



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİSDE ARTMIŞ ATEROSKLEROZ
RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞI VE NABİZ DALGA HIZI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KOÇ

Antalya, 2010



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİSDE ARTMIŞ ATEROSKLEROZ
RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA-MEDİA
KALINLIĞI VE NABİZ DALGA HIZI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KOÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim DEMİR

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2010

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. İbrahim Demir'e,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Necmi Değer, Prof. Dr. Mehmet Kabukçu, Prof. Dr. Selim Yalçınkaya, Prof. Dr. Hüseyin Yılmaz, Prof. Dr. Aytül Belgi Yıldırım, Doç. Dr. Cengiz Ermiş ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim Başarıcı'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık tez çalışmalarım sırasında, tez verilerinin toplanmasında yardımcı olan Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erkan Alpsoy hocama ve değerli asistan arkadaşım Dr. Cahit Ülker'e,

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

Son olarak; hayatıma anlam katan, varlığını her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim ve ailemizin neşe kaynağı, canımdan çok sevdiğim, biricik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psoriasis	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.2.1. Genetik Faktörler	2
2.1.2.2. Tetikleyici Faktörler	4
2.1.3. Patogenez	7
2.1.3.1. Keratinosit Aktivasyonu	7
2.1.3.2. Vasküler / Endotelyal Aktivasyon	8
2.1.3.3. İmmun Aktivasyon	9
2.1.4. Klinik	10
2.1.4.1. Kronik Plak Tip Psoriasis	11
2.1.4.2. Guttat Psoriasis	11
2.1.4.3. Foliküler Psoriasis	11
2.1.4.4. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis)	12
2.1.4.5. Palmopantar Psoriasis	12
2.1.4.6. İnvers Psoriasis	12
2.1.4.7. Genital Psoriasis	12
2.1.4.8. Napkin Psoriasis	13
2.1.4.9. Anüler Psoriasis	13
2.1.4.10. Rupoid Psoriasis	13
2.1.4.11. Püstüler Psoriasis	13
2.1.4.12. Eritrodermik Psoriasis	15
2.1.4.13. Psoriatik Artrit	15
2.1.4.14. Tırnak Psoriasis	16

2.1.5. Laboratuvar Bulguları	17
2.1.6. Tanı	17
2.1.7. Tedavi	18
2.1.8. Psoriasise Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar	20
2.2. Psoriasis ve Kalp Hastalıkları	21
2.2.1. Psoriasisde Artmış Kardiyovasküler Riskin Potansiyel Mekanizmaları	22
2.2.2. Konvansiyonel Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Rolü	23
2.2.2.1. Sigara içimi	23
2.2.2.2. Alkol Kullanımı	24
2.2.2.3. Bozulmuş Lipid Profili	24
2.2.2.4. Obesite	24
2.2.2.5 Hipertansiyon	25
2.2.2.6. İnsülin Rezistansı ve Diyabetes Mellitus	25
2.2.3. Non Konvansiyonel Risk Faktörlerinin Rolü	25
2.2.4. Psoriasisde Artan Koroner Arter Hastalığı Riskinde Kronik İnflamasyonun Rolü	26
2.3. Ateroskleroz	27
2.3.1. Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri	28
2.3.2. Erken Aterosklerotik Lezyonda İnflamasyonun Rolü	30
2.3.3. Aterosklerozun İlerlemesinde İnflamasyonun Rolü	31
2.3.4. Aterosklerozda Tedavi ve Korunma	31
2.3.4.1. Yaşam Biçimi Değişiklikleri	32
2.3.4.2. Farmakolojik Yöntemler	34
2.3.4.3. İnflamasyonu Hedefleyen Tedaviler	36
2.4. Nabız Dalga Hızı	37
2.4.1. Basınç-çap histerezis eğrileri	37
2.4.2. Arter çapı dalga formu	38
2.4.3. Arter basıncı dalga formu	38
2.4.4. Arter Nabız Dalgası	39
2.4.5. Farklı Arterlerde Yaş İle Nabız Dalgası Basıncındaki Değişiklikler	40

2.4.6. Nabız Dalga Hızını Etkileyen Faktörler	41
2.4.6.1. Yaş ve Ateroskleroz	41
2.4.6.2. Kan Basıncı	42
2.4.6.3. Diğer Faktörler	43
2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı	43
3. MATERYAL VE METOD	46
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	46
3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması	46
3.3. Nabız Dalga Hızı Ölçümü	47
3.4. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü	47
3.5. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	57
6. ÖZET	62
7. ABSTRACT	64
8. KAYNAKLAR	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin Converting Enzim
AHA	American Kalp Cemiyeti
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASA	Asetilsalisilikasit
ASH	Antijen Sunan Hücre
C5a	Kompleman 5a
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
FGF	Fibroblast Growth Faktör
FMD	Flow Mediated Dilatasyon
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
GM-CSF	Granülosit Monosit Koloni Stimulan Faktör
HDL	Yüksek dansiteli Lipoprotein
HLA	İnsan Lokosit Antijeni
Hs-CRP	Yüksek duyarlılıklı CRP
HSP	Isı Şok Proteini
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
İMK	İntima Media Kalınlığı
JPP	Jeneralize Püstüler Psoriasis
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
KMP	Kardiyomyopati
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
M-CSF	Monosit Koloni Stimulan Faktör
MI	Myokard İnfarktüsü
MMP	Matriks Metalloproteinaz

NDH	Nabız Dalga Hızı
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PDGF	Platelet Derivated Growth Faktör
PECAM	Platelet Endotelyal Cell Adezyon Molekülü
PSORS-1	Psoriasis Susceptibility 1
RA	Romatoid Artrit
SAA	Serum A tipi Amiloid
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SVO	Serebro Vasküler Olay
TGF	Tümör Growth Faktör
Th-1	T Helper-1
TNF-α	Tümör Nekrosis Faktör alfa
TpA	Doku Plazminojen Aktivatörü
UV	Ultraviyole
VCAM	Vasküler Cell Adezyon Molekülü
VEGF	Vasküler Endoteliyal Growth Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Nabız dalga hızı (NDH) karşılaştırılması	52
4.2. Sağ maksimum KİMK karşılaştırılması	52
4.3. Sol maksimum KİMK karşılaştırması	53
4.4. Sağ ortalama KİMK karşılaştırması	54
4.5. Sol ortalama KİMK karşılaştırması	54
4.6. Nabız dalga hızı ile maksimum KİMK ilişkisi	55
4.7. Nabız dalga hızı ile ortalama KİMK ilişkisi	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	50
4.2. Psoriasis ve kontrol grubunun NDH ve KİMK ölçüm değerleri	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis; multifaktöriyel, herediter, tekrarlayıcı karakterde, enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Ateroskleroz ile ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip olan psoriasis; hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi ateroskleroz için konvansiyonel tüm risk faktörlerinin insidansında artış ile ilişkilidir ve bu durum, psoriasisli hastaları ateroskleroz ve bunun komplikasyonları açısından riskli kılmaktadır. Bu hastalıkta görülen kronik enflamasyon, aterosklerozun patogenezindeki geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak veya sinerjistik şekilde etki edebilir ve hiperkoagülabil durumla da ilişkili olabilir. Artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeniyle psoriasisli bireylerin, ateroskleroz gelişimi açısından non invaziv testler ile incelenmesi; ileride oluşabilecek aterosklerotik komplikasyonların önüne geçmek anlamında önem taşımaktadır (42-44,49).

Karotis intima media kalınlığı artışı subklinik aterosklerozun göstergelerinden birisidir (148). Kronik enflamasyon süreci ve bunun sonucunda gelişen endotel disfonksiyonu, bu bireylerde artan ateroskleroz gelişiminin temel mekanizması olarak düşünülmektedir (83,84). Ateroskleroza olan bu yatkınlık; nabız dalga hızı ve karotis intima media kalınlığı ölçümü gibi bazı non-invaziv belirteçler ile gösterilebilir. Daha önce yapılmış çalışmalarda, psoriasisli bireylerde, karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızının sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu saptanmıştır (167-169).

Bu çalışmada psoriasis ateroskleroz ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu ilişki; ateroskleroza olan yatkınlığı göstermede bir prediktör olarak kabul edilmiş olan karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı ölçümü ile değerlendirilecektir. Sağlıklı popülasyonla karşılaştırma yapılarak artış olup olmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Epidemiyoloji

Psoriasis epidemiyolojisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (1). Hastalığın tüm dünyadaki prevalansı %2 olarak belirtilmektedir (2). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (1). Yapılan çalışmalarda beyaz ırkın diğer ırklara göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (1,3). Epidemiyolojik çalışmalar romatoid artrit, kolit, diyabet gibi bir grup hastalığın psoriasis ile daha sık ilişkili olduğunu; buna karşılık atopik dermatit ve alerjik hastalıklarla daha az ilişkili olduğunu göstermektedir (4). Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte 20-30 ve 50-60 yaşlarında iki kez pik yapar. Hastaların yaklaşık olarak %75'inde başlangıç yaşı 40 yaşından öncedir (2). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (1,3,5). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastalığın prevalansı %1,3 olarak saptanmış, kadınlarda 1,5 kat daha sık görüldüğü ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir (6).

2.1.2. Etyoloji

Psoriasis poligenik tip heredite gösteren, çevresel ve sosyal faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel etyolojili bir deri hastalığıdır (7). Hastalığın HLA kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (8).

