik mitral giriş akımı, DT; deselerasyon zamanı, IVRT; izovolumik relaksasyon zamanı, E'; mitral erken diyastolik doku velositesi

2.3.3.6. Mitral Annuler Doku Doppler Tei İndeksi

Mitral ve triküspit kapakların doku Doppler görüntüleme teknikleri kullanılarak da kardiyak zaman aralıkları, sol ventrikül (LV) ve sağ ventrikül (RV) MPI doğru bir şekilde hesaplanabilir. ‘Pulsed’ dalga Doppler ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografiden elde edilen değerler sağlıklı ve hasta örneklerde birbirleriyle uyumludur. Yapılmış olan hayvan çalışmalarında, miyokard enfarktüsü sonrasında doku dopplerden elde edilen Tei indeksinin, akım doppler ile elde edilmiş olan Tei indeksinden, EF ve fraksiyonel kısalma ile daha iyi ilişki gösterdiği saptanmıştır (115). Doppler Tei indeksinin, ön yük bağımlı olduğu bilinmektedir, fakat yapılmış olan başka bir çalışmada, doku dopplerden elde edilen Tei indeksinin de ön yük bağımlı olduğu gösterilmiştir (116).

2.3.4. Miyokardın yapısı ve deformasyon analizi

2.3.4.1. Miyokardın yapısı

Yapılan çalışmalarda ventrikül dokusunun üç boyutlu deformasyonunun devamlılık arzeden iki helikal miyokardiyal lif geometrisi şeklinde organize olmuş miyositler tarafından gerçekleştiğini gösterilmiştir. Sağ el şeklinde sarmal geometrisine sahip subendokardiyal lifler, subepikardiyal bölgede sol el sarmal geometrisi ile devam etmektedir (117,118).

Sirkumferansiyal liflerin aksine, subendokardiyal bölgede yer alan lifler longitudinal düzlemde yaklaşık olarak 80 derece açı ile oryante olmuşlardır. Bu açı ventrikül duvar orta kesiminde azalmakta ve lifler sirkumferansiyal şekilde oryante olmaktadır. Subepikardiyal bölgede ise -60 derece açı ile oblik şekilde oryante olmaktadır (119). Subendokardiyal bölgede longitudinal mekaniğe katkı, subepikardiyal bölgede ise daha çok rotasyonel harekete katkı olmaktadır. Sol ventrikülde olan bu yapısal eşitsizlik, ultrason dalgalarının ilerlemesini ve dalga yansımaları ve ekokardiyografik kesitlerde kardiyak dokunun görünümünü etkilemektedir. Ultrason dalgalarının miyokarda paralel olmak yerine dik açı ile düştüğü bölgelerde dalga yansıması daha fazladır ve noktacılar daha parlak saptanmaktadır (120).

Örneğin apikal 4 boşluk görüntülerde, interventriküler septum orta kısmında izlenen parlak noktacılar, ultrason dalgalarının dikey düştüğü sirkumferansiyal liflerden kaynaklanmaktadır. Kısa aks görüntülerde ise, anterior ve posterior

segmentlerde lifler ultrason dalgalarına dikey konumda olduğu için bu bölgelerde noktacıklar daha parlaktır.

2.3.4.1.a) Miyokardiyal liflerin aktivasyon ve kontraksiyonu

Elektriksel dalgalar, myokardiumda miyofibril yönü boyunca endokardiyumdan epikardiyuma ve apekten alt kısma doğru ilerler. Sonuç olarak LV posterior bazal duvarının subepikardiyal bölümü en son depolarize olan bölge olur (121).

Repolarizasyon duvar boyunca (transmural) kayda değer farklılıklar oluşmadan alt kısımdan apekse doğru oluşur ve apikal subepikardiyum en son repolarize olur (122).

Subendokardiyal sağa dönüşlü sarmalın kontraksiyonu, depolarize edici dalga yönünün hızlı yayılımını izler. Subendokardiyal tabakaların kısalması, LV'de izovolümik kontraksiyon (IVC) fazıyla eşzamanlı hızlı bir basınç oluşumuna neden olur. Bu kısa süre boyunca dıştaki sol dönüşlü sarmal pasif biçimde esner. IVC sırasında subepikardiyumun esnemesi ile subendokardiyumun eşzamanlı kısalması miyokardiyal hızlarda tipik bir bifazik sinyal ile ultrason ile ölçülen strain düzeylerini oluşturur. Sol dönüşlü subepikardiyal sarmalın kontraksiyonu, IVC'nin sonu ve ventrikül ejeksiyonunun başlangıcı ile eşzamanlıdır. Ejeksiyon evresi sırasında hem subendokardiyal, hem de subepikardiyal lifler apekten alt kısma kadar kısalarak LV kavitesinin boyutunun her yönde azalmasına yol açar. Fakat strain veya kısalma transmural olarak apekten alt kısma doğru dereceler halinde ilerler. Kısalma subendokardiyumda daha fazladır. Aynı biçimde, apikal segmentlerde oluşan kısalma da bazal segmentlere kıyasla daha fazladır (122,123).

Aort kapağının kapanmasından hemen önce apikal subendokardiyum, apekten aşağıya doğru gevşerken, subepikardiyal gevşeme aort kapağının kapanmasından sonra oluşur ve bazalden apekse doğru yayılır. Böylece de, subepikardiyal apeks en son uzayan bölüm olur ve kısalması izovolümik relaksasyon (IVR) ve erken diyastolik dolum evresine kadar sürer. Bu fenomen ventrikül relaksasyonunun etkin bir bileşenini oluşturarak, ventrikül genişlemesini kolaylaştırır ve erken diyastolde ventriküler emilim (suction) oluşturur (123).

2.3.4.1.b) Longitudinal, sirkumferansiyal, radyal ve bükülme mekanikleri

2.3.4.1.b.1) Longitudinal ve sirkumferansiyal mekanik

Preejeksiyon fazında LV geometrisinin yeniden şekillenmesi erken aktive olmuş olan bölgelerin kısılması ve geç aktive olmuş olan bölgelerin simultane gerilmesine neden olur. Subendokardiyal bölgede olan kısılmaya, subepikardiyal bölgede olan gerilme eşlik eder. Longitudinal ve sirkumferansiyal kısılmanın başlangıcında transmural olarak apeksten bazale kadar olan bir heterojenite görülür. Subendokardiyal ve subepikardiyal katmanlar, ejeksiyon fazı sırasında eş zamanlı olarak kısırlırlar. Ejeksiyon sırasında sirkumferansiyal deformasyonun oranı, longitudinal düzlemdekinden fazladır. Dolayısıyla ejeksiyon sırasında gelişen longitudinal ve sirkumferansiyal düzlemde olan kısılma apeksten bazale doğru olan bir gradiyent oluşturur ve bu kısılma deformasyonu apeks ve mid segmentlerde bazale göre daha fazladır (122). Postejeksiyon sırasında, miyofiber relaksasyonunda da bir heterojenite söz konusudur. Subepikardiyal bölgede olan uzamaya, subendokardiyal bölgedeki kısılma eşlik eder (117,118,122).

2.3.4.1.b.2) Radyal mekanik

Kitlenin korunumu için devamlılık mekaniğine göre, longitudinal ve sirkumferansiyal planda olan kısılma, radyal düzlemde olan kalınlaşma ile sonuçlanır. Bu kayma deformasyonunun ana amacı, miyositlerin %15 olan kısılmasını %40'a arttırabilmek ve ejeksiyon fraksiyonunda %60 kadar bir değişim sağlamaktır. Subendokardiyal bölgede kayma daha fazla olduğu için, bu bölgede radyal düzlemde strain subepikardiyal bölgeye göre daha fazladır (124).

2.3.4.1.b.3) Dönme (Twist) mekaniği

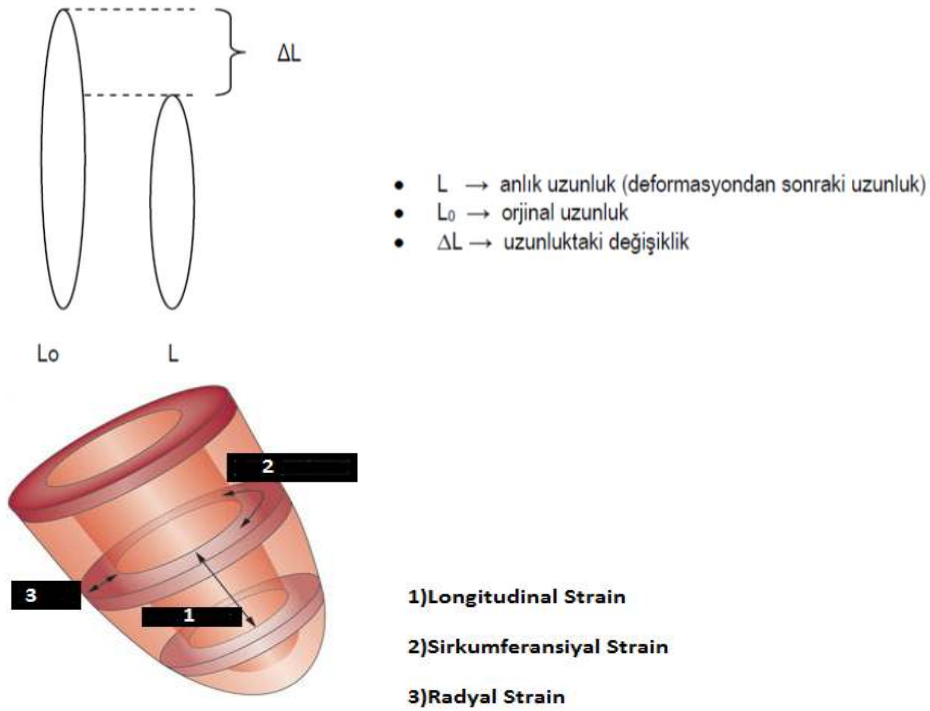
Kardiyak siklus boyunca, miyokardın heliks biçimli yapısı, LV longitudinal aksı üzerinde, saat yönünün tersine doğru apikal dönme ve saat yönüne doğru bazal dönmeyi kapsayan bükülme hareketini sağlar.

Normal bir kalp miyokardında kısılma öncelikle endokardiyumda başlar. Preejeksiyon fazında, subendokardiyal kısılma ve subepikardiyal gerilme, apeksin kısa bir süreliğine saat yönüne doğru dönmesine neden olur. Ejeksiyon sırasında ise, subepikardiyal bölgenin aktivasyonu ve kontraksiyonu ile net rotasyon hareketi apekte saat yönünün aksine ve bazalde ise saat yönüne doğru olmaktadır.

Subendokardiyal bölgenin kayma ve bükülmesi, bu bölgede bir enerji potansiyelinin birikmesini sağlar ve diyastol esnasında bu biriken enerjinin bırakılması bükülmenin geri dönmesine (un-twist) neden olur (124). Erken diyastolde hem subepikardiyal uzama hem de subendokardiyal kısılma saat yönünde bükülmenin geri dönmesini sağlar. Yaklaşık LV geri bükülmesinin %50 ila %70'i izovolümik relaksasyon safhasında gerçekleşirken, geri kalan kısmı erken diyastol dolumu esnasında gerçekleşir. Sistolde bükülme hareketi, longitudinal düzlemde eş zamanlı bir şekilde radyal kısılma ile beraber olurken, diyastolde ise geri bükülme, uzama ve genişlemeyi takip eder ve bu olay egzersiz ile daha belirgin hale gelir (124).

2.3.4.1.c) Strain, Strain Hızı, Dönme (Twist) ve Bükülme (Torsion)

Strain (ϵ) bir miyokardiyal segmentin fraksiyonel uzunluk değişimini yani deformasyonunu tanımlar. Strainin pozitif veya negatif değerleri olabilir. Bu dokuda uzamayı veya kısılmayı tanımlar. Örneğin uzunluğu L_0 olan bir lastik bandın L_1 uzunluğuna esnetildiğini düşünülürse, strain, $L_1 - L_0$ 'ın L_0 'a oranı olarak tanımlanır (Şekil 2.9)(155). Lastik bant esnetildiğinden L_1 değeri, L_0 değerinden daha büyüktür ve ϵ değeri pozitiftir; bir cisim kısaldığında ise ϵ negatif bir değer olacaktır. Lastik bandın uzunluğunun birim zamanda olan değişim hızı ise strain hızıdır ($SR = \Delta\epsilon/\Delta t$) (125).



Şekil 2.9. A)Miyokardiyal strain, B)Longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal strain (155).

Global strain veya global longitudinal veya sirküferansiyal strain tüm miyokardiyumdaki ortalama longitudinal veya sirküferansiyal straini anlatmaktadır. Kalbin tüm segmentler için ayrı ayrı strain değerleri belirlenebilir (124). Miyokardiyal strain, bir strain grafiğinde zamana karşı eğri olarak gösterildiğinde, miyokardiyal uzunluk ve kalınlık diyastolün sonunda başlangıç noktasındadır. Sistol sırasında boylamsal ve çevresel kılma negatif strain değerlerini ortaya koyar. Minimum negatif değerlere (en kısa miyokardiyal uzunluk) sistolün pikinde, aort kapağının kapanması sırasında ulaşılır. Diyastolün başlangıcından sonra, erken ventrikül dolumu, eğriyi tekrar daha düşük bir negatif değere getirir ve diyastol sırasında plato yapar. Atriyal kontraksiyon ventrikül dolumunu tamamlar ve strain eğrisini tekrar başlangıç düzeyine döndürür (125).

Strain rate (SR) eğrileri sıklıkla azla miktarda “parazit” içerir. İzovolümetrik kontraksiyon evresinde evresinde eğri atipik, bifazik bir biçim alır. Aort kapağının açılmasından sonra miyokard kılma hızlanır ve sistolün ortasında pik düzeye ulaşır. Daha sonra yavaşlayarak aort kapağının kapanması sırasında 0 düzeyine ulaşır. Bu noktada lif uzunluğu (strain) negatif düzeydeki pikine ulaştığı için daha fazla kılma oluşmaz ve kılma düzeyi olan SR tekrar 0’a iner. İzovolümetrik relaksasyon sırasında eğri yeniden bifaziktir. Diyastolün erken evresinde LV miyokard, mitral kapağın açılmasının hemen ardından uzayarak SR eğrisinde pozitif bir pik (E piki) oluştururken, diyastolün geç evresindeki atriyal kontraksiyon ikinci bir pozitif SR pikine (A piki) neden olur. Diyastaz sırasında E ile A piklerinin arasında ventrikül dolmaz ve miyokard lifleri uzamaz. Bu durum SR düzeyinin 0 olmasına neden olur. Sistol sırasında longitudinal ve sirküferansiyal SR değerleri negatif olur ve diyastolde de iki pozitif pik SR dalgası oluşur. Sistol sırasındaki radyal kalınlaşma ile diyastol sırasındaki incelme de benzer strain ve SR eğrilerine neden olsa da, bunlar ters yöndedir (125).

Primer olarak subendokardiyal bölge tarafından yürütülen longitudinal LV mekaniği miyokardiyal hastalığa en hassas miyokardiyal deformasyon bileşenidir. Eğer mid-miyokardiyal ve epikardiyal bölge etkilenmemiş ise sirküferansiyal ve bükülme mekaniğine ek olarak LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) da normal kalır. Ancak, erken diyastolik longitudinal mekanik etkilenmesine bağlı olarak, LV geri bükülme hareketi azalmış ve/veya gecikmiş olduğundan LV dolum basınçları artabilir ve diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanabilir (124). Kardiyak deformasyona tabaka

bazında katkının anlaşılması, hastalığın transmuralitesinin anlaşılmasına, dolayısıyla LV disfonksiyonunun patofizyoloji mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunabilir (124).

2.3.4.1.c.1) Doku Dopplerden elde edilen Strain ve Strain hızı

Strain hızı (SR) ve strainin önceden tanımlanmış olan parametrelerinden ayrıca miyokardiyal hız verilerinden elde edilebilir. Renkli doku Dopplerin ortaya koyduğu veriler, transdüserden belirli bir uzaklıktaki her bir pikselin, transdüser referansla hızını temsil eder. Dalga demeti boyunca herhangi 2 noktanın hızları arasındaki fark, bu noktaların birbirine bağlı olarak hareket ettiğini ve dokuların sıkışmasını veya gevşemesini sağladığını gösterir. İncelemeye konu olan bir bölgedeki ilk nokta $V1$, ikinci nokta $V2$ ve aralarındaki uzaklık da L olarak adlandırılabilir. İncelemeye konu olan bölgenin strain hızı değeri $(V2 - V1)/L$ olarak tanımlanır ve birimi desaniye^{-1} 'dir (125).

Doku Doppler verileriyle yapılacak strain ve SR hesaplamaları birçok hataya açıktır. Doku Doppler verileri yetersizse, strain/SR ölçümleri hatalı olacaktır. Çok yönlü yansımalar ve yan segmentlerin çekme etkisi gerçek değerden daha yüksek veya düşük bir değerlendirmeye sonuç olarak hatalara neden olabilir. Doku Doppler ile elde edilen strain değerlerinin bir diğer kısıtlılığı ise inceleme açısının sapmasından kaynaklanmaktadır. Hız ölçümü yapılırken gerçek kontraksiyon yönünden sapılırsa yalnızca pik hızlar düşecektir. Ama strain hızı ölçümünde açı değişirse, ölçülen strain türü değişir (125).

2.3.4.1.c.2) İki boyutlu benek izleme yöntemi (2D–Speckle Tracking (STE)) elde edilen Strain ve Strain hızı

Doppler temelli tekniklerin miyokard deformasyonunu ve ventrikül işlevini incelemedeki en önemli kısıtlılıklarından biri, açı bağımlı bir yöntem olmasıdır. Yakın tarihlerde kullanılmaya başlanılan iki boyutlu benek izleme teknolojisi, doku hızları ve deformasyonunun açıdan bağımsız biçimde incelenebilmesi avantajını getirmektedir. Bir ultrason pulsu doku ile etkileştiğinde, puls büyük ölçüde dokunun yapısına bağlı biçimde bozulmaya uğrar. Miyokardın içinde, kardiyak döngü boyunca ses dalgasının oldukça tutarlı biçimde bozulmasına neden olan ultrason yansıtıcıları vardır ve bunlar da aynı “beneğe” bağlanan tutarlı bir siyah-beyaz patern

oluşturmaktadır. Bir benek, her birinin belirgin bir siyah-beyaz tonu olan 20 ila 40 piksellik bir gruptan oluşur ve böylece doğal bir akustik belirteç olarak görevi görürler. Benekler miyokard boyunca karakterize edilebilir. Patern tanıma algoritmaları kullanılarak bu beneklerin konumu, kardiyak döngünün dijital olarak saklanan bir görüntü çemberi boyunca kareden kareye izlenebilir. Böylece sistol ve diyastol boyunca iki boyutlu görüntünün her iki boyutunda benegin yer değişimi ölçülebilmektedir. Aynı miyokard segmentindeki farklı lekelerin izlenmesi sayesinde beneklerin arasındaki uzaklık ölçülebilir ve segmentin kısalması veya strain hesaplanabilir. Analiz yansıyan ses dalgasının Doppler kaymasına bağlı olmadığından açığa bağlı değildir ve düzenli iki boyutlu siyah-beyaz görüntüler üzerine uygulanabilir (125).

Ancak benek izlemesinin de kendine özgü kısıtlılıkları vardır. Yazılım şekilleri, iki boyutlu bir görüntü izlediğinden, benek izlemesinin kalitesi büyük ölçüde görüntünün rezolüsyonuna ve görüntü çemberinin kare hızına bağlıdır. Miyokard deformasyonu iki uzaysal boyutta oluşur, bunun sonucunda da benekler iki boyutlu izleme düzleminin dışına çıkabilir. Önceki benekler görüntüleme düzleminin dışına kayarken, bilgisayar görüntüye giren yeni benekleri izleyerek, bu düzlem dışı hareketi düzeltir. Düşük kare hızları eksik örneklemeye yol açar. Halen yeterli benek izlemesi için optimum kare hızı saniyede yaklaşık 90 kare olarak görünmektedir, bu da Doppler temelli tekniklere kıyasla oldukça düşüktür ve kardiyak döngünün izovolümetrik evreleri gibi kısa olaylarda yetersiz saptamaya neden olabilir (125).