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA tiplendirme çalışmaları psoriasis etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini göstermektedir (9). Psoriasisli bireyin yakınlarında psoriasis insidansının yüksek olması,

ebeveynlerden biri ya da her ikisinde de psoriasis olan bireyde hastalık insidansında orantısız bir artışın saptanması, monozigot ikizlerden birinde hastalık varsa diğesinde de görülme riskinin yüksek olması ve belli major histokompatibilite antijenlerinin psoriasisle artmış birliktelik göstermesi psoriasisde genetik yatkınlığın varolduğu görüşünü desteklemektedir (8). Ancak multifaktöriyel etyolojiyi destekler nitelikte, hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada her iki ebeveynde hastalık varsa çocuklarda hastalık gelişme riski %41, tek bir ebeveyn etkilenmişse risk %14, kardeşlerden birinde psoriasis varsa diğesinde ortaya çıkma olasılığı %6 olarak bulunmuştur (2). Monozigot ikizlerde psoriasis görülme oranı %60-73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (7). Yapılan HLA çalışmaları psoriasisde HLA B13, B17, Bw37, Bw16, Bw17, Bw35, Bw57, Aw19, A30, Bw6, Cw6, DR7 ile ilişkili olduğunu göstermektedir (2,3,10). En yüksek birliktelik %70 oranında HLA Cw6 ile bildirilmiştir (7,8,10). HLA Cw6, B13 ve B17'nin erken başlayan psoriasisde en özgün markırları olduğu belirlenmiştir. Bu olgularda HLA Cw6'nın pozitiflik oranı %85,3 olarak bildirilmiştir (11). HLA Cw6, HLA DR7 ile HLA DQA1*0201'in psoriasisde yatkınlıkta esas belirleyici oldukları bildirilmiştir (8,11). Erken başlangıçlı psoriasisli hastalarda daha sık bulunan Psoriasis Susceptibility I (PSORS I) adlı bir gen saptanmıştır. Bu genin genç yaşta hastalık gelişen kişilerde major rol oynadığı düşünülmektedir (9). Psoriatik artrit ve jeneralize püstüler psoriasisde HLA B27, guttat psoriasisde HLA Cw6, HLA B17, HLA B13, eritrodermik psoriasisde HLA B13 ve B17, palmoplantar püstüler psoriasisde ise HLA B8, Cw7, DR3, Aw19 ve Bw35'in daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2,9). 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 psoriasis olarak sınıflandırmıştır (2). Tip I psoriasisli olgularda HLA Cw6'ya ek olarak HLA B13, B57 ve DR7 birlikteliği, tip II psoriasisli olgularda ise HLA B27 ve Cw2 birlikteliği gösterilmiştir (7,8). Psoriasisde duyarlılık geni, HLA-C lokusu yakınındaki 6p kromozomu üzerinde bulunur. Özellikle 3 lokus; S geni, TNF-1 ve ısı şok proteini (HSP) 60, HLA-C bölgesi yanında veya 6. kromozom bölgesinde yer alır. Hastalığın oluşumunda bu lokuslardaki yapısal varyasyonlar ve

değişimler önemli rol oynayabilir (11). Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada psoriasisde HLA A30, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8 ve DQ9 antijenleri ile birliktelik gösterilmiştir (12).

2.1.2.2. Tetikleyici Faktörler

Hem eksternal hem de sistemik olarak etkili tetikleyici faktörlerle genetik olarak eğilimli bireylerde psoriasis ortaya çıkabilir (2).

2.1.2.2.1. Ekzojen Faktörler ve Travma

Derideki hasara bağlı olarak hasarlı bölgede psoriatik lezyonların ortaya çıkışı Heinrich Köbner tarafından tanımlanmış olup, psoriatik lezyonlar yanık, morbiliform ilaç erüpsiyonları, viral ekzantem gibi diğer deri hastalıkları ile de tetiklenebilir (2). Ayrıca ekzojen faktörler arasında radyasyon, dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, toksik ajan maruziyeti, kronik irritan dermatitler ve psoriasis tedavisinde kullanılan bazı topikal ajanlar sayılabilir (5).

2.1.2.2.2. Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere birçok enfeksiyon psoriasis tetikleyebilir veya semptomları şiddetlendirebilir. Altta yatan bir enfeksiyon odağı hastaların yaklaşık %44'ünde görülür (2). Beta-hemolitik streptokoklar kesin tanımlanmış olan ve özellikle Cw*0602 alleli taşıyanlarda en sık suçlanan etkindir (13). Beta-hemolitik streptokoklar özellikle guttat psoriasisde alevlenmesinde önemli rol oynamakla birlikte bazen püstüler veya plak tip psoriasis de alevlendirebilmektedir (2). Psoriasis hastalarında streptokokus pyogenes 60-kD ısı şok proteinine karşı IgG tipi antikorlar tespit edilmiştir (7). Bazen sublinik geçirilen enfeksiyonlar da tetikleyici olabildiğinden anamnezle yetinmemek gerekir (3). Streptokoklar dışında stafilokokus aureus, kandida albicans, pitrosporum orbikulare, human papilloma virüs gibi çeşitli enfeksiyöz ajanlar da tetikleyici faktörler arasındadır (13).

Kronik psoriasis hastalarında CD8+ T hücreleri ön planda olup; HIV pozitif bireylerde CD4+ T hücre sayısında belirgin azalma olması, psoriasisin aktivasyonu ve kötü prognoz ile ilişkilidir (13). HIV pozitif psoriasis hastalarında hastalığın alevlendiği gösterilmiştir ancak hastalık sıklığı değişmemektedir (2).

2.1.2.2.3. Endokrin ve Metabolik Faktörler

Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analogları psoriasisini iyileştirmekle birlikte anormal vitamin D3 seviyelerinin hastalığı tetikleyebildiği belirtilmektedir. Gebelik hastalık aktivitesini azaltabilir ancak hipokalsemiyle ilişkili olarak impetigo herpetiformis olarak da adlandırılan püstüler psoriasis formu gelişebilmektedir (2).

2.1.2.2.4. Psikojenik Faktörler

Stres psoriasis için iyi tanımlanmış bir sistemik tetikleyici faktördür (2). Mevcut hastalığı alevlendirebildiği gibi hastalığın ilk ortaya çıkışında da rol oynayabilmektedir (2,3). Alevlenmeler genellikle stres yaratan durumdan birkaç hafta ya da birkaç ay sonra görülmektedir (2).

2.1.2.2.5. İlaçlar

Özellikle beta adrenerjik blokerler, lityum, antimalaryaller, ACE inhibitörleri, simetidin olmak üzere (5), östrojen, progesteron ve salisilatlar (3), nonsteroid anti-enflamatuvarlar (2,3,7), interferonlar, interleokinler ve granülosit koloni stimulan faktörler (5) etyolojide suçlanan ilaçlardır. Kullanılmakta olan sistemik kortikosteroidlerin birden kesilmesi ile de hastalık alevlenebilmektedir (2,3,7).

2.1.2.2.6. Alkol ve Sigara

Aşırı alkol ve sigara tüketimi psoriasis ile ilişkilidir ancak major bir risk faktörü olarak görülmemektedir (2). Alkol alımı, önceden var olan hastalığı tetikleyebilmekte ve daha şiddetli, daha yaygın hastalığa neden olabilmektedir. Ayrıca tedavi direnci ve hasta uyumsuzluğu ile yüksek morbiditeye neden olabilir (13). Yapılan bir çalışmada alkol ve sigara alışkanlığının erkek hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır (14).

2.1.2.2.7. Diyet

Açlık dönemleri ve düşük kalorili diyetle hastalığın düzeldiği, yoğun gıda alımı periyodlarında hastalık şiddeti ve sıklığının arttığı bildirilmiştir. Vegeteryan diyetin araşidonik asit alımını ve dolayısıyla lökotrienlerin üretimini kısıtladığı için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Psoriasisle vücut kitle indeksi korele olabileceğinden obez psoriatik hastalarda kilo verilmesi önerilmektedir. n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin gıda alımı anti-enflamatuvar etki gösterebilmektedir (13). Prostaglandin E2 prekürsörü olan linoleik asitten zengin mısır gibi gıdalarla beslenmenin hücrel bağışıklığı baskılayarak psoriasis gelişimine engel olduğu düşünülmektedir (7).

2.1.2.2.8. Güneş Işığı

Güneş ışığı psoriasis genellikle olumlu yönde etkilerken aşırı güneş ışığının hastalığı alevlendirebildiği bilinmektedir. Ayrıca soğuk hava olumsuz, sıcak hava olumlu yönde etki göstermektedir (5).

2.1.2.2.9. Oksidan-Antioksidan Sistemi

Yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında plazma süperoksit dismutaz ve malondialdehid düzeylerinin arttığı, antioksidan potansiyel düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir (15). Bir başka çalışmada psoriasis hastalarında aterosklerotik lipid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, süperoksit

dismutaz gibi antioksidan enzimlerin ise daha düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır (16). Bu sonuçlar serbest oksijen radikallerinin artması, antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalmasının psoriasis etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (15).

2.1.3. Patogenez

Psoriasis, dermisteki lenfositlerin aktivasyonuna sekonder olarak gelişen bir keratinosit hiperproliferasyon hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Keratinositler ile immun sisteme ait hücreler arasındaki ilişki ve mekanizmalar tam olarak gösterilememiştir. Psoriasis tetikleyen ilk olay aktive T lenfositlerin lezyonlu deriye göç etmesidir. Antijen sunan hücreler tarafından aktive edilen T hücreleri bir dizi olay sonucu pek çok değişik sitokin üretir (5). Keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller gibi pek çok hücre, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptitler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriatik süreçte rol oynamaktadır. Bu süreçte başlatıcı rol oynayan hücrenin hangisi olduğu açık değildir (8). Temel bozukluk henüz aydınlatılamamış olsa da psoriasis multifaktöriyel ve multigenetik bir hastalık olarak düşünülmektedir (9). Primer rol oynayan hücre grubu ve mekanizmayla ilgili üç temel hipotez öne sürülmüştür. Bunlar keratinosit aktivasyonu, vasküler/endotelyal aktivasyon ve immun aktivasyondur (8).

2.1.3.1. Keratinosit Aktivasyonu

Uyarılmış keratinositler IL-1, TNF- α , kompleman-5a (C5a), prostaglandin, lökotrien gibi çeşitli mediatörler salgılayarak endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve dolaşan lenfositlerin dokuya göçüne olanak sağlayarak enflamatuvar süreçte başlatıcı rol oynayan hücre grubunu oluşturabilir. Koebner fenomeninin varlığı bu görüşü desteklemektedir. Epidermiste bölünen kök hücre oranının yüksek olması, bölünen hücrelerin hücre siklus sayılarının artması ve apoptozisin azalmasına bağlı olarak hiperkeratotik

görünüm ortaya çıkmaktadır. Psoriasiste hücre siklusunun sekiz kat kısaldığı ve proliferatif hücrelerin iki kat arttığı gösterilmiştir (8).