Diğer bir kısıtlılık da yüksek görüntü kalitesini gerektirmesidir. Yansımalar gibi sabit artefaktlar yazılım tarafından yanlışlıkla miyokard olarak alınabilir ve izlenebilir, bu da hatalı biçimde düşük strain ölçümlerine veya kaymaya neden olabilir. Döngünün sonunda strain başlangıç düzeyine inmemişse bu kaymaya işaret eder. Bilgisayar yazılımı, oluşan farkı kaymayı düzeltir. Yakınlarda yer alan kalsifiye mitral anulus gibi güçlü yansıtıcılar da akustik bir gölge yaratabilir ve sönümlenmeye yol açarak yazılımın incelenen alanın uzak kısımlarındaki segmentleri izlemesini olanaksız hale getirebilir (125).

Benek izleme herhangi bir 2D siyah-beyaz görüntüye uygulanabilirse de, harmonik modunda elde edilen görüntüler endokardiyal sınırın daha üstün biçimde hizalanmasına olanak tanımaktadır. Görüntü alınırken, görüntünün kalitesine ve kare hızına özel bir dikkat gösterilmelidir (124).

Benek izlemeli ekokardiyografi ve doku Dopplerden elde edilen deformasyon parametrelerinin karşılaştırılabilir olduğu fakat benek izlemeli ekokardiyografinin, kullanım ve analiz kolaylığı ve tekrarlanabilirliğinin avantajlı noktaları olduğu belirtilmektedir (124).

2.3.4.1.c.3) Ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi

Endokardiyum sınırının manuel olarak hizalanmasının ardından, yazılım LV miyokardı otomatik olarak renk koduyla belirlenmiş 6 segmente böler ve tüm ventrikül veya her bir segment için hız, yer değişimi, strain ve strain hızı eğrilerini gösterir. Longitudinal, radyal veya sirkumferansiyal boyutta, genel ventrikül strain değerleri ilgili yönlerde tüm miyokard üzerinden ölçülen tüm strain değerlerinin ortalaması olarak hesaplanır (Şekil 2.10). Genel ventrikül işlevini temsil eden mitral anüler hız gibi türetilmiş parametreleri hesaplayan tekniklerle karşılaştırıldığında, bu yöntem, genel işlevin hesaplanmasında görünür miyokardiyumun tümünü değerlendirme olanağı sağlar. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve miyokardiyal infarktın tanısı için genel longitudinal strain, yüksek spesifiklik ve hassasiyete sahip yeni bir indeks olarak öne sürülmüştür (126).

Benek izleme tekniği ile bölgesel miyokard deformasyonunun açıdan bağımsız biçimde değerlendirilebilmesi nedeniyle tüm miyokardiyal segmentlerin bölgesel duvar hareketlerindeki anormalliklerin aynı anda değerlendirilebilmektedir. Farklı segmentlerdeki sistolik ve diyastolik olayların zamanı ve uzunluğu da ölçülebilir ve karşılaştırılabilir. Bu da bölgesel duvar hareket bozukluğu ve dissenkroni tanısında önemli avantaj sağlar. Yapılan çalışmalarda bölgesel miyokard strainin ve strain hızının benek izlemesi ile hesaplanması, in vitro ortamda sonomikrometri ve kardiyak MRG kullanılarak doğrulanmıştır (127).

2.3.4.1.c.4) Strain ve Strain hızının klinik kullanımı ve normal değerleri

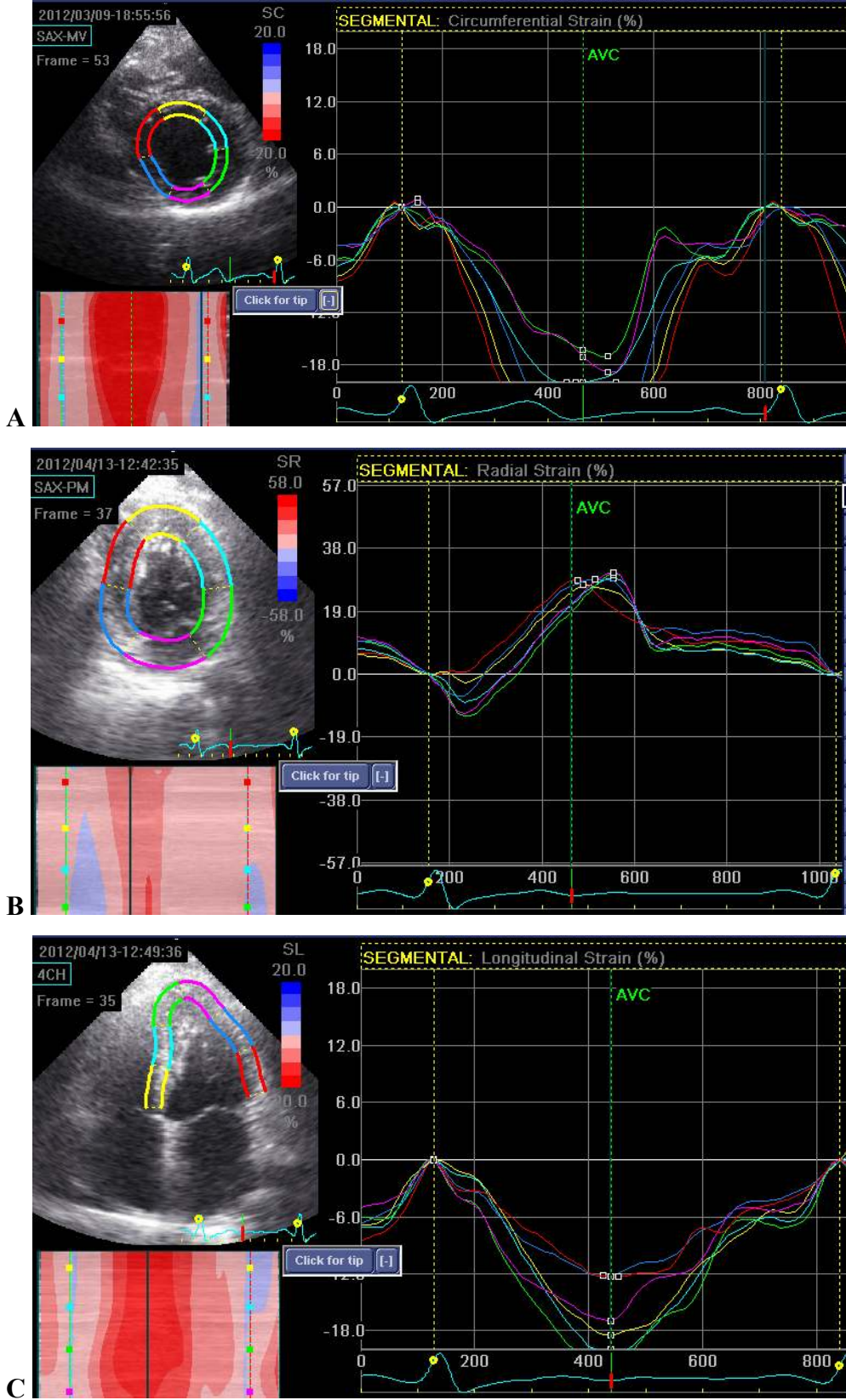
Longitudinal ölçümler hem Doku Doppler görüntüleme hem STE için, radyal olanlardan daha doğru olduğu saptanmıştır. Apikal görüntüleme ile bütün LV miyokardiyal segmentleri görüntüleme alanına girdiği için, en fazla klinik bilgi longitudinal deformasyon ile ilgili elde edilebilir. Lateral duvarda yer alan longitudinal velosite, septal duvardakinden daha fazladır. Bazalden apikale doğru olan da bir gradiyent mevcuttur. Bazalde kaydedilen velosite apikal segmentlere göre daha

fazladır. Apikal segmentlerde STE ile elde edilen ölçümler doku Doppler kaynaklı olan ölçümlere göre daha fazladır. Aynı segment içinde, subendokardiyal velosite ve strain değerleri suprapikardiyal bölgeye göre daha fazladır. Yaş ve yüklenme koşulları da velosite ve strain değerlerini etkilemektedir (124).

Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada Doppler metodu ile elde edilmiş strain değerlerinin alt sınırı longitudinal için %18,5 ve radyal için %44,5 olarak, strain rate ise longitudinal için -1,00 ve radyal için 2,45 sec⁻¹ olarak saptanmıştır (128). Normal deformasyon değerleri yayından yayına görüntüleme tekniğine göre farklılıklar göstermektedir. Kalp hızı yorumlarken dikkate alınmalıdır (124).

Yapılan çalışmalarda kardiyomiyopatili olgularda, kardiyak strain ve strain hızının azalmış olduğu ve hastalık progresyonunun takibinde kullanılabileceği ve terapötik yaklaşımların etkilerini yansıtabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, stabil kalp yetmezliği olan hastalarında düşük transmitral E/A oranları ile beraber uzun deselerasyon sürelerinin olduğu ve daha yüksek longitudinal sistolik strain ve pik sistolik strain hızına sahip oldukları gösterilmiştir (129).

Şekil 2.10'da çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen global sirkumferansiyal pik sistolik strain, radyal pik sistolik strain, global longitudinal sistolik strain ölçümü gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen; **A)** Global sirkumferansiyal pik sistolik strain, **B)** Radyal pik sistolik strain, **C)** Global longitudinal sistolik strain.

2.4. Subklinik Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu

Miyokardial yapısal değişiklikler ve hemodinamik faktörler sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan bir çalışmada korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin düşük mitral E/A oranı, artmış ventriküler ve aortik katılık ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca mitral E/A oranı ve sol ventrikül strainin aortik katılık ile zıt ilişkili olduğu dolayısıyla aortik kompiyansın korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde aortik kompiyansın majör faktör olduğunu düşündürmektedir (130).

Artmış ön yük ve ardyük sol ventrikül sistolik disfonksiyona neden olabilir (131). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arteriyel katılık arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (132). Konvansiyonel yöntemler subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu göstermede yetersizdir. Doku doppler ve strain görüntüleme bölgesel ve global ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesi için doğru ve güvenilir yöntemlerdir (133,134).