2.1.3.2. Vasküler / Endotelyal Aktivasyon

Dermal papilla kapillerlerinde permeabilite artışı, dilatasyon, kıvrımlanma ve endotelyal hücre proliferasyonunu içeren mikrovasküler değişiklikler psoriatik lezyon oluşumunun erken dönemlerinde başlamaktadır (17). Psoriatik plakta mikroskopik olarak görülen ilk olaylar yüzeyel perivasküler lenfosit ve monosit infiltrasyonu ve papiller dermal kan damarlarında dilatasyondur (4). Derideki enflamatuvar infiltratın mikrosirkülasyon ile dokulara taşındığı ve bu nedenle dermal vasküler yapılardaki değişikliklerin erken patofizyolojik olay olduğu düşünülmüştür. Psoriasiste lezyonlu ve lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir (8). Akut enflamasyonun temel noktalarından biri enflamasyon alanına nötrofil infiltrasyonudur. IL-8, kemokin ailesinin bir üyesi olup nötrofillere ek olarak T lenfosit ve bazofiller üzerine kemotaktik etkili protein yapıda bir bileşiktir (18). Normal epidermiste bulunmayan aktif IL-8, psoriatik epidermis ve skuam örneklerinde yüksek oranda saptanmıştır (9). Ek olarak endotel hücrelerinde enflamatuvar hücre adezyonunda rol oynayan ICAM-1 ve E selektin ekspresyonu saptanmıştır (8,9). E selektin hafıza T hücreleri üzerindeki kutanöz lenfosit antijen (CLA) için endotelyal liganddır (13). Üst dermal kapiller lupun vertikal uzantılarında anjiogenez sonucu endotelyal hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemesi gözlenir. Bu hücrelerde mitojenik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Endotel hücreleri için güçlü mitojen olan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF), vasküler hasarı takiben endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve timidin fosforilaz ile birlikte anjiogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır (8). Keratinositlerden VEGF üretimi, aktif T hücrelerden salınan TNF- α yoluyla gerçekleşir. VEGF endotelyal hücre proliferasyonuna ek olarak ICAM ve vasküler selüler adezyon molekülü (VCAM) ekspresyonunu uyararak aktif T hücrelerin toplanmasına neden olur (19). CD31 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), hücre adezyon moleküllerinin immunglobulin süper ailesine ait bir moleküldür. İn vivo nötrofil göçü, in vitro nötrofil ve monosit kemotaksisi ve transendotelyal

migrasyonunu sağladığı gösterilmiştir. CD31, endotel hücreleri ve diğer bazı hematopoetik hücreler tarafından eksprese edilmektedir ve endotelial farklılaşmanın iyi bir göstergesidir (20). Bu molekül normal deri alanına göre psoriatik deride daha yüksek oranda bulunmaktadır (17).

2.1.3.3. İmmun Aktivasyon

Önceleri psoriasis patogeneğinde keratinositler patolojik olayların temel kaynağı olarak kabul edilmiş ancak 1970'li yıllardan sonra hücresel immunolojinin gelişmesiyle birlikte lökositlerin major rol oynadığı gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda T hücrelerinin varlığı ve fonksiyonel önemine dikkat çekilmekte ve tedavide T hücre baskılayıcı ajanların etkili olması ile birlikte psoriasis günümüzde T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte psoriatik süreçte olası immunolojik rolü olan hücreler arasında T hücreleri ile beraber keratinositler, antijen sunan hücreler (ASH), monosit ve makrofajlar, endotelial hücreler ve mast hücreleri de yer alabilmektedir (21). Psoriatik hastalarda hem humoral hem de hücresel immun sistemle ilgili pek çok anormalliğin varlığı gösterilmiştir. Serum immunglobulin düzeylerinde değişiklikler olmakla birlikte humoral immun sistemin etyopatogeneğinde rolü olmadığı ve psoriatik sürecin lenf nodlarında var olan CD4+ hafıza T hücrelerinin aktivasyonu ile başladığı düşünülmektedir (8). Bazı yazarların öne sürdüğü modelde psoriasisın başlangıcı 3 fazdan oluşan bir immun reaksiyona benzetilmektedir: sensitizasyon fazı, sessizlik fazı ve efektör faz. Sensitizasyon fazında antijen sunumu ve efektör/hafıza T hücrelerin oluşumu gerçekleşir ve hastalık klinik bulgu vermeksizin sessizlik dönemine girer. Effektör fazda ise deride immun hücre infiltrasyonu, aktivasyonu ve keratinosit yanıtı izlenir. Bu modelde farklı hücre tiplerinin farklı zaman noktalarında psoriatik sürece katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (4). CD4+ hafıza T hücrelerinin aktivasyonundan sorumlu tutulan faktörler arasında retrovirüs, insan papilloma virüsü, parvovirüs B19 gibi viral kaynaklı veya streptokok, stafilokok gibi bakteriyel kaynaklı antijen veya süperantijenler ile nöropeptitler ve keratin kökenli peptitler yer almaktadır. İlk sırada suçlanan faktör süperantijenlerdir (8).

Sonuç olarak, çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen bugün için psoriasis etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (7).

2.1.4. Klinik

Psoriasis deri, saçlı deri ve tırnakların kronik enflamatuvar ve proliferatif bir hastalığıdır. Tipik lezyon eritemli ve skuamlı bir plaktır (5). Lezyonlar küçük eritematöz bir makl ve papül şeklinde başlar ve daha sonra üzeri gümüşi beyaz renkli skuamlarla kaplanır (3). Çevreye doğru genişledikçe birleşiş daha geniş plaklar oluşabilir. Klasik predileksiyon alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, göbek çevresi ve sakral bölgedir. Mukozal tutulum çok nadir olup bildirilenler de tartışmalıdır (3,5). Hastalarda subjektif olarak kaşıntı ve yanma gibi yakınmalar bulunabileceği gibi lezyonlarda terleme de kaybolmuştur (3). Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı psoriasis etkilenen vücut yüzey alanına göre hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırmıştır. Buna göre tutulum %2'den az ise hafif, %2-10 ise orta, %10'dan fazla ise ciddi olarak değerlendirilmektedir (22).

Psoriasis, lezyonların morfolojisi, yerleşiş yerleri veya konfigürasyonlarına göre farklı klinik tiplere ayrılır:

Morfolojik zelliklerine göre:

- 1- Psoriasis vulgaris (kronik plak tip psoriasis)
- 2- Guttat psoriasis
- 3- Püstüler psoriasis
- 4- Eritrodermik psoriasis
- 5- Foliküler psoriasis
- 6- Seboreik psoriasis (sebopsoriasis)
- 7- Rupoid psoriasis

Yerleşiş yerlerine göre:

- 1- Saçlı deri psoriasis
- 2- Palmopantar psoriasis
- 3- İnvrs psoriasis
- 4- Tırnak psoriasis
- 5- Psoriatik artrit

- 6- Genital ve perianal psoriasis
- 7- Napkin psoriasis

Konfigürasyonlarına göre:

- 1- Anüler psoriasis
- 2- Numuler psoriasis
- 3- Girat psoriasis
- 4- Coğrafik psoriasis (5).

2.1.4.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psoriasis)

Hastalığın en sık görülen (%81) klinik tipidir. Tipik olarak yuvarlak ya da oval, nadiren polisiklik, anüler veya lineer lezyonların da eşlik ettiği gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerine yerleşen gümüş rengine skuamlar ile örtülü eritemli plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla uniform ve simetrik olarak diz, dirsek, sakral bölge ve kalçalarda görülür. Saçlı deri, tırnaklar, intertriginöz bölgeler ve genital bölge de tutulabilir (23). Hastalık süresince sadece birkaç adet plak bulunabileceği gibi yüzlerce lezyon bulunan dönemlere de rastlanır (24).

2.1.4.2. Guttat Psoriasis

Özellikle çocuklarda sık görülen, genellikle streptokoksik faringeal bir enfeksiyon sonrasında ortaya çıkan, akut başlangıçlı çok sayıda küçük, yağmur damlası benzeri, kırmızı-pembe renkli, üzerinde kepeklenme de olan papüler lezyonlarla karakterize tablodur. Faringeal streptokok taşıyıcılığı nedeniyle rekürrensler beklenen bir durumdur. Yıllar içerisinde tamamen iyileşebileceği de bilinmektedir (5).

2.1.4.3. Foliküler Psoriasis

Genellikle gövdede kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükte lezyonlarla karakterize olup bazen liken planusu andırabilir (5).

2.1.4.4. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis) (Saçlı Deri Psoriasis)

Saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapular bölge gibi seboreik alanlardaki lezyonları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Özellikle çocukluk çağında saçlı deri tutulumu sıktır. Genellikle eritemli zeminde sarı-yağlı skuamlı plaklar iyi sınırlıdır ve saçlı deri çizgisini aşmadığı kabul edilir veya komşu deride 1-2 cm kadar yayılım gösterebilir. Genellikle skuamlar saç çıkışını engellemez ancak telogen alopesi tarzında saç dökülmeleri de görülebilmektedir (5).

2.1.4.5. Palmoplantar Psoriasis

El içi ve ayak tabanında simetrik, keskin sınırlı, eritemli, üzeri skuamlı plaklarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder (5). Eritem her zaman gözlenmeyip çoğunlukla skuam hakim durumdadır (3,5). Psoriasisın püstüler formu dışındaki avuç içi ve ayak tabanı yerleşimli lezyonlarını tanımlamak için 'psoriasis invetere' terimi de kullanılır (24).

2.1.4.6. İnvers Psoriasis (İntertriginöz Psoriasis) (Fleksural Psoriasis)

Lezyonların özellikle aksilla, kasıklar, meme altları, göbek, parmak araları ve diğer vücut kıvrımlarında yerleştiği tablodur (5,24). Psoriasis vulgaris seyrinde bu bölgeler tutulabileceği gibi az sayıda olguda sadece bu bölgelerde lezyon olabilir (24). Genellikle obez hastalarda görülür. Diğer formlardan farklı olarak tutulum alanlarında sürtünme ve nemden dolayı skuam gözlenmeyip canlı bir eritem şeklinde izlenir (3,23). Bu plaklar infiltratdır ve genellikle kaşıntılıdır, bazen fissürler gelişebilir (5).

2.1.4.7. Genital Psoriasis

Erkeklerde özellikle glans peniste izlenir (5,24). Lezyonlar iyi sınırlı, canlı kırmızı renkli ancak skuamsız plaklar şeklindedir. Kaşıntı diğer bölgelere göre daha fazladır. Diğer vücut alanlarında lezyon bulunmadığında tanı güçtür (24). Kadınlarda nadiren vulvar bölgede lezyonlar olabilmektedir (5).

2.1.4.8. Napkin Psoriasis

Genellikle bebeklerde arabezi bölgesindeki lezyonları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Tedaviye iyi yanıt alınır ancak yetişkin hayatta psoriasis açısından risk taşır (5).

2.1.4.9. Anüler Psoriasis

Psoriasis vulgaris seyrinde bazı psoriasis plakları merkezden iyileşme gösterir ve periferde deriden kabarık anüler lezyonlar oluşabilir. Bu görünüm topikal tedavi sırasında da ortaya çıkabilir (24).

2.1.4.10. Rupoid Psoriasis

Psoriasis vulgariste özellikle eski plaklar üzerinde kalın, koni biçiminde skuam birikmesi istiridye kabuğuna benzer bir görünüm oluşturur. Bu tarz lezyonlar rupoid psoriasis veya psoriasis ostracea olarak adlandırılır. Bu lezyonlar prognostik açıdan özel bir önem taşımaz (24).

2.1.4.11. Püstüler Psoriasis

Psoriasisin eritemli zeminde steril püstüllerle seyreden ve sık görülmeyen bir formudur. İki klinik tipi vardır (25):

- 1- Jeneralize püstüler psoriasis (JPP)
 - a) JPP'in akut formu (von zumbusch)
 - b) Gebeliğin JPP'i (impetigo herpetiformis)
 - c) Anüler püstüler psoriasis
 - d) İnfantil ve juvenil püstüler psoriasis
 - e) JPP'in lokalize formu
- 2- Lokalize püstüler psoriasis
 - a) Palmoplantar püstüler psoriasis (Barber tipi)
 - b) Akrodermatitis continua (Hallopeau) (akropüstüloz, püstüler akrodermatit)

2.1.4.11.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP)

JPP'in akut formu eritemli zeminde jeneralize püstüller, ateş, sistemik belirtiler ve periodik ataklarla seyreden ağır bir formdur (3,26,27). Ani olarak başlar ve tüm vücudu kaplayabilen parlak eritemli zeminde nonfoliküler yerleşimli 2-3 mm çaplarında steril püstüller görülür (25). Lezyonların çıkmasıyla birlikte 40 dereceye varan ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon artışı, hipokalsemi, hipoalbuminemi gelişir. Püstüller fleksural bölgelerde daha fazla lokalize olarak cerahat gölcükleri oluşturabilirler (3). Yüz sıklıkla tutulmaz. Yüzeyel yerleşimli püstüller kısa sürede açılarak erode alanlar, ince skuam veya kurutlar bırakır. Günlük veya haftalık periodlar halinde alevlenmeler görülebilir. Coğrafi dil görünümü izlenebilir. Hastalarda poliartralji, sekonder enfeksiyonlar, genel toksisite tablosu, hipotermi veya anhidroz sonucu hipertermi ve ölümle sonuçlanabilen tablolar izlenebilir (25). Bu dönem geçirilirse hastalık birden düzelebilir veya eritrodermik ya da plak tipe dönüşebilir (25,26).

İnfanil ve juvenil püstüler psoriasis nadir görülen bir tablodur. Genellikle iyi seyirli olup sistemik semptomlar görülmez. Olguların 1/3'ü seboreik dermatit veya napkin dermatit zemininden gelişmektedir (25,26).

İmpetigo herpetiformis, sıklıkla gebeliğin son 3 ayında ortaya çıkan ancak ilk 3 ayda ve lohusalık döneminde de görülebilen genel durum bozukluğu, halsizlik, iştahsızlık, ateş, titreme, bulantı, kusma gibi sistemik belirtilerin eşlik edebildiği nadir bir tablodur. Hastalık genital, inguinal ve diğer fleksural bölgelerden eritemli plaklar ve kenarlarında püstüller şeklinde başlar ve lezyonlar çevreye doğru genişlerken merkezdekiler açılarak krutlanır veya impetiginize bir görünüm alır. Lezyonlar kötü kokuludur, özellikle fleksural alanlarda vejetasyon gösterebilirler. Mukozal tutulum da izlenir (25).

Anüler püstüler psoriasis daha çok çocuklarda görülür. Akut formdan ziyade subakut ve kronik formlar için karakteristiktir. Keskin sınırlı eritem şeklinde başlayıp eritema anulare sentrifuguma benzer şekilde çevreye doğru yayılır. Aktif olarak ilerleyen kenar üzerinde püstüller oluşur. Püstüller kuruyarak skuam bırakır.

JPP'in lokalize formu herhangi bir nedenle klasik psoriasis plaklarında püstül gelişimiyle karakterize bir tablodur (26).

2.1.4.11.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmopantar püstüler psoriasis 20-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülüp önceden normal olan deri üzerinde birkaç saat içinde ortaya çıkan 2-4 mm çaplı, genellikle simetrik yerleşimli, steril püstüllerle karakterizedir. Kaşıntı ve yanma lezyonlara eşlik edebilir. Tırnak tutulumu sık değildir ancak görülebilir (25).

Akrodermatitis continua parmak uçlarından başlayıp yavaş yavaş proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik bir hastalıktır. Minör travmalar hastalığın başlamasını tetikleyebilir. İlk püstüller parlak eritem bırakarak gerilerken aynı bölgede yeni püstül çıkışları izlenir. Tırnak yatağı ve matriks yerleşiminde tırnak plağı kaybı veya onikodistrofi gelişebilir (3,25). Yaşlı hastalarda uzun süreli lezyonlar ile von zumbusch tipi JPP tablosuna dönüşüm olabilir (25).

2.1.4.12. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasis eritroderminin en sık nedenlerinden biri olup doğrudan bu şekilde başlayabilir, püstüler formdan dönüşebilir veya tedavi komplikasyonu olarak gelişebilir. Vücudun %80'inden fazlasında görülen eritem ve skuam ile birlikte ateş, genel durum bozukluğu, sıvı-elektrolit dengesizliği, anemi, hipoalbuminemi gibi sistemik semptomlar tabloya eşlik edebilir. Arada sağlam deri adacıkları bulunabilir. Total tırnak distrofisi, dermatopatik lenfadenopati sık görülür. Hasta atağı atlatırsa psoriasis vulgarise dönebilir veya nadiren tamamen iyileşebilir fakat nüksler sıktır (3,24).

2.1.4.13. Psoriatik Artrit

Psoriasis seyrinde gelişen sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. HLA B27 ile ilişkili spondiloartropatiler grubunda sınıflandırılır. Psoriasisli hastaların yaklaşık

%5-8'inde artrit geliştiği bildirilmiştir (3). Hastaların %75'inde önce deri lezyonları başlar, %15'inde eş zamanlıdır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Psoriatik artrit beş farklı klinik formu tanımlanmıştır. Bunlar asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mütlanstır. En sık asimetrik oligoartrit tablosu izlenir. Distal interfalangial eklem tutulumu ise psoriasis için oldukça özel bir tablodur ve %80-100 oranında tırnaklarda psoriatik değişikliklerle birlikte. Çocukluk çağında ise kronik artritlerin %10 kadarını juvenil psoriatik artrit oluşturur. Bu vakaların yaklaşık yarısında eklem tutulumu deri lezyonlarından önce gelişir. Genellikle mono-oligoartrit şeklindedir ve prognozu iyi olmakla birlikte erişkin dönemde de devam edebilir (28).

2.1.4.14. Tırnak Psoriasis

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir (29,30). Hastaların yaşam boyu izlenmeleri halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir (30,31). Genellikle birkaç tırnak etkilenmekle birlikte bazen tek bir tırnak veya tüm tırnaklar etkilenabilir (29). El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir (31). Proksimal tırnak kıvrımı psoriasisinde eritem ve skuam ile birlikte tipik bir kronik paronişi görünümü izlenir. Tırnak matriks tutulumu tırnak plağında çukurluklardan (yüksük tırnak) gevrek ufalanan tırnağa kadar değişen yüzey bozukluklarına yol açar. Tırnak plağı yüzeyinde transvers çizgilenmeler (Beau çizgileri), longitudinal oluklar, lökonişi izlenebilir. Eritrodermik psoriasis sonrasında Beau çizgileri sıklıkla görülür. Tırnak yatağı tutulumu kırmızımsı yağlı lekeler (Salmon Patch) ve splinter hemorajilere neden olur. Hiponışyum tutulumu subungual hiperkeratoz ve onikolize neden olur. Kırmızı yağlı lekeler psoriatik tırnak tanısında oldukça değerlidir (29). El tırnak psoriasisinde sıklık sırasına göre yüksük tırnak, diskolorasyon, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler ve tırnak yatağı anomalileri izlenirken (30) ayak tırnak psoriasisinde genellikle subungual hiperkeratoz ve tırnak plağında diffüz sarı-kahverengi diskolorasyon birlikte bulunur (29).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Psoriasis tanısında kullanılan rutin bir laboratuvar yöntemi yoktur (3,27). Yaygın lezyonlu hastalarda epitel proliferasyonunun hızlanması sonucu nükleik asit parçalanmasının artışına bağlı olarak hiperürisemi (3) ve hafif anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve jeneralize püstüler psoriasisde negatif azot dengesi gözlenebilir. Sedimentasyon hızında ve C reaktif protein düzeylerinde artış görülebilir (23,27,32).

2.1.6. Tanı

Psoriasis tanısı detaylı bir sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Ailede psoriasis öyküsünün olması, zaman zaman alevlenmelerle giden sürekli bir seyir izlemesi, geçirilmiş bir enfeksiyon veya stres sonrasında ortaya çıkması veya artması anamnezde psoriasis lehine olan bulgulardır. Tanı açısından ilk aşamada klinik özellikler ikinci aşamada dermatopatolojik inceleme yer alır (23).

Köbner fenomeni (izomorfik fenomen): İlk olarak Heinrich Köbner tarafından 1877 yılında tanımlanmış olan izomorfik fenomen travma sonrasında hastaların sağlam deri alanlarında psoriatik lezyonların ortaya çıkmasıdır. Olguların %38-76'sında pozitif olup travma ile lezyon çıkışı arasında geçen süre 3 gün ile 2 yıl arasında değişmekle birlikte genel olarak 10-20 gündür. Bir travma alanında köbner fenomeni pozitif ise tüm travma alanlarında pozitifdir. Buna hep ya da hiç kuralı denir (23).

Ters köbner fenomeni: Travma sonrasında lezyonların iyileşmesi ters köbner fenomeni olarak tanımlanmıştır (3,27). Köbner negatif psoriasisli hastalarda gözlenmektedir (23).

Mum lekesi fenomeni (signe de tache de bouge): Psoriasise özgü bir fenomendir. Şüphe edilen eritemli-skuamlı plağın üzeri künt bir cisim ile kazındığında skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu durum parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (23).

Son zar fenomeni (last cuticle phenomenon): Lezyon üzerinde skuamlar kaldırıldıktan sonra kazınmaya devam edildiğinde lezyondan nemli, yapışık bir

tabaka kaldırılır. Bu tabaka epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur (23,27).