Doku doppler görüntüleme önyük ve ardyük bağımlıdır. Strain görüntüleme ardyükten etkilense de geleneksel yöntemlere göre daha azdır (135-137).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışma; Ağustos 2012- 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran klinik ve histopatolojik olarak plak tipi psöriazis tanısı almış, 30-60 yaş arası hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapıldı. Vücut kitle indeksi 35'in üstünde, kanıtlanmış ateroskleroza olan, daha önceden hipertansiyon, diyabetes mellitus ve psöriazis dışı ek sistemik hastalığı mevcut hastalar, düzenli etanol alım öyküsü ile atriyal fibrilasyonlu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55 altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan her bireye çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya yukarıda tanımlanan kriterlere uygun olan 18 adet kronik plak tipi psöriazis hastası ile Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, sağlıklı 18 birey alındı.

Hastaların, hastalık süresi ve almış oldukları ilaç tedavileri sorgulandı, psöriazis tipi belirlenerek, PASI skoru hesaplandı. Her iki grubun fizik muayeneleri yapılarak boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Sfigmomanometre ile kan basınçları ölçüldü. Ayrıca her iki gruptan, gece boyu süren en az sekiz saatlik açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alınarak; açlık kan şekeri, kan lipid düzeyleri, kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreler çalışıldı.

3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması

PASI skoru hesaplanması için her hastada baş (B), gövde (G), üst ekstremiteler (Ü), alt ekstremitelerin (A) tutulum yüzdeleri ve her bir bölgedeki lezyonların eritem (E), infiltrasyon (İ) ve kepeklenme (K) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek değerlendirildi. Bu derecelendirmeye göre 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli idi. Vücut tutulum yüzdeleri hesaplanırken %10'un altındaki tutulum 1,

%10-29 tutulum 2, %30-49 tutulum 3, %50-69 tutulum 4, %70-89 tutulum 5, %90-100 tutulum ise 6 olarak derecelendirildi. Bulunan değerlere aşağıdaki formül ile PASI skoru tespit edildi:

$PASI = 0,1(E_B + \dot{I}_B + K_B)$ başın tutulum yüzdesi + $0,3(E_G + \dot{I}_G + K_G)$ gövdenin tutulum yüzdesi + $0,2(E_{\dot{U}} + \dot{I}_{\dot{U}} + K_{\dot{U}})$ üst ekstremitenin tutulum yüzdesi + $0,4(E_A + \dot{I}_A + K_A)$ alt ekstremitenin tutulum yüzdesi (138).

3.3. Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Ölçüm için SpygmoCor (Artcor, Sydney, Avustralya) cihazı kullanıldı. Tüm hastalar hafif bir kahvaltıdan sonra, uygun oda ısısında (24C°), sessiz, gözü yormayan hafif ışıklı bir odada çalışmaya alındı. İşlem öncesi hastaların kan basınçları ölçüldü. Hastalar muayene masasına supin pozisyonda yatırıldı. Femoral arter nabzının palpe edildiği nokta ile karotis nabzının en distalde palpe edildiği noktanın sternal çentiğe olan uzaklığı ölçülüp sisteme kaydedildi. Bu bölgelere cihazın aplanasyon tonometrisi cilt üzerinden uygulandı. Amplitüdü ve biçimi uygun dalga formu oluştuktan sonra kayıt alındı. Eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) kaydedicisi ile hastaların EKG'leri kaydedildi. EKG ile proksimal nabız arasındaki süre, EKG ve distal nabız arasındaki süre çıkarılarak nabız transit zamanı yani nabız dalga hızı, SphygmoCor cihazı ile otomatik olarak analiz edildi.

3.4. Ekokardiyografik Yöntem

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda, GE – Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrason makinesi ve 3S-RS (3.5 mhz) prob ile gerçekleştirildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırılıp cihaza bağlı elektrokardiyografik ritm monitorizasyonu uygulanarak ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Standart iki boyutlu ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, Doppler yöntemleri ile ilgili incelemeler apikal ve parasternal pencerelerden, Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu'nun önerilerine uygun şekilde yapıldı ve ilgili parametreler kılavuz önerilerine göre hesaplandı (100,102,139). Doku Doppler ekokardiyografi apikal 4 pencerede, nabız dalga

doppler belirtecinin 3 mm volüm örnekleyecek şekilde ve hareket yönü ile aynı yönde olacak şekilde septal ve lateral mitral annülusa yerleştirilerek cihazın doku Doppler modu altında (otomatik olarak düşük skalada ve filitrede inceleme), 50-100 mm/sn kayma hızı altında, 3'ten fazla ardışık sıklusa ait ölçümü içerecek şekilde gerçekleştirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Hastaların lateral ve septal mitral annüler bazal segmentlerin velositeleri ve sistolik zamanları ve izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları hesaplandı. Doku doppler ile lateral ve septal bazal segmentlerden alınan kardiyak zaman intervallerinin ortalamaları (ortalama izovolümik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları, ve sistolik süre) kullanılarak ortalama miyokardiyal performans (ortalama tei indeksi) indeksleri hesaplandı.

İki boyutlu benek izlemeli (2D speckle tracking echocardiography) ekokardiyografik inceleme, apikal 4,2 ve 3 boşlukta ve parasternal pencere papiller adele seviyesinden, saniyede 70 ila 90 görüntü alma hızı ile, ardışık 3 siklusu içerecek şekilde dijital ortama kaydedilen görüntülerin bir program ile (Echopac PC, version 8, GE Healthcare) analiz edilmesiyle gerçekleştirildi. Değerlendirme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi (124). Endokardiyal sınırlar manuel olarak sistol sonu bir görüntüden tarandı ve program tarafından otomatik olarak epikardiyal sınırlar belirlenerek, ilgilenilen alan (region of interest (ROI)) tüm miyokardiyal duvarı içerecek şekilde ayarlandı. Elde edilen görüntü izinin kalitesi, cihaz tarafından kontrol edildi; 6 segmentten kaliteye uygun olmayan birden fazla segment bulunuyorsa işlem tekrarlandı. Birden fazla segmentin görüntü kalitesinin yeterli olmadığı görüntüler analiz edilmedi ve alınan farklı görüntülerden değerlendirme yapıldı. Parasternal görüntülerden elde edilen ve otomatik olarak hesaplanan global sirkumferansiyal strain (CGS) ve 6 segmente ait radyal strain değerlerinin ortalaması global radyal strain (RGS) değerleri kayıt edildi. Apikal 4,2 ve 3 boşlukta elde edilen ve cihaz tarafından hesaplanan longitudinal strain değerleri kayıt edilerek, her üç boşluk için bir longitudinal strain (LGS) değeri oluşturuldu. Bu üç değerın ortalaması global longitudinal strain olarak belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın planlama aşamasında hasta ve kontrol grubu sayısını belirlemek için Power Analiz Testi uygulandı ve 18 hasta, 18 kontrol grubu ile %99 güçte çalışmanın yapılabileceği belirlendi. Tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinden frekans, yüzde, median, minimum ve maksimum değerleri verildi. Normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Nabız dalga hızı, sol ventrikül radyal, sirküferansiyal, longitudinal global strain ve strain rate, hsCRP, PASI, hastalık süresi korelasyonun belirlenmesinde Spearman testi kullanıldı. Sürekli verilerin analizinde Mann Whitney U Testi ve Student Testi uygulandı. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı ve alfa kritik değeri 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

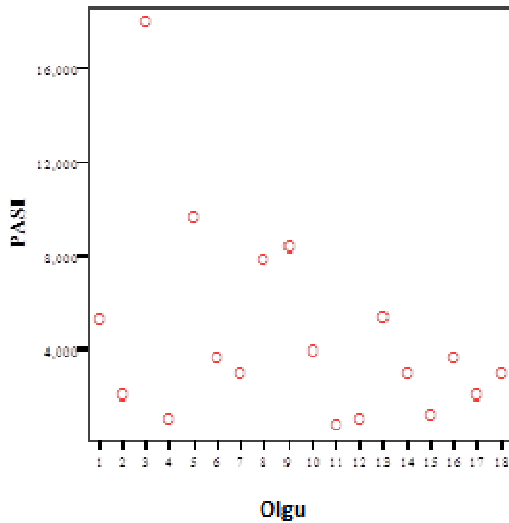
Çalışmaya alınan 18 hastanın 8'i (%45) kadın, 10'u (%55) erkekti. Kontrol grubunun 9'u (%50) kadın, 9'u (%50) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 30-55 yıl arasında değişiyor idi ve hastaların yaş ortalaması $41,3 \pm 7,7$ yıl olarak saptandı. Kontrol grubundaki olguların yaşları 30-59 yıl arasında ve ortalaması $42,1 \pm 8,8$ yıl olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Hasta ve kontrol grubu demografik açıdan karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kalp hızı ve laboratuvar parametreleri; hemoglobin, lokosit, trombosit, glukoz, kreatinin, açlık kan glukozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AST ve ALT'de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. AST ortalaması hasta grubunda 23 ± 6 U/L, kontrol grubunda $18,7 \pm 4,9$ U/L ($p < 0.04$) ve ALT ortalaması hasta grubunda $28,7 \pm 12,8$ U/L kontrol grubunda ise $18,2 \pm 11,5$ U/L ($p < 0.03$) olarak saptandı. Total kolesterol ve LDL değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum trigliserid değeri ise hasta grubunda $165,6 \pm 45,6$ mg/dl, kontrol grubunda $107,9 \pm 74,7$ mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$); HDL değeri hasta grubunda $42,8 \pm 10,3$ mg/dl, kontrol grubunda $48,6 \pm 8,4$ mg/dl olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı ($p = 0.02$). Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından her iki grup arasında farklılık yoktu. Psöriazis ve kontrol grubunun demografik verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

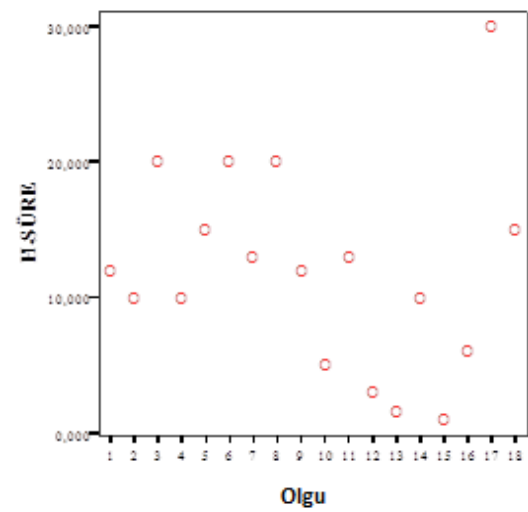
Hasta grubunda PASI skoru ortalaması $4,5 \pm 4,2$ olarak saptandı (Şekil 4.1). Ortalama hastalık süresi ise $12 \pm 7,4$ yıl olarak tespit edildi (Şekil 4.2). Hasta grubunda ortalama hsCRP düzeyi $0,34 \pm 0,3$ 3 mg/dl'di ve hastaların 8'i sadece topikal steroid ve keratolitik, 10'u fototerapi, metotrexat, siklosporin ve infliksimabın çeşitli kombinasyonlarını kullanıyorlardı. Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de Olgu-PASI skor ve Olgu-Hastalık süresi dağılımları verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların ve kontrol grubunun temel özellikleri.