Auspitz belirtisi (sign de Auspitz): Lezyon kazınmaya devam edildiğinde önce eritemli bir zemin ve ardından küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bunun nedeni papillamatoz gösteren dermal papilla tepelerindeki dilate kapillerlere, incelmış suprapapiller epidermis nedeniyle kolayca ulaşılmasıdır (33).

Woronoff halkası: İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanmış olup (23) iyileşen psoriasis plaklarının çevresinde milimetrelerle ölçülebilen eritemsiz hipopigmente bir zon olarak ifade edilir (3,23).

2.1.7. Tedavi

Psoriasisite hiçbir tedavi kür sağlayamadığı için tedavinin ana hedefi (34) hastalıkta erken ve hızlı kontrol sağlamak, hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek, tedavi yan etkilerinden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir (35). Hastalar hastalıklarının kronik doğası ve tamamen etkili bir tedavinin bulunmadığı konusunda bilgilendirilmelidir (34). İlaç, enfeksiyon, psikolojik stres, travma gibi tetikleyici faktörlerin saptanması ve koruyucu önlemler alınması, deri kuruluğunun önlenmesi ilk aşamada önemlidir (3). Kaşıntıdan yakınan psoriasisli hastalarda nemlendiriciler kullanılarak deri kuruluğunun önlenmesi kaşıntının azalmasında etkili olur. Hastaya düzenli egzersiz yapması, alkol ve sigara kullanmaması, sağlıklı beslenmesi (hayvansal protein tüketiminin azaltılması) önerilmelidir (22). Tedavi seçimi yapılırken hastanın fiziksel, psikolojik ve ekonomik durumu göz önüne alınmalı, tedavinin kar-zarar durumu iyi değerlendirilmelidir (34). Ayrıca hastalığın tipi, şiddeti, yaygınlığı, kronikliği tedavi seçimini etkileyen faktörlerdendir (3). Tedavide yan etkileri azaltmak, etkinliği artırmak için monoterapi, kombine tedavi, dönüşümlü tedavi, aşamalı tedavi şeklinde çeşitli yöntemler kullanılır (22). Eritrodermi, JPP, psoriatik artrit gibi şiddetli tablolar haricinde tedavide ilk önce topikal ajanlar tercih edilmelidir. Tekli tedavilerin yetersiz ve yan etkilerin fazla olması durumunda kombinasyon seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. İdame

tedavileri ve dönüşümlü tedavi şemaları hastadan hastaya değişen ihtiyaç durumuna göre uygulanmalıdır (34).

Psoriasis tedavisinde yer alan topikal ajanlar:

- 1) Kortikosteroidler
- 2) Antralin (ditanol, sinyolin, mikanol)
- 3) Katran
- 4) Vitamin D analogları (kalsipotriol, kalsitriol, takalsitol)
- 5) Tazaroten
- 6) Keratolitikler (salisilik asit)
- 7) Nemlendiriciler (34,36).
- 8) Ingram rejimi (UVB+katran+antralin)
- 9) Goekerman rejimi (UVB+katran) (3)
- 10) Topikal immunsupresif ajanlar (5-florourasil, metotreksat, mekloremin, tiotepa, siklosporin, pimekrolimus, takrolimus) (37).
- 11) Propiltiourasil (36).

Psoriasis tedavisinde yer alan sistemik ajanlar:

- 1) Geleneksel tedaviler
 - a) Metotreksat
 - b) Retinoidler (asitretin, etretinat, beksaroten) (35,36).
 - c) Siklosporin
- 2) İkincil ajanlar
 - a) Hidroksiüre
 - b) 6-tiyoguanin
 - c) Fumarik asit esterleri
 - d) Sülfosalazin
 - e) Mikofenolat mofetil (35).
- 3) Fototerapi
 - a) Psoralen+UVA
 - b) Dar bant UVB
 - c) Klimaterapi
 - d) Excimer lazer
 - e) Fotodinamik tedavi (38).

- 4) Biyolojik ajanlar
 - a) Alefasept
 - b) Efalizumab
 - c) Etanercept
 - d) İnfliksimab
 - e) Adalimumab (39)
- 5) Diğer ajanlar
 - a) Kolşisin
 - b) Dapson
 - c) Kalsitriol
 - d) Propiltiourasil
 - e) Azatiopirin
 - f) Karbamazepin
 - g) Oral antibiyotikler (35).
 - h) Kortikosteroidler
 - i) Leflunamid
 - i) Altın bileşikleri (28).
 - J) Takrolimus (22).

2.1.8. Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar

Birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriasisle eşlik edebilmektedir. Bunlardan bazılarının patogenetik mekanizmaları psoriasisle ortak olup bazılarının ise rastlantısal olarak psoriasisle eşlik ettiği düşünülmektedir. Psoriatik 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 eritematozus, dermatomiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik rapor edilmiştir. Vitiligo ile çok sayıda birliktelik bildirilmiştir. Ayrıca atopik dermatit, liken planus, alopesi areata, morfea, Hailey Hailey hastalığı, myastenia gravis, sarkoidoz, gut, Kawasaki hastalığı, Turner sendromu, Down sendromu gibi birçok hastalıkla birliktelik yayınlanmıştır. HIV enfeksiyonu ve psoriasis birlikteliği rapor edilen

olguların bir kısmı daha önceden psoriatik lezyonlara sahipken bir kısmında lezyonlar enfeksiyon sonrasında ortaya çıkmıştır. Göz tutulumuna ilişkin çalışmalarda üveit, katarakt, blefarokonjunktivit, nonspesifik korneal opasitelerin kontrol grubuna göre daha sık rastlanan patolojiler olduğu rapor edilmiştir (40). Psoriasisli hastaların kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından riskli grupta oldukları çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Psoriasisteki kronik enflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonun psoriasisli hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (41).

2.2. Psoriasis ve Kalp Hastalıkları

Psoriasis artık diğer enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi sistemik enflamatuvar bir hastalık olarak ele alınmalıdır. Diğer immün hastalıklarda (SLE, RA...vb) kalp hastalıkları açısından artmış risk bilinmektedir. Benzer şekilde psoriasis hastaları da kalp hastalıkları açısından artmış bir risk taşıyabilirler (42).

Hastalığın immünpatogenez ve genetiği hakkındaki son veriler; psoriasisin yalnızca cildi tutan tek organ hastalığı olmadığını, sistemik enflamatuvar bir hastalık olduğuna dikkati çekmektedir. Yeni veriler ateroskleroz için de enflamatuvar bir temeli desteklemektedir (43,44) ve bu durum, SLE ve RA gibi sistemik enflamatuvar hastalıklarda aterosklerotik kalp hastalığı riskini araştırma açısından uyarıcı olmuştur (42). Bu çalışmaların çoğu; SLE ve RA hastalarında bu hastalığı taşımayan bireylerle kıyaslandığında, aterosklerotik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği riskinin arttığını göstermektedir (45-47). Benzer artmış kalp hastalığı riski psoriasisli hastalarda da söz konusudur ve bu durum, bu hasta popülasyonunda açıklanamayan mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olarak gözükmemektedir (42).

Psoriasisde artan kardiyovasküler hastalık riski birçok gözlemsel çalışmada gösterilmiştir (48, 49-55). Mcdonald ve Calibresi'nin yapmış olduğu klinik tabanlı bir araştırmada arteriyel ve venöz vasküler hastalıklar (MI, SVO, tromboflebit ve pulmoner emboli) psoriasisli hastalarda, diğer cilt hastalığı olan kontrol grubu ile kıyaslandığında 2,2 kat yüksek saptanmıştır. Hastalık süresi risk üzerine etkili gözükmemektedir. Fakat cilt tutulumunun yaygınlığı, daha yaşlı olan

popülasyonda hafifçe daha yüksek risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (49). Lindegard, psoriasisli hastaların hospitalizasyon oranlarını çalışmış ve psoriasisli kadınlarda akciğer kanseri, diyabet, obezite, myokard enfarktüsü ve astım ile ilişkili güçlü bulgular rapor etmiştir (50). Avrupa'dan gönderilen kohort verileri de psoriasisli hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında obezite, diyabet, kalp yetmezliği ve hipertansiyonun 2 kat daha sık görüldüğünü belirtmektedir (52). Kardiyovasküler risk, ilk tanı alma yaşı ve tekrarlayan hastane yatışları gibi psoriasisin ciddiyeti ile ilişkili gözükmemektedir (54).

Son yapılan çalışmalar ilk yapılan gözlemleri destekler niteliktedir. En önemli gözlem, 130.476 hastanın ele alındığı büyük retrospektif bir kohort çalışmadan elde edilmiştir. Myokard enfarktüsü riski sistemik tedavi gerektiren orta ve ciddi psoriasis vakalarında artmış olarak tespit edilmiştir. Daha ciddi cilt tutulumu olan daha genç hastalarda risk özellikle daha yüksek bulunmuş ve ilave olarak bu bulgular; myokard enfarktüsüne dair major risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra da devam etmiştir (55).

Epidemiyolojik çalışmalarla tutarlı olarak, Almanya'da yapılan koroner arter kalsifikasyonunun prevalansı ve ciddiyeti ile ilgili görüntüleme çalışmasında psoriasisli bireylerde, bu hastalığı olmayanlar ile kıyaslandığında koroner arterlerde kalsifikasyonun belirgin olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (56).

Sonuç olarak birçok gözlemsel çalışma; psoriasisli bireylerde, normal bireylerle kıyaslandığında daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski olduğunu destekler niteliktedir. Risk, ciddi psoriasisli olan hastalarda en yüksek gibi gözükmemektedir (42).

2.2.1. Psoriasisde Artmış Kardiyovasküler Riskin Potansiyel Mekanizmaları

Psoriasisli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin sebebi büyük oranda bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olabileceği düşünülmektedir. İlk olarak psoriasis ve kardiyovasküler hastalıklar eş risk faktörlerini paylaşıyor olabilir. (sigara içme, alkol kullanımı gibi). İkinci olarak psoriasisli bireylerde obezite ve düşük fiziksel aktivite gibi kardiyovasküler hastalığa dair olan risk faktörlerinin prevalansı, non psoriatik bireylere göre daha yüksektir. Üçüncüsü psoriasis

tedavisinde kullanılan ilaçlar artmış risk ile ilişkili olabilir (42). Gerçekten metotreksat kullanımı, bir kardiyovasküler risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ile ilişkilidir (57). Siklosporin kullanımı kan basıncı yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (58). Ek olarak acitretin ve siklosporin kullanımı lipit metabolizmasında anormallikler ile ilişkilidir (59). Dördüncü olarak enflamatuvar aktivite, biyolojik mekanizmalar arasında risk artışında, medikasyon ve konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak rol oynayabilir. Bu durum diğer sistemik enflamatuvar hastalıklarda gözlemlenen tabloya benzerdir (42).