Özellik	Psöriazis ort ± ss (n= 18)	Kontrol grubu ort ± ss (n=18)	P değeri
Yaş (yıl)	41,3±7,7	42,1±8,8	0.97
Açlık kan şekeri	83,3±9,2	82,5±9,9	0.79
AST	23±6	18,7±4,9	0.04
ALT	28,7±12,8	18,2±11,5	0.03
LDL	126,0±25,5	122,0±31,6	0.73
HDL	42,8±10,3	48,6±8,4	0.02
Trigliserid	172± 43	109±76,7	<0.001
Total Kolesterol	203,3±31,0	193,0±34,0	0.37
Kreatinin	0,69±0,25	0,78±0,16	0.19
Hemoglobin (g/dl)	13,9±1,7	13,9±1,4	0.96
Lökosit (Bin/mm ³)	7621±1458	7382±1824	0.66
VKİ (kg/m ²)	25,8±2,9	25,3±3,1	0.62
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122,3±9,9	122,2±7,9	0.97
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77,1±4,3	76,6±6,5	0.78



Şekil 4.1. Psöriazis grubunda olgu-PASI skoru dağılımı.



Şekil 4.2. Psöriazis grubunda olgu-hastalık süresi dağılımı.

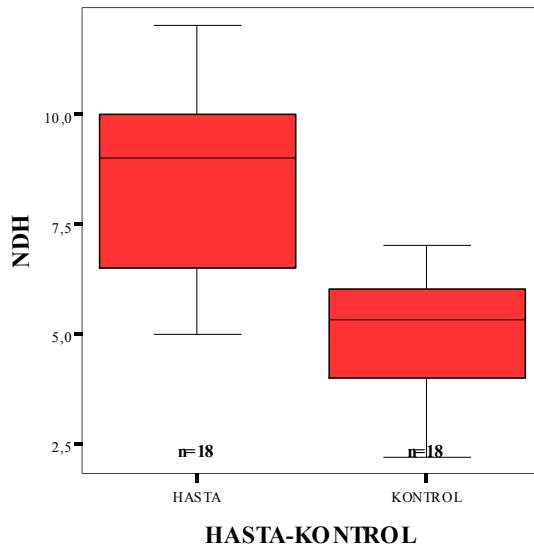
Psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında nabız dalga hızı değerleri ortalaması açısından anlamlı bir fark tespit edildi (sırasıyla ort: 8,2±2,0 m/sn ve ort: 4,9±1,4 m/sn; p<0.0001) (Şekil 4.3).

Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD) ve sistol sonu çap (LVESD), ejeksiyon fraksiyonu (EF), biplan simpson ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma (FS) değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Fakat

psöriazis ve kontrol grupları arasında diyastol sonu posterior duvar kalınlığı (sırasıyla ort: $9,6 \pm 1,5$ mm ve ort: $8,3 \pm 1,4$ mm; $p=0.015$) ve interventriküler septum kalınlığı (sırasıyla ort: $10,2 \pm 1,0$ mm ve ort: $8,9 \pm 1,3$ mm; $p=0.002$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) için de benzer bir sonuç bulundu. LVMI istatistiksel olarak anlamlı oranda psöriazis grubunda daha yüksekti. (sırasıyla ort: $86,0 \pm 13,0$ g/m², ve ort: $73,5 \pm 13,5$ g/m²; $p<0.008$). Fakat psöriazis grubunda LVMI, sol ventrikül hipertrofi tanımı için kestirim değeri olan erkeklerde >115 g/m², kadınlarda > 95 g/m² değerinin altında kalmıştır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Psöriazis ve kontrol grubunun NDH ve 2D EKO ölçüm değerleri.

Değişken	Psöriazis Ort $\pm$ ss	Kontrol Ort $\pm$ ss	P değeri
NDH (m/sn)	$8,2 \pm 2,0$	$4,9 \pm 1,4$	<0.0001
LVEDD (mm)	$46,0 \pm 3,0$	$46,2 \pm 4,0$	0.81
LVESD (mm)	$28,5 \pm 3,5$	$27,2 \pm 3,6$	0.29
IVSD (mm)	$10,2 \pm 1,0$	$8,9 \pm 1,3$	0.002
PWD (mm)	$9,6 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,4$	0.015
LVMI (g/m ²)	$86,0 \pm 13,0$	$73,5 \pm 13,5$	0.008
EF (%)	$68,0 \pm 5$	$71,0 \pm 6,3$	0.09
BP-EF (%)	$67,7 \pm 4,1$	$68,7 \pm 6,9$	0.6
FS (%)	$38 \pm 4,1$	$41,3 \pm 5,4$	0.06



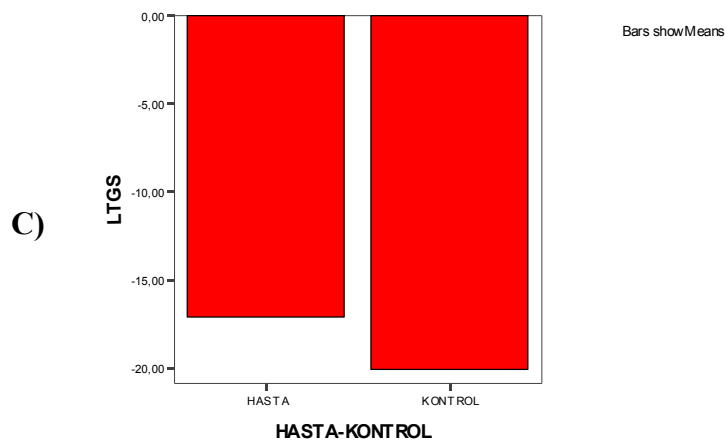
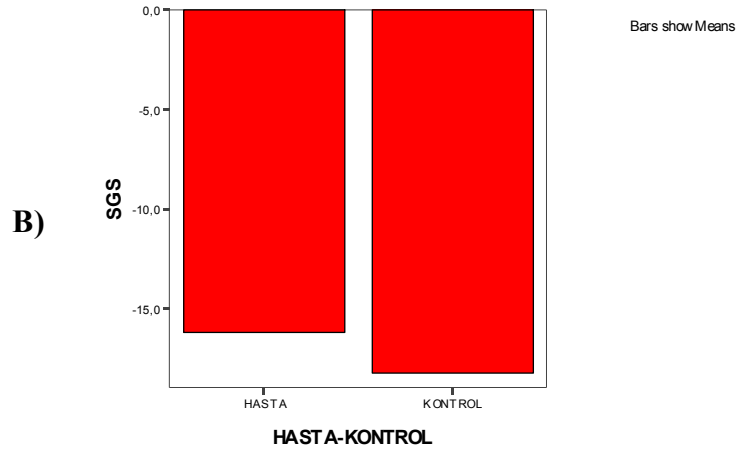
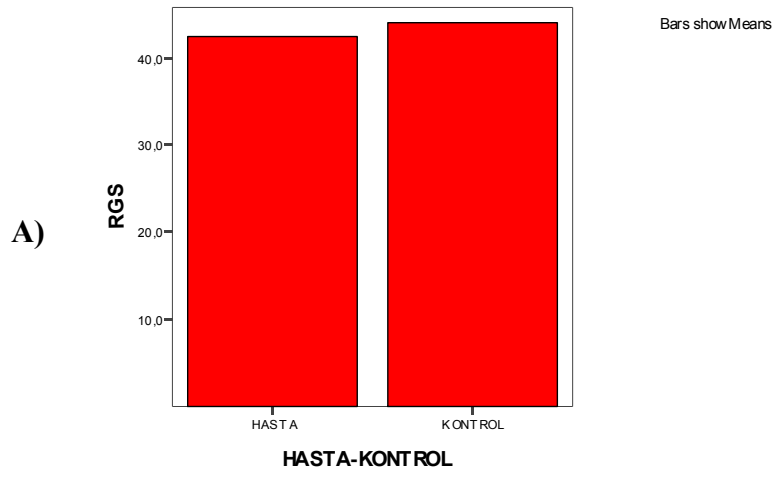
Şekil 4.3. Psöriazis ve kontrol grubu arasındaki NDH değerleri karşılaştırılması ($p<0.0001$).

Psöriazis ve kontrol grubunun mitral giriş akımlarına ait E/A, E dalgası deselerasyon zamanı (MitDT), izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Psöriazis grubunda 7 hastada tip 1, 4 hastada tip 2 diyastolik disfonksiyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 5 hastada tip 1, 6 hastada tip 2 diyastolik disfonksiyon saptandı. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ile saptanan septal ve lateral annulus sistolik hızları ortalaması [MitS'(ort)], lateral ve septal annulus miyokard performans indeksi ortalaması (MPI ort), erken diyastolik mitral akım velositesinin, ortalama miyokardiyal erken diyastolik velositesine oranı (E/Eort) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.3).

Psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında sol ventrikül Longitudinal Total Global Strain (TGS) değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla ort: -17,8±2,8 ve ort: -20,1±4,5; p<0.01). Ortalama Sirkumferansiyal Global Strain (SGS) değerlerinde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla ort: -16,2±4,8 ve ort: -18,2±6,2; p=0.11). Ortalama Radyal Global Strain (RGS) değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla ort: 42,4±12,0 ve ort: 44,0±18,0; p=0.7) (Şekil 4.4).

Çizelge 4.3. Psöriazis ve kontrol grubunun Doppler EKO-Strain ölçüm değerleri.