Son olarak paylaşılan genetik mekanizmalar rol oynayabilir. Diyabet ve psoriasisdeki duyarlı sekanslardaki çakışma gösterilmiştir (60). Eş fonksiyonlu polimorfizm olarak adlandırılan, sitokin genleri veya immün sistemi aktive eden genlerin promotor genleri psoriasis ve kardiyovasküler hastalıkların her ikisine de duyarlılığı arttırıyor olabilir (61). Psoriasisli hastalarda ateroskleroza yol açan moleküler mekanizma oldukça komplekstir. Kardiyovasküler hastalıklardaki konvansiyonel risk faktörleri, medikasyonlar, altta yatan otoimmün disfonksiyon ve genetik yapının sinerjistik etkileşimine bağlı olabilir (42).

2.2.2. Konvansiyonel Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Rolü

Psoriasisli konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin rolü özellikle gündemdedir çünkü psoriasisli hastalarda, non psoriatik bireylere göre sigara-alkol kullanımı, lipit anormallikleri, hipertansiyon prevalansı daha yüksektir (42).

2.2.2.1. Sigara İçimi

Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha yüksek oranda görülmesi, sigaranın psoriasisli bir risk faktörü olabileceğinden ya da psoriatik popülasyonda sigara kullanımının daha sık görülmesinden dolayı olabilir. Sınırlı sayıda kanıt bu iki hipotezi de destekler niteliktedir. Sigara içimi, sigara kullanımının daha yüksek oranda olduğu psoriasisli hastalarda, psoriasisli gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (42).

2.2.2.2. Alkol Kullanımı

Kardiyovasküler hastalıklarda alkol kullanımının potansiyel rolü komplekstir (62). Hafif-orta düzeyde alkol tüketimi kardiyovasküler riskte azalma ile ilişkili olsa da; yoğun alkol alımı ve bağımlılık geniş yelpazede kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (sol ventrikül disfonksiyonu, alkolik KMP, hipertansiyon) (63,64). Psoriasisli hastalarda yoğun alkol kullanımının da prevalansının yüksek olması, kardiyovasküler risk artışının sebeplerinden olabilir (42).

2.2.2.3. Bozulmuş Lipid Profili

Psoriasis, oksidan/antioksidan dengesi ve lipid profilinde olumsuz değişiklikler ile ilişkilidir (65). Psoriasiste lipid anormallikleri, diğer sistemik enflamatuvar hastalıklardakine benzer olarak görülebilsede (66), direkt olarak enflamatuvar aktivite ile mi ilişkili olduğu ya da yaygın kullanılan sistemik psoriasis ilaçlarına mı (acitretin, siklosporin) bağlı olduğu açık değildir (42).

2.2.2.4. Obesite

Obesite; hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı ve glukoz intoleransı gibi metabolik bozuklukların risklerini arttırır. Obesite aynı zamanda kronik bir enflamasyon durumu, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olan CRP ve fibrinojen düzeylerinde düşük düzeyde artış ile ilişkilidir (42). Obesite ve düşük fiziksel aktivite, psoriasisli bireylerde kontrol grubuna göre daha yaygındır ve bu durum artmış kardiyovasküler risk ile belirgin oranda ilişkili olabilir (50,52). Aslında obesite ve psoriatik lezyonların yaygınlığı arasında belirgin bir ilişki rapor edilmiştir (67).

2.2.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyonun psoriasisde daha yaygın olduğu bildirilmiştir (42). Bu durum muhtemel olarak siklosporin gibi alınan tedaviye (58) veya obezite oranındaki artışa bağlıdır (42). Psoriasisli hastalarda gözlemlenen olumsuz diyet paterni bu durumu tetikleyebilir olabilir (68).

2.2.2.6. İnsülin Rezistansı ve Diyabetes Mellitus

Psoriasisli hastalarda diyabet, insülin rezistansı veya her ikisinin yüksek prevalansı uzun süredir bilinmektedir ancak yaygınlığı ve potansiyel mekanizmaları net anlaşılamamıştır (42,50,52). Psoriasisin kendisine bağlı olabileceği gibi, obezite ve kullanılan ilaçlara bağlı da olabilir (42). Ortak genetik altyapı, diyabet ve psoriasis birlikteliğine yol açabilir (69). Son yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi ayarlandıktan sonra bile psoriasisli hastalarda diyabet prevalansı yüksek tespit edilmiştir (70). Bu nedenle insülin rezistansı, diğer kronik enflamatuvar hastalıklardakine benzer olarak, psoriasisli hastalarda kardiyovasküler risk gelişmesinde önemli bir etkidir (42). İlgi çekici olarak, obezite, aterosklerotik dislipidemi, insülin rezistansı ve hipertansiyon gibi çeşitli metabolik sendrom özelliklerinin prevalansı psoriasisli hastalarda yüksektir (71). Bu durum kardiyovasküler riske katkıda bulunan metabolik sendromun, psoriatik bireylerde daha yüksek oranda görülebileceğini düşündürmektedir. Bu özelliklerin psoriasis ile ilişkisi net olmasına rağmen, metabolik ve immün yollar arasındaki etkileşim hakkında ve bunların psoriasisde kardiyovasküler riske nasıl katkı yapabilecekleri konusunda daha az bilgi mevcuttur (42).

2.2.3. Non Konvansiyonel Risk Faktörlerinin Rolü

Yukarıda verilen konvansiyonel risk faktörlerine ek olarak, psoriasisde diğer potansiyel bir risk faktörü bozulmuş homosistein metabolizmasıdır (42). Küçük bir klinik çalışmada, kontrol grubu ile kıyaslandığında psoriasisli bireylerde plazma homosistein düzeyleri belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir (72).

Hiperhomosisteinemi, metotreksat gibi sistemik ilaç tedavisinde yan etki olarak da görülebilir (57).

Özet olarak psoriasisli bireylerde, psoriasis olmayan bireyler ile kıyaslandığında hemen hemen tüm konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının daha yüksek olduğunu görüyoruz. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalar, psoriasisli kardiyovasküler risk gelişiminde rol alan bu faktörler hakkında küçük düzeyde bilgiler sağlamıştır. Psoriasisli kardiyovasküler hastalık riski; bu tespit edilen risk faktörlerinin prevalansının artışı, etkisinin artışı veya psoriasisli bağli immün disfonksiyon nedeniyle olabilir (42).

2.2.4. Psoriasisde Artan Koroner Arter Hastalığı Riskinde Kronik İnflamasyonun Rolü

İnflamasyon; ateroskleroz, unstable koroner sendromlar ve kalp yetmezliği etyolojisi içinde yer almaktadır (44,73). İnflamatuvar immün aktivasyon, kanda proenflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının artışına yol açabilir. Düşük düzeyde enflamasyon, koroner olayla sonlanım ve risk ile kuvvetli ilişkilidir. Psoriasisli hastalarda bu mekanizmaların varlığı ile ilgili bilgi azdır (42).

Ateroskleroz, psoriasisli de içeren diğer immün sistem bağımlı hastalıklarla çok sayıda benzerlikler taşır. Genel hususlar; immünolojik süreçler, sitokin profilleri ve immünolojik hücre tiplerini içerir (42). İnflamatuvar göstergelerin, lokal ve sistemik seviyelerde her iki hastalıkta da arttığı gösterilmiştir (44,74). Tarihsel olarak, her iki hastalıkta da monosit, makrofaj, mast hücreleri, lenfosit konnektif doku hücreleri ve extraselüler matriks rol oynamaktadır (44,75). T hücreleri, makrofajlar ve mast hücrelerinin aktivasyonu birçok sitokin, matriks proteazları ve kollagen yıkan enzimlerin salgılanmasına yol açar ki bu durum psoriatic lezyonların gelişimi ve aterosklerotik plağın destabilizasyonunda önemli bir rol oynar (75).

T-helper 1/T-helper2 dengesi hem psoriasis hem de aterosklerozun patogeneğinde yer alır (76,77). Unstable aterosklerotik plaklar ve psoriatic plakların her ikisinde de sitokinlerin Th-1 paterninde eksprese olduğu aktive T hücrelerinin yüzdesi artmıştır (75,78). Diğer benzerlikler kemokinler (75), adezyon moleküllerinin lokal ve sistemik ekspresyonu (79), endotelinler (80),

neoanjiogenez (81) ve superantijenleri (82) içerir. Platelet aktivasyonu ve ardından gelen platelet-lökosit etkileşimi, enflamatuvar cilt hastalıkları ve aterotrombozun her ikisinin de patogenezinde yaygındır (83). Bununla birlikte psoriasis ve ateroskleroz arasındaki bu histolojik ve moleküler benzerlikler; psoriasiste enflamatuvar sürecin, ateroskleroz gelişimindeki yüksek risk ile ilgili bir potansiyel olabileceğini düşündürdiren kanıtlardır (84).

Sonuç olarak sistemik enflamasyon ve otoimmünitenin prediktörleri, genel popülasyon ve sistemik enflamatuvar hastalıkları olanların her ikisinde de kardiyovasküler hastalıklar için güçlü prediktörler olarak gözükmemektedir. Bu veriler immün bağımlı ve enflamatuvar mekanizmaların psoriasiste önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Psoriasiste aterosklerotik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliğinde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasındaki gelişme; yalnızca bu hastalıkların patogenezinin anlaşılmasındaki gelişme değil, aynı zamanda psoriasiste bu hastalıkların gelişmesini önlemek ve erken dönemde tespit etmeye yönelik kanıtlar sağlamaya yönelik olacaktır. Çünkü genç popülasyonda, temel kardiyovasküler hastalık riski düşükken, psoriasisle ilişkili kardiyovasküler hastalık riski yüksektir. Erken yaşta başlayan (ortalama 30-35 yaş) ve kronikleşmeye eğilimli psoriasis hastaları, hayatları boyunca giderek artan bir kardiyovasküler hastalık riskine maruz kalır. Bu zaman diliminde genç bir psoriasis hastası, kardiyovasküler morbiditelerin erken tedavisi ve tanı girişimlerinden daha fazla yarar görecektir bir potansiyel konumundadır.

2.3. Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerde intima ve altında lipid birikimi ve enflamasyonla seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (85). Aterosklerotik hastalıklar halen ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde birinci sıradaki ölüm sebebi olarak yer almaktadır.

Aterosklerozun en önemli klinik sonuçları koroner kalp hastalığı (myokard enfarktüsü ve angina), periferik arter hastalığı ve serebral iskemi (inme veya

geçici iskemik atak) dir. Bu üç klinik durum, benzer patofizyoloji nedeniyle değişik kombinasyonlarda bir arada bulunabilir. Semptomatik periferik arter hastalığı olan hastaların %10'unda, internal karotid arterde %70'den fazla daralma olduğu ve bu hastalarda yıllık inme veya geçici iskemik atak oranının %3-5 olduğu görülmüştür (86,87). Aort anevrizması (>25 mm) olan hastaların %10-17'sinde, internal karotid arterde %50'den fazla daralma ve %3-5 oranında geçici iskemik atak veya inme görülmektedir (88). Bunun yanı sıra, koroner bypass cerrahisi için ameliyat edilen hastaların %40'ının, internal karotid arterinde %50'nin üzerinde daralma saptanmıştır.

İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Koruyucu kardiyolojinin en önemli hedeflerinden biri ateroskleroz progresyonu ve plak rüptürünü engellemektir. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra, plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (89,90). Aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve plak rüptürü ile sonlanmasının altında yatan temel mekanizmalar günümüzde aydınlatılmıştır. Sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri endotel yapısını bozarak enflamatuvar bir yanıt başlatırlar.

2.3.1. Aterosklerozla İlişkili Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Endotel disfonksiyonuna yol açarak; endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, lipoproteinlere karşı damar geçirgenliğinde artma, endotelden adhezyon ve kemoatraktanların salınımını arttırarak ateroskleroz sürecine katkıda bulunur (91).

Hiperlipidemi: Kanda artmış total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, azalmış HDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz için risk faktörleridir (92).

Diyabetes Mellitus (DM): Lipid metabolizmasındaki bozukluğa, insülin bağımlı vasküler büyüme faktörlerinin ve prokoagülan maddelerin düzeyindeki artışa, antikoagülan maddelerin düzeyindeki azalmaya ve glikozillenmiş son ürünlerin vasküler yatakta birikmesine bağlı ortaya çıkan enflamasyonlar sonucunda DM, ateroskleroz oluşumunun hızlı bir şekilde ilerlemesine neden olur. Bu etkiler sonucunda diyabetes mellitus tek başına koroner arter hastalığına (KAH) eşdeğer sayılmaktadır (93).

Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmanın, tüm çalışmalarda risk faktörü olarak belirtildiği görülmektedir (94).

Sigara: Endotel fonksiyonlarını bozar ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. Kan fibrinojen konsantrasyonunu, trombosit agregasyonunu, kan viskozitesini arttırarak vasküler yatakta koagülasyon artışına yol açar (95).

Cinsiyet: Menapoz öncesi dönemde kadınlara göre erkeklerde, aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığı belirgin olarak daha yüksektir. Menapoz sonrası dönemde ise bu fark ortadan kalkar (94).

Aile hikayesi: Ailesinde erken yaşta KAH olanlarda KAH'a yakalanma riski yaklaşık olarak 12 kat daha fazladır.

Lipoprotein (a): KAH gelişimi ve yayınlığı için önemli bir risk faktörüdür. Arter duvarının intima tabakasının altına kolaylıkla geçer ve kolay okside olduğu için ateroskleroz oluşumuna neden olur (96). Lp (a)'nın aterosklerotik etkisi özellikle yüksek LDL kolesterol değerlerinde belirgindir (94).

Hiperhomosisteinemi: Yüksek homosistein düzeyleri; endotel hasarı, düz kas proliferasyonu ve trombosit agregasyonunda artış ve fibrinolizisde azalma yaparak ateroskleroza yol açar (97). Plazma homosistein düzeylerinin 15 mikromol/lit üzerinde olması KAH için risk faktörüdür (98).

Fibrinojen: Yüksek serum fibrinojen düzeyi hasarlanmış damar yüzeyinde fibrin birikimini artırır ve ateroskleroz oluşumu için gerekli koagülasyon sürecini hızlandırır (99).

Düşük HDL düzeyi: HDL kolesterolün ateroskleroz için negatif etkisi vardır. HDL kolesterolün kadınlar için 50 mg/dl, erkekler için 40 mg/dl'nin altında olması KAH için risk faktörüdür (94).

Hs CRP: Karaciğerde üretilen CRP, birçok primer koruma çalışmasında gelecekteki kardiyovasküler olay riskini belirlemede başarılı bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, CRP nin bizzat kendisinin aterojenik olduğu savunulmaktadır (100).

2.3.2. Erken Aterosklerotik Lezyonda İnflamasyonun Rolü

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proenflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar; sigara, kolesterol, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel enflamatuvar bir yanıt başlatarak, vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar.

Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir (101). Normalde parlak kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel, risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine ekspoz olan endotel hücrelerinden; adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar (102). Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adhezyon moleküllerini arttırdığı gözlemlenmiştir (103). VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye ‘diapedez’ diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi (G-IP-10, MIG gibi) ile subendotelyal bölgede birikir. Son zamanlarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla biriktiği gösterilmiştir. Damarda oluşan yangı nedeni ile eksprese olan bu proteinler, erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır.

Bir yandan endotelde enflamatuvar yanıt sürerken, öte yandan sistemik subklinik bir enflamasyon da süregelmektedir. Okside LDL gibi proenflamatuvar risk faktörleri, primer proenflamatuvar sitokin adı verilen interlökin-1 ve TNF- α ’yı aktive ederler (104). Bu primer proenflamatuvar sitokinler, interlökin-6’yı aktive ederek karaciğerden CRP, SAA gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Aterosklerotik sürece bağlı olarak arttığı bilinen ve enflamasyonun bir

göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein (a) (101,105,106). Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP olarak adlandırılan yüksek duyarlılık CRP'dir.

2.3.3. Aterosklerozun İlerlemesinde İnflamasyonun Rolü

Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki enflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuvar yanıtı bizzat arttırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir. Hemodinamik stres de adhezyon molekül birikimini arttırıp olaya katkıda bulunur. Subendotelyal bölgede biriken monositler, makrofaj hücrelerine dönüşerek çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese etmeye başlarlar. Böylece lipoproteinleri yutarlar. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipit biriktirirken öte yandan enflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını arttırır. M-CSF aynı zamanda immün sistemi de uyarır. CD40 ligand isimli proenflamatuvar sitokin de progresyona katkıda bulunan enflamatuvar mediatörlerdendir. T lenfositleri de intimada birikip proenflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. T hücrelerinin bir ilginç görevi de makrofajları aktive ederek kollajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı giderek büyür. Okside LDL ve heat shock protein, toll-like reseptörleri uyarak enflamasyonu arttırır.

2.3.4. Aterosklerozda Tedavi ve Korunma

Aterosklerozdan korunma stratejileri, önceleri primer ve sekonder korunma şeklinde iki ayrı kategoride incelenmiştir. Günümüzde ise, henüz klinik olarak semptom veren kardiyovasküler hastalık olmayan kişilerde bile belirgin aterosklerotik damar hastalığı olabileceği bilindiğinden, yaklaşım ve hedefler kişinin riskine göre belirlenmektedir. Gerek ABD, gerek Avrupa Kardiyoloji Dernekleri, gerekse de ülkemizde uygulanan koroner kalp hastalığından korunma

kılavuzunda, önce kişinin riski belirlenmekte, ardından da riske göre korunma stratejileri çizilmektedir.

Aterosklerotik damar hastalığından korunma kılavuzlarının hepsinde yer alan en önemli kavram bilinen risk faktörlerinin modifikasyonudur. Son on yıl içinde aterosklerotik damar hastalığına yol açtığı gösterilen risk faktörlerinin sayısı giderek artmış, konvansiyonel risk faktörlerinin yanı sıra bir çok yeni risk faktörü de tanımlanmıştır. Hatta klasik risk faktörlerinin aterosklerotik damar hastalığı vakalarının sadece yarısından sorumlu olduğu, diğerlerinin ise yeni risk faktörlerine bağlı olduğu şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır. Ancak 2003 de yayımlanan iki büyük çalışma, konvansiyonel risk faktörlerinin tartışılmaz önemini bir kez daha göz önüne sermiştir (107,108). Çok yönlü risk faktör modifikasyonunun kardiyak mortaliteyi azalttığına yönelik çok sayıda çalışma vardır (109). Örneğin SCRIP çalışmasında diyet, yaşam tarzı modifikasyonu, egzersiz ve farmakolojik tedavi ile kardiyak olaylarda %50'ye varan azalma sağlanmıştır. Yine RİSKYÜK çalışmasında çok yönlü risk faktör modifikasyonu ile hesaplanan riskte %38 azalma sağlanmıştır (110). Çoğu kişide birden fazla risk faktörü olduğundan; genelde amaçlanan, kişinin global riskini hesaplayıp buna yönelik girişimde bulunmaktır. Birçok farklı yaklaşımın aterosklerotik damar hastalığından korunmada farklı derecelerde yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşımlar aşağıda tartışılmıştır.

2.3.4.1. Yaşam Biçimi Değişiklikleri

Ateroskleroza korunmada yaşam tarzı modifikasyonunun önemi giderek artmaktadır. Bunun nedeni yaşam biçimi değişikliği ile kardiyovasküler olayların önlenmesinin yanı sıra, belki bundan da önemli olan, kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişmesinin de önlenebileceği görüşünün ortaya çıkmasıdır. Örneğin diyabetes mellitus gelişmesinin yaşam tarzı modifikasyonu ile geciktirilebileceği gösterilmiştir. Yine metabolik sendrom gibi önemli bir risk faktörü ile savaşta yaşam biçimi değişikliği büyük önem taşımaktadır.

Diyet: Beslenme özelliklerinin aterosklerotik damar hastalığının gelişimi üzerine önemli etkilerinin olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Koroner arter hastalığı üzerine olumlu etki yapan diyetin doymuş yağdan fakir; lif, antioksidan,

bitki sterolleri, tekli doymamış yağ ve balıktan zengin diyet olması gerektiği gösterilmiştir. Doymuş yağlardan palmitik ve myristik asitlerin ve katı margarinlerde bulunan trans doymamış yağların LDL kolesterolü ve Lp(a)'yı arttırıp, HDL kolesterolü düşürdüğü gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri içeren diyetler ise platelet agregasyonu azaltıp vazodilatasyon yapar. Buradan da görüldüğü gibi diyetin tek etkisi serum lipidleri üzerine değildir. Kan basıncı, obezite, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve trombotik sistem üzerine de etkileri saptanmıştır. Diyet; koroner olayları azaltmada etkinliği kanıtlanmış, yan etkisi olmayan ve ekonomik bir tedavi yöntemi olduğundan aterosklerozdan korunma amacıyla mutlaka önerilmesi gereken bir tedavi yöntemidir.

Obesitenin kontrolü: Şişmanlığın kendisi bağımsız bir risk faktörü olmaktan çok; hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyona zemin hazırlayan bir faktör olarak görülmelidir. Şişmanlığa bağlı risk yalnızca şişmanlığın derecesi ile değil, yağın vücuttaki dağılımı ile de bağlantılıdır. Yağın karın bölgesinde toplanması ile karakterize visseral şişmanlık, koroner arter hastalığı riski açısından çok daha önemlidir. Obesitenin giderilmesi diğer bir çok risk faktörünü olumlu yönde etkileyeceğinden, tek başına giderilmesinin koroner olayları azaltıcı etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Sigara ile savaş: En önemli önlenabilir risk faktörlerinden biri olan sigara, ülkemizdeki yaygın kullanımı nedeniyle özel bir önem taşımaktadır. TEKHARF çalışmasına göre Türk erkeklerinin %60'ı, kadınlarının %20'si sigara kullanmaktadır (111). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma sigara içenlerde ölümcül koroner olayların %70 arttığını göstermiştir. Ayrıca non fatal koroner olaylar da sigara kullananlarda 2-4 kat daha fazla görülür. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler risk, yaşlı hastalarda bile hızla düşmeye başlar. Bir yılın sonunda %50 kadar azalan risk, 10 yıl kadar bir süre geçmesiyle koroner olay açısından giderek kaybolur (112).

Fizik aktivitenin arttırılması: Fizik aktivite azlığının kardiyovasküler olay riskinde iki kat artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, fizik aktivite ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir tersine ilişki saptanmıştır. Koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde ikincil koruma amaçlı egzersiz girişimi uygulanan 22 çalışma vardır. Bunlar tek başına

mortalitede belirleyecek güçte olmasa da, toplamlarından elde edilen sonuç koroner mortalitede egzersiz ile %23 azalma sağlandığı şeklindedir. Kardiyovasküler riski azaltmak amacıyla önerilen minimum egzersiz, haftanın en az dört günü 30 dakika ve üzerinde olmalı ve aerobik özellikte olmalıdır.

2.3.4.2. Farmakolojik Yöntemler

Kolesterol düşürücü tedavi: Lipid Research Clinics-CPPT ve Helsinki çalışmalarından çıkan sonuç, total kolesterol düzeylerinde sağlanacak %1'lik düşüşün koroner olayları %2 oranında azaltacağı şeklindedir (113,114). Anjiyografik regresyon çalışmalarında, total ve LDL kolesterolü düşürmenin lezyon progresyonunu azalttığı, hatta bazen regresyonu sağladığı tespit edilmiştir (115). Koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde statin kullanarak kolesterol düşürmenin etkisini irdeleyen 4S, CARE ve LIPID çalışmalarının tümünde kolesterol düşürücü tedavi alan grupta; koroner olaylar, revaskülarizasyon girişimleri ve total mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır (116). Ardından yapılan ve koroner arter hastalığı henüz gelişmemiş kişilerde statinler ile kolesterol düşürmenin etkisini araştıran WOSCOPS, AFCAPS-TEX ve CAPS çalışmalarında da koroner olaylar ve mortalitede azalma gösterilmiştir (117). Post-CABG çalışması ile sağlamlaşan bir kavram ise agresif kolesterol düşürücü tedavi uygulanarak LDL kolesterolün 100 mg/dl'nin altına indirilmesi ile ateroskleroz ilerlemesinde azalma, yeni lezyon gelişimi ve revaskülarizasyonda azalma sağlamanın mümkün olduğudur (118).

Hipertansiyon tedavisi: Gerek sistolik gerekse de diyastolik kan basıncı ile koroner olay gelişme riski arasında önemli bir ilişki olduğu, günümüze dek yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. MRFIT çalışması; özellikle sistolik hipertansiyonun inme, koroner olay ve mortalite için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar, antihipertansif tedavi ile inme riskinde %35-40, myokard enfarktüsünde %20-25, kalp yetersizliği gelişme riskinde %50 azalma sağlamanın mümkün olduğunu göstermektedir (119).

HDL'nin yükseltilmesi: Düşük HDL kolesterol (<35 mg/dl) değerlerinin önemli ve bağımsız bir koroner risk faktörü olduğu bilinmektedir. VA-HIT çalışmasında, LDL kolesterolü normal olup düşük HDL kolesterol değerlerine

sahip hastalarda fibrik asitle HDL yükseltildiğinde, beş yılın sonunda koroner olaylarda %22 azalma olduğu görülmüştür (120).

Trigliserid düşürülmesi: Hipertrigliserideminin kardiyovasküler bir risk faktörü olduğu prospektif bir çok çalışmanın metaanalizinde gösterilmiştir. Tek başına trigliserid düşürmenin koroner olaylara etkisi ile ilgili veri çok azdır. Ancak gerek birincil koruma çalışması (Helsinki çalışması), gerek ikincil korunma çalışmasında (Stocholm çalışması) tedavi ile koroner olaylarda azalma en çok trigliserid yüksekliği ile birlikte LDL/HDL oranı yüksek olan alt grupta görülmüştür. Buna ek olarak anjiyografik regresyon çalışmalarında; progresyon ve regresyonun önemli belirleyicilerinin, trigliserid ve küçük yoğunluklu LDL düzeyleri olduğu bulunmuştur. Bu ipuçları trigliserid düşürmenin aterosklerotik olayları azaltacak olası bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Lipoprotein(a) düşürülmesi: Genetik olarak belirlenen lipoprotein (a) yüksekliğinin erken myokard enfarktüsü ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak, lipoprotein (a) düzeylerinin tedavi ile düşürülmesinin ateroskleroz riskini ne denli azalttığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Östrojen replasman tedavisi, niasin, neomisin tedavisi ile lipoprotein (a) düzeylerini azaltmak mümkündür. Dolayısıyla tek başına lipoprotein (a) düşürmenin etkisi bilinmemektedir.

Hiperhomosisteinemi tedavisi: Plazma homosistein düzeylerinin 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olmasının aterosklerotik damar hastalığı gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Yapılan büyük meta-analizlerde plazma homosistein düzeylerinin 5 $\mu\text{mol/L}$ artmasının kardiyovasküler riski %20-30 arttırdığı gösterilmiştir. Swiss Heart çalışmasında folik asit, B12 ve piridoksin verilerek homosistein düzeylerinin düşürülmesinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (121).

Asetilsalisilikasit (ASA): ASA, kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan temel ilaçlardandır. Kardiyovasküler hastalıklardan birincil korunmada ASA'nın etkileri dikkate alındığında; yüksek risk taşıyan kişilerde ASA'nın birincil korunma amacıyla kullanılmasının, aterotrombotik olayların gelişimi üzerine olumlu etkileri sağlayacağı öne sürülmüştür (122). Başka bir deyişle risk ne kadar yüksek ise ASA birincil korunmada o kadar etkili olmaktadır. ASA ile birincil

korunmada hemorajik komplikasyonlar, özellikle hemorajik inme en korkulan komplikasyondur. Bu nedenle yarar ve risk oranı her kişide ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

2.3.4.3. İnflamasyonu Hedefleyen Tedaviler

Risk faktörlerini hedefleyen tedavi yöntemleri yanı sıra direkt enflamasyonu hedefleyen tedavilerle ilgili çalışmalar vardır (123). Özellikle lipit düşürücü tedavilerin önemli anti-enflamatuvar etkileri vardır. Statinlerin güçlü lipit düşürücü etkileri yanı sıra pleiotropik etkileri arasında antienflamatuvar etkinin de olduğu bilinmektedir. Statinler, hayvan modellerinde adhezyon molekülü ve enflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltırlar. Bunun yanı sıra endotel fonksiyonunu düzeltir, oksidatif stresi azaltır, platelet agregasyonunu azaltır, immün aktivasyona bağlı T hücre antijen reseptörlerinin kümelenmesini önler ve genel olarak hassas plakları stabilize ederler. Romatoid artritli hastalarda statinlerin anti-enflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ise statinlerin LDL düzeyinden bağımsız olarak CRP değerlerini düşürdükleri gösterilmiştir. En yeni veri olarak da JUPITER çalışmasında, LDL yüksekliği olmayan ancak CRP değerleri yüksek olan bireylerde statin verildiğinde kardiyovasküler olayların anlamlı bir şekilde azalması, enflamasyonu yatıştırmanın ne kadar önemli olduğunu gösteren bir kanıttır (124).

Asetil salisilik asitin trombosit agregasyonunu azaltması yanı sıra anti-enflamatuvar etkisinin de önemli olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (125). Örneğin Physicians Health Study'de en yüksek CRP diliminde olan hasta grubunda aspirinle koroner olaylarda azalma en fazladır. Aslında en güçlü anti-enflamatuvar ajan steroiddir. Ancak steroidlerle yapılan çalışmalar aterosklerozda yarar sağlanmadığını göstermiştir. Bir çalışmada akut koroner sendromlarda steroid kullanımı denenmiş ve yarar gösterilememiştir (126).

Son yıllarda daha çok hayvan deneyi aşamasında olan bir tedavi yöntemi de sitokinlerin bloke edilmesine yönelik tedavilerdir. Yeni tanımlanan CD40 yolunun enflamasyon, adhezyon moleküllerinde artma ve trombozda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Bu yolun monoklonal antikörlerle bloke edilmesi ile hayvan deneylerinde aterosklerotik lezyon gelişiminde azalma sağlamak mümkün

olmuştur. Sitokinlerin bloke edilmesine yönelik bir diğer tedavi yöntemi ise poliklonal IgG enjeksiyonudur. Poliklonal IgG enjeksiyonları ile fagositik hücrelerde reseptör blokajı yapmak, antikör sentezini ve sitokin yapımını inhibe etmek mümkündür. Eğer klamidy enfeksiyonu