Değişken	Psöriazis Ort ± ss	Kontrol Ort ± ss	p değeri
MitE/A	0,9±0,4	1,2±0,4	0.10
IVRT (msn)	84,4±25,0	82,2±20,3	0.77
MitDT (msn)	183,5±18,2	177,3±17,4	0.67
Eort (m/sn)	0,11±0,02	0,11±0,03	0.68
MPI ort	0,80±0,78	0,69±0,81	0.06
E/Eort	6,8±1,3	6,5±1,5	0.37
MitS'(ort.) (m/sn)	0,09±0,14	0,13±0,16	0.98
RGS (%)	42,4±12,0	44,0±18	0.7
SGS (%)	-16,2±4,8	-18,2±6,2	0.11
LTGS (%)	-17,8±2,8	-20,1±4,5	<0.01



Şekil 4.4. Psöriazis-kontrol grubu sol ventrikül strain değerlerinin karşılaştırılması. Sol ventrikül strain değerleri. **A)**Longitudinal Total Global Strain (LTGS), **B)**Sirkumferansiyal Global Strain (SGS), **C)**Radyal Global Strain (RGS).

Çalışmaya alınan tüm katılımcılarda yapılan korelasyon analizinde ortalama LTGS ile NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0.3$; $r=0.17$).

Hasta grubunda NDH-PASI, NDH-Hastalık süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.71$; $r=0.09$ ve $p=0.70$; $r=0.97$). Hasta grubunda hsCRP düzeyleri ile NDH, LTGS arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.44$; $r=0.19$ ve $p=0.38$; $r=-0.21$).

Ortalama LTGS ve PASI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0.82$; $r=-0.055$). LTGS ve hastalık süresi arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0.57$; $r=0.142$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Psöriazis toplumun %1,5-2'sini etkileyen ataklarla seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Psöriazis immün ve metabolik bozukluk ile giden birçok hastalık için tetikleyici bir faktördür. Yapılan çalışmalarda şiddetli psöriazis hastalarında genç yasta ölüm riski yüksek bulunmuştur (140). Bunda en önemli sebep kardiyovasküler hastalıklardır (58). Avrupa'daki kohort verilerinde de psöriazisli hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında obesite, diyabet, kalp yetmezliği ve hipertansiyonun 2 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (59).

Yapılan bir başka çalışmada psöriazis, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi ateroskleroz için konvansiyonel tüm risk faktörlerinin insidansında artış ile ilişkili bulunmuş ve bu durumun, psöriazisli hastaları ateroskleroz ve bunun komplikasyonları açısından riskli kıldığı öne sürülmüştür (141).

Sistemik enflamasyonun birçok sistem üzerindeki olumsuz etkisinin bir örneği de Jyothi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ortaya konulmuştur. Psöriazisli hastalarla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bu çalışmada serum AST ve ALT değerlerinin anlamlı şekilde Psöriazis grubunda artmış olduğu bulunmuştur (55). Bu durumun sistemik enflamasyon, oksidatif stres ve nonspesifik karaciğer hasarına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada total kolesterol, LDL değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum trigliserid değeri ise hasta grubunda $165,6 \pm 45,6$ mg/dl, kontrol grubunda $107,9 \pm 74,7$ mg/dl ($p < 0.001$); HDL değeri hasta grubunda $42,8 \pm 10,3$ mg/dl, kontrol grubunda $48,6 \pm 8,4$ mg/dl ($p = 0.02$) olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. Açlık kan şekeri psöriazis grubunda $83,3 \pm 9,2$ mg/dl, kontrol grubunda $82,5 \pm 9,9$ mg/dl idi ve aralarında anlamlı fark yoktu ve ADA 2013 kriterlerine göre diyabet tanımına uymuyordu (150). Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından her iki grup arasında farklılık yoktu. AST ve ALT değerlerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. AST ortalaması hasta grubunda 23 ± 6 U/L, kontrol grubunda $18,7 \pm 4,9$ U/L ($p < 0.04$) ve ALT ortalaması hasta grubunda $28,7 \pm 12,8$ U/L kontrol grubunda $18,2 \pm 11,5$ U/L ($p < 0.03$) olarak saptandı. Psöriazis ile karaciğer patolojisinin ilişkisini açıklayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Psöriazisin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini özellikle de psöriazis ve ateroskleroz ilişkisini konu alan pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda psöriaziste non invaziv yöntemlerle subklinikaterosklerozu tespiti amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlık artışı ile psöriazis ilişkilendirilmiştir (4,142).

Aterosklerozun çok daha erken evresinde ise nabız dalga hızı yöntemi ile aortik sertlik tespiti ilgi uyandırmış ve bu konuda bazı çalışmalar yapılmıştır. Arteriyel damarların kompliyansının kardiyovasküler sistemin fonksiyonları üzerine belirgin etkisi vardır. Birçok çalışmada arteriyel katılığın hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu belirtilmiştir (143-146). Vasküler kompliyansın direkt olarak ölçümü zordur. Fakat arteriyel kompliyans indirekt olarak non-invaziv yöntemle NDH ölçümü yapılarak değerlendirilebilir (96). NDH ölçümü kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve noninvaziv bir yöntemdir. NDH arteriyel sistemin elastisitesinin derecesi ile negatif korelasyon gösterir. Pek çok çalışmada arteriyel sistemdeki aterosklerotik değişikliklerin derecesi ile NDH arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (96,143,146).

Mehmet Soy ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, psöriazisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız dalga hızı ve vücut kitle indeksi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.0036$) (5). Nabız dalga hızının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasının da; psöriazis grubundaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile vücut kitle indekslerinin, sağlıklı gönüllülere göre yüksek olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında sistolik ve diyastolik tansiyon, VKİ açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, NDH psöriazis grubunda $8,2\pm2,0$ m/sn kontrol grubunda $4,9\pm1,4$ m/sn saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı oranda hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p= < 0.0001$).

Paolo Gisoni ve ark.'nın kronik plak tipi psöriazisi olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada ise benzer şekilde psöriatik grupta, kontrol grubuna kıyasla karotis-femoral nabız dalga hızı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (6). Hastaların bazal karakteristikleri incelendiğinde bizim çalışmamızdaki gibi sistolik ve diyastolik kan basınçları, vücut kitle indeksleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca bu çalışmada; psöriatik grupta, nabız dalga

hızındaki artışla psöriazis süresinin korele olduğu, nabız dalga hızındaki artışla PASI skoru arasında ise herhangi bir korelasyon bulunmadığı saptanmıştır.

Psöriazisli genç hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, hasta grubunda hsCRP'nin arteriyel katılık ile pozitif olarak korele olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar erken aterosklerozun sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (147).

Bizim bulgularımızda hasta grubunda NDH-PASI, NDH-Hastalık süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.71$, $r=0.09$ ve $p=0.70$, $r=0.97$). Ayrıca NDH ve hsCRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Psöriazisin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda kardiyak sistolik, diyastolik fonksiyonları üzerine de etkisi olabileceği gösterilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu etkilenmeden bölgesel duvar hareket bozukluğu ve diyastolik disfonksiyon gelişebilmektedir (80).

Miyokardiyal disfonksiyona neden olabilecek risk faktörleri dışlandığında da psöriazisli hastalarda yine de hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonun gelişebildiği bilinmektedir (8,9).Yapılan çalışmalarda, psöriatik artritli bireylerde nabız dalga hızının sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu subklinik sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (5,6).

Fakat plak tipi psöriaziste subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu araştıran, hastalık ciddiyeti ve arteriyel katılık ile ilişkisini açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında nabız dalga hızı değerleri ortalaması açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. (sırasıyla ort: $8,2\pm 2,0$ m/sn ve ort: $4,9\pm 1,4$ m/sn; $p<0.0001$).

Sol ventrikül diyastol sonu çap ve sistol sonu çap, ejeksiyon fraksiyonu (EF), biplan Simpson ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma (FS) değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Her iki grupta LVEF normal sınırlarda ve benzer olmasına rağmen psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında sol ventrikül Longitudinal Total Global Strain (LTGS) değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla ort: $-17,8\pm 2,8$ ve ort: $-20,1\pm 4,5$; $p<0.01$). Ortalama Sirkumferansiyal Global Strain (SGS) değerlerinde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla ort: $-16,2\pm 4,8$ ve ort: $-18,2\pm 6,2$; $p=0.11$). Ortalama

Radyal Global Strain (RGS) değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla ort: $42,4 \pm 12,0$ ve ort: $44,0 \pm 18,0$; $p=0.7$).

Artmış ön yük ve ardyükün sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna neden olabileceği, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve arteriyel katılık arasında ters orantı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (148,149).

Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan tüm katılımcılarda yapılan korelasyon analizinde ortalama LTGS ile NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0.3$; $r=0.17$).

Hasta grubunda NDH-PASI, NDH-Hastalık süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.71$, $r=0.09$ ve $p=0.70$, $r=0.97$). Hasta grubunda hsCRP düzeyleri ile NDH, LTGS arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.44$; $r=0.19$ ve $p=0.38$; $r=-0.21$).

Ortalama LTGS ve PASI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0.82$; $r=-0.055$). LTGS ve hastalık süresi arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0.57$; $r=0.142$).

Sonuç olarak; psöriazis, patogenezinde kronik enflamasyonun rol oynadığı bir cilt hastalığı olmakla birlikte, kardiyovasküler sistem ve kalp üzerine olumsuz etkiler de gösteren bir süreçtir. Gerek hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, insülin rezistansı ve obezite gibi aterosklerotik risk faktörlerinin insidansındaki artış, gerekse de altta yatan kronik enflamasyon, psöriasisli hastaları ateroskleroz gelişimi ve miyokardiyal disfonksiyon açısından riskli gruba sokmaktadır. Bu nedenle, bu bireylerin non invaziv testler ile kardiyovasküler hastalıklar yönünden taranması ileride oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Sol ventrikül Total Longitudinal Global Pik Sistolik Strain değerinin azaldığı, Nabız dalga hızının arttığı, bireyler tespit edilmeli ve bu bireylerde kardiyovasküler korunma amacıyla daha erken safhada ve daha agresif şekilde risk faktörlerinin tedavisine başlanmalıdır.

Yapmış olduğumuz bu çalışma ile; psöriasisli bireylerde, bu hastalığı taşımayan bireyler ile kıyaslandığında, ateroskleroz için konvansiyonel risk faktörlerinin olmaması durumunda bile, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının arteriyel katılık düzeyinden bağımsız bir şekilde azalabileceği ve ateroskleroz gelişim riskinin artmış olabileceğini gösterdik. Mevcut bu veriler altta yatan kronik enflamatuvar sürecin bir

sonucu gibi görünmektedir. Psöriazisin lokal bir deri hastalığı gibi değil, kardiyovasküler sistemi etkileyen sistemik enflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Erken tanı, tedavi ve bu hastaların kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır. Elde ettiğimiz bulguların klinik sonuçlara da yansıtacağını düşünmekle birlikte; bu verilerin, daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

6. ÖZET

PSÖRİAZİSTE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYONU

Psöriazis; multipl remisyon ve relapslarla karakterize, fizyopatolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı, kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Psöriazisli olgularda hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonun artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeniyle psoriasisli bireylerin, ateroskleroz ve miyokardiyal disfonksiyon gelişimi açısından non invaziv testler ile incelenmesi; ileride oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek anlamında önem taşımaktadır. Bu çalışmada psöriaziste iki boyutlu benek izlem ekokardiyografisi kullanılarak subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu incelenmiş ve olası sistolik disfonksiyonun hastalık ciddiyeti, hastalık süresi ve ateroskleroza olan yatkınlığı göstermede bir prediktör olarak kabul edilen nabız dalga hızı ile olan ilişkisini değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, kanıtlanmış ateroskleroza ve ateroskleroz açısından konvansiyonel risk faktörleri taşımayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55 ve üzerindeki kronik plak psoriasisi bulunan 18 hasta ile psöriazis ve başka sistemik hastalığı bulunmayan 18 sağlıklı gönüllü alındı. Vücut kitle indeksi 35'in üzerinde kanıtlanmış ateroskleroza, hipertansiyonu, diyabetes mellitusu, hiperlipidemisi ve psöriazis dışı sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta nabız dalga hızı ölçümü ile iki boyutlu, M-mod, Doppler ve doku doppler ekokardiyografileri yapıldı. İki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi ile sol ventrikül total global longitudinal (LTGS), sirkumferansiyal (SGS) ve radyal strain (RGS) parametreleri hesaplandı. Her iki grup, nabız dalga hızı ve sol ventrikül iki boyutlu, M-mod, Doppler ve doku doppler, total global longitudinal (LTGS), sirkumferansiyal (SGS) ve radyal strain (RGS) parametreleri ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızda her iki grubun demografik ve laboratuvar verileri benzerdi. Psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında nabız dalga hızı değerleri ortalaması açısından anlamlı bir fark tespit edildi (sırasıyla ort: $8,2 \pm 2,0$ ve ort: $4,9 \pm 1,4$; $p < 0.0001$). Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD) ve sistol sonu çap (LVESD), ejeksiyon fraksiyonu (EF), biplan simpson ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma (FS) değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında sol ventrikül Longitudinal Total Global Strain (LTGS) değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla ort: $-17,8 \pm 2,8$ ve ort: $-20,1 \pm 4,5$; $p < 0.01$). Ortalama Sirkumferansiyel Global Strain (SGS) değerlerinde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla ort: $-16,2 \pm 4,8$ ve ort: $-18,2 \pm 6,2$; $p = 0.11$). Ortalama Radyal Global Strain (RGS) değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla ort: $42,4 \pm 12,0$ ve ort: $44,0 \pm 18,0$; $p = 0.7$). Tüm katılımcıların alındığı korelasyon analizinde ortalama LTGS ile nabız dalga hızı (NDH) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p = 0.3$; $r = 0.17$). Ortalama LTGS ve psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p = 0.82$; $r = -0,055$). LTGS ve hastalık süresi arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p = 0,57$; $r = 0.142$). Yapmış olduğumuz bu çalışma ile; psöriazisli bireylerde, bu hastalığı taşımayan bireyler ile kıyaslandığında, ateroskleroz için konvansiyonel risk faktörlerinin olmaması durumunda bile, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının arteriyel katılık düzeyinden bağımsız bir şekilde azalabileceği ve ateroskleroz gelişim riskinin artmış olabileceğini gösterdik. Mevcut bu veriler altta yatan kronik enflamatuvar sürecin bir sonucu gibi görünmektedir. Psöriazisin lokal bir deri hastalığı gibi değil kardiyovasküler sistemi etkileyen sistemik enflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Erken tanı, tedavi ve bu hastaların kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır. Elde ettiğimiz bulguların klinik sonuçlara yansıtacağını düşünmekle birlikte; bu verilerin, daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Psöriazis, nabız dalga hızı, sol ventrikül sistolik strain.

7. ABSTRACT

SUBCLINICAL LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IN PSORIASIS

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by multiple remissions and relapses, environmental and genetic factors play a role in the pathophysiology of this disease. Previous studies have shown that hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, atherosclerosis, myocardial infarction, left ventricular systolic and diastolic dysfunction have increased rate in patients who have psoriasis.

Due to the increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in individuals who have psoriasis, examination of atherosclerosis and myocardial dysfunction development with non-invasive tests carry significance to prevent complications that will occur in the future in these patients. In this study, subclinical left ventricular systolic dysfunction was measured by using two-dimensional speckle tracking echocardiography in psoriasis and the relationship of systolic dysfunction possibility were evaluated with the potential severity of illness, duration of illness and pulse wave velocity which is considered a predictor of the susceptibility to atherosclerosis.

Eighteen patients with chronic plaque psoriasis, whom have diagnosed atherosclerosis, no conventional risk factors for atherosclerosis and left ventricular ejection fraction of 55% and above, and 18 healthy volunteers who have no psoriasis and other systemic diseases were included into this study. The patients with body mass index over 35, diagnosed atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and systemic disease except for psoriasis were excluded from this study. The pulse wave velocity measurement, two-dimensional, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiography were performed in both groups. The left ventricular global longitudinal strain (LTGS), circumferential strain (SGS) and radial strain (RGS) parameters were calculated via two-dimensional speckle tracking echocardiography. Both groups were compared in terms of systolic and diastolic functions by pulse wave velocity and left ventricular two-dimensional, M-mode,

Doppler and tissue Doppler, global longitudinal (LTGS), circumferential (SGS) and radial strain (RGS) parameters.

In our study, demographic and laboratory data were similar in both groups. A significant difference was observed in the mean values of pulse wave velocity between psoriasis and the control group (mean: 8.2 ± 2.0 , and mean: 4.9 ± 1.4 , respectively, $p < 0.0001$). No significant difference was observed in the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and end-systolic diameter (LVESD), ejection fraction (EF), biplane Simpson's ejection fraction and fractional shortening (FS) values between patients and control group. There was a significant difference in left ventricular longitudinal total global strain (LTGS) mean values between psoriasis and the control group (mean: -17.8 ± 2.8 , and mean: -20.1 ± 4.5 , respectively, $p < 0.01$). No significant difference was observed in both circumferential global strain (SGS) values (mean: -16.2 ± 4.8 , and mean: -18.2 ± 6.2 , respectively, $p = 0.11$) and Radial Global Strain (RGS) values (mean: 42.4 ± 12.0 , and mean: 44.0 ± 18.0 ; respectively, $p = 0.7$) between patient and control groups. A statistically significant correlation was not found between average LTGS and pulse wave velocity (PWV) in all participants received correlation analysis ($p = 0.3$, $r = 0.17$, respectively). No statistically significant correlation was observed between LTGS and psoriasis area severity index (PASI) ($p = 0.82$, $r = -0.055$). And also there was no significant correlation between duration of illness and LTGS ($p = 0.57$, $r = 0.142$).

We have shown that, left ventricular systolic functions decrease independently from arterial stiffness and development of atherosclerosis risk increase, when individuals with psoriasis compared with individuals without this disease even in the absence of conventional risk factors for atherosclerosis in this study. All these results appear to be an outcome of a chronic inflammatory process. Psoriasis does not only cause local skin disorders but also a systemic disease that can affect cardiovascular system. Early diagnosis, treatment and cardiovascular evaluation of these patients will be the right approach. We think that our findings will reflect to clinical outcomes as well as we believe that these data should be supported by prospective studies with a larger patient populations.

Key words: Psoriasis, pulse wave velocity, left ventricular systolic strain

8. KAYNAKLAR

- 1) Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 347-54.
- 2) Ludwig RJ, Schultz JE, Boehncke WH, Podda M, Tandi C, Krombach F, et al. Activated, not resting, platelets increase leukocyte rolling in murine skin utilizing a distinct set of adhesion molecules. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 830-6.
- 3) Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
- 4) Balci DD, Balci A, Karazincir S. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(1): 1-6. Epub 2008 Aug 13.
- 5) Soy M, Yıldız M, Sevki Uyanık M. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(1): 96-9.
- 6) Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology* 2009; 218(2):110-3. Epub 2008 Dec 6.
- 7) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- 8) 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. Epub 2011 Apr 1.
- 9) Shapiro J, Cohen D, Weitzman D, Tal R. Psoriasis and cardiovascular risk factors: A case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 66(2): 252-8.
- 10) Ross R. Atherosclerosis as inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 11) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag 2000; 571-647.
- 12) Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
- 13) Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 315-32.
- 14) Alper S, Atakan N, Gürer MA, Onsun N, Özarmağan G. Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents (Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu). *TURKDERM* 2010; 44: 105-12.
- 15) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.

- 16) Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779-98.
- 17) Van De Kerkhof PC. Psoriasis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh, Mosby Company 2003; 125-49.
- 18) Bilen N. Non-püstüler psöriazis. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 22-6.
- 19) Kundakçı N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-4.
- 20) Icen M, Crowson CS, McEvoy MT. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 394.
- 21) Erdal E. Psoriasis etyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 14: 11-4.
- 22) Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003; 2: 95-102.
- 23) Özden MG, Tekin NS. Psoriazis patogenezinde yenilikler. *T Klin J Dermatol* 2007; 17: 112-9.
- 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: 345-8.
- 25) Aydemir EH. Psoriasiste epidemiyoloji ve genetik. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran 2000; 1-4.
- 26) Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 183.
- 27) Tüzün Y, Engin B. Psoriasiste genetik. *Dermatose* 2002; 1: 16-9.
- 28) Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42: 985.
- 29) Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010; 42: 991.
- 30) Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010; 42: 996.
- 31) Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1000.
- 32) Tsoi LC, Spain SL, Knight J. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012; 44: 1341.
- 33) Nair RP, Stuart PE, Nistor I. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 827.

- 34) Knopf B, Geyer A, Roth H, Barta U. The effect of endogenous and exogenous factors on psoriasis vulgaris. *Dermatol Monatsschr* 1989; 175(4): 242-6.
- 35) Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapää Dahlqvist S. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 357.
- 36) Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarsci A, Polyanka H, Kenderessy-Szabo A, Molnar G, et al. Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem* 2005; 280: 24159-67.
- 37) Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-14.
- 38) Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3–15.
- 39) Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 858.
- 40) Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 730.
- 41) Cargill M, Schrodi SJ, Chang M. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273.
- 42) Garcia VE, Chang M, Brandon R. Detailed genetic characterization of the interleukin-23 receptor in psoriasis. *Genes Immun* 2008; 9: 546.
- 43) Nair RP, Duffin KC, Helms C. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199.
- 44) Nast A, Rosumeck S, Sammain A. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris-methods report. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (Suppl 2): 64-84.
- 45) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill 2008; 169-94.
- 46) Thappa DM. The isomorphic phenomenon of Koebner. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 187-9.
- 47) Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroglu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). *Dermatoloji* (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 745-60.
- 48) Zachariae H, Overgaard Petersen H, Kissmeyer Nielsen F, Lamm L. HLA antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica* 1977; 154: 73-7.
- 49) Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 470-8.

- 50) Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 614-24.
- 51) Kural BV, Örem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clinica Chimica Acta* 2003; 332: 23-30.
- 52) Pesesico A, Zanetti P, Padovan S, Bertoli P. Relation between body weight and blood pressure and some metabolic parameters in psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1988; 118: 191-4.
- 53) McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978; 99: 469-75.
- 54) Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2001; 303: 33-9.
- 55) Jyothi RS, Govindswamy KS, Gurupadappa K. Psoriasis: An oxidative stress Condition. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011; 5(2): 252-3.
- 56) Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). 6th ed. New York, McGraw-Hill 2003; 407-25.
- 57) Nuzhatun N, Qazi A. High-sensitivity C-reactive protein in psoriasis. *International Journal of Dermatology* 2012; 51(11): 1393-4.
- 58) Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lidelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 22-30.
- 59) Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
- 60) Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
- 61) Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-201.
- 62) Gissondi P, Tessari G, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 1: 68-73.
- 63) Nieman AL, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 10: 829-35.
- 64) Paul C, Gourraud PA, Bronsard V. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(Suppl 2): 2-9.

- 65) Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
- 66) Mrowietz U, Kragballe K, Reich K. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1-10.
- 67) 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.
- 68) Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011; 20: 303-7.
- 69) Menter A, Korman NJ, Elmets CA. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-59.
- 70) Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007; 143: 239-42.
- 71) Hönigsman H, Tanew A, Morison WL. Photo(chemo)therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin 2009; 79-101.
- 72) Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci* 2000; 23(Suppl 1): 17-21.
- 73) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(Suppl 2): 1-95.
- 74) Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-97.
- 75) Ellis CN, Fradin MS, Messana JM. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277-84.
- 76) Alper S, Akyol M, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, et al. Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012 *Türkderm-Türkiye Psoriasis* 2012; 46: 1-36.
- 77) Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
- 78) Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
- 79) Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Turkderm* 2008; 42(2): 23-5.

- 80) Biyik I, Narin A, Bozok MA, Ergene O. Echocardiographic and Clinical Abnormalities in Patients with Psoriasis. *The Journal of International Medical Research* 2006; 34: 632-9.
- 81) Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 652-9.
- 82) Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999; 20: 437-49.
- 83) Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(Suppl): 7-12.
- 84) Asmar R. Pulse wave velocity. Principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier 1999; 25-55.
- 85) Smulyan H, Vardon S, Griffiths A, Gribbin B. Forearm arterial distensibility in systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 387-93.
- 86) Imura R, Yamamoto K, Kanamori K, Mikami T, Yasuda H. Non invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 208-14.
- 87) Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammass R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modules. *Circulation* 1996; 94: 3263-70.
- 88) Hayoz D, Tardy Y, Perret F, Waeber B, Meister JJ, Brunner HR. Non-invasive determination of arterial diameter and distensibility by echo-tracking techniques in hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 95-100.
- 89) Simon A, Levenson J. Effect of hypertension on viscoelasticity of large arteries in humans. *Current Hypertension Reports* 2001; 3: 74-8.
- 90) Armentano R, Megnien JL, Simon A, Bellenfant F, Barra J, Levenson J. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension* 1995; 26: 48-54.
- 91) Graf S, Gariépy J, Massonneau M, Armentano RL, Mansour S, Barra JG, et al. Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 1355-63.
- 92) Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. *Hypertension* 1989; 14: 14-21.
- 93) Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-9.
- 94) London GM, Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, Métivier F, Safar ME. Arterial wave reflections and increased systolic and pulse pressure in chronic uremia. Study using noninvasive carotid pulse wave form registration. *Hypertension* 1992; 20: 10-9.

- 95) Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
- 96) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM ve ark. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
- 97) Asmar R. Factors influencing pulse wave velocity. In: Asmar R (Ed). *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier 1999; 57-88.
- 98) Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 601-11.
- 99) Devereux RB, de Simone G, Pickering TG, Schwartz JE, Roman MJ. Relation of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function. *Hypertension* 1998; 31: 929-36.
- 100) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440-63.
- 101) Jae K. OH, James B. Seward, A. Jamil Tajik. *The Echo Manual*. Lippincott Williams & Wilkins - a Wolters Kluwer Business 2006.
- 102) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33.
- 103) Tei C, Nishimura RA, Seward JB. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 169-78.
- 104) Tei C, Ling L, Hodge D. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology* 1995; 26: 357-66.
- 105) Moller J, Poulsen S, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 135: 1065-72.
- 106) Ulucam M, Yıldırım A, Müderrisoğlu H, Yakupoğlu U, Korkmaz ME, Özdemir N, et al. Effects of hemodialysis on myocardial performance index. *Adv Ther* 2004; 21: 96-106.
- 107) Lavine SJ. Effect of heart rate and preload on index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 133-41.

- 108) Nagueh S, Sun H, Kopelen H. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37: 278-85.
- 109) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 474-80.
- 110) Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2004; 17: 353-60.
- 111) Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1590-7.
- 112) Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
- 113) Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J am Coll Cardiol* 2000; 36: 1664-9.
- 114) Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91: 780-4.
- 115) Schaefer A, Meyer GP, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei Index. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6(5): 367-75.
- 116) Voon WC, Su HM, Yen HW. Left ventricular Tei index: comparison between flow and tissue Doppler analyses. *Echocardiography* 2005; 22(9): 730-5.
- 117) Ashikaga H, van der Spoel TI, Coppola BA, Omens JH. Transmural myo- cardial mechanics during isovolumic contraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 202–11.
- 118) Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1988–2001.
- 119) Smiseth OA, Remme EW. Regional left ventricular electric and mechanical activation and relaxation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 173–4.
- 120) Crosby J, Hergum T, Remme EW, Torp H. The effect of including myo- cardiac anisotropy in simulated ultrasound images of the heart. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009; 56: 326–33.
- 121) Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6309-14.

- 122) Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163-72.
- 123) Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol* 2005; 99:1104-11.
- 124) Mor-Avi V. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography *European Journal of Echocardiography* 2011; 12: 167–205.
- 125) Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New Echocardiographic Techniques for Evaluating Left Ventricular Myocardial Function *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008; 12(4): 228-47.
- 126) Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630-3.
- 127) Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.
- 128) Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351–69.
- 129) Jasaityte R, Dandel M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplant Proc* 2009; 41: 277–809.
- 130) Ibrahima S, Miller A, Whitea R. The relationship between aortic stiffness and E/A filling ratio and myocardial strain in the context of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: insights from magnetic resonance imaging *Magnetic Resonance Imaging* 2011; 29: 1222–34.
- 131) Ozdemir K, Altunkeser BB, Gok H, İcli A, Temizhan A. Analysis of the myocardial velocities in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1472-8.
- 132) Vinereanu D, Nicolaides E, Boden L, Payne N, Jones CJH, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart* 2003; 89: 449–50.
- 133) Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging velocity of tricuspid annular systolic motion; a new rapid and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340-8.

- 134) Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 194-204.
- 135) Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijmens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.
- 136) Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-9.
- 137) Buckberg GD, Weisfeldt ML, Ballester M, Beyar R, Burkhoff D, Coghlan HC, et al. Left ventricular form and function: scientific priorities and strategic planning for development of new views of disease. *Circulation* 2004; 110: 330-6.
- 138) Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: psoriasis area and severity index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol* 2006; 155: 707-13.
- 139) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713; quiz 786-8.
- 140) Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Bäckdahl MS. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(3): 225-30.
- 141) Sommer D, 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: 321-8.
- 142) Contessa C, Romando R, Lo Nigro A. Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data. *Reumatismo* 2009; 61(4): 298-305.
- 143) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
- 144) Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001; 14: 91-7.
- 145) Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-4.

- 146) Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
- 147) Yiu KH, Yeung CK, Chan HT. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation 2011 British Association of Dermatologists 2011; 164: 514–20.
- 148) Hwang JW, Kang SJ, Lim HS. Impact of Arterial Stiffness on Regional Myocardial Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012; 20(2): 90-6.
- 149) Lartaud-Idjouadiene I, Lompré AM, Kieffer P, Colas T, Atkinson J. Cardiac consequences of prolonged exposure to an isolated increase in aortic stiffness. *Hypertension* 1999; 34: 63-9.
- 150) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1): 11.
- 151) Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatose* 2007; 6: 195-214.
- 152) Thomas V, Yang F, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 346-51.
- 153) Yıldız M, Gül Ç, Kürüm T. Arteriyel Nabız Dalga Hızı. *Türk Kardiol Der Arş* 2003; 31: 504-15.
- 154) Levi D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-960.
- 155) Cheung YF. The role of 3D wall motion tracking in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9(11): 644-57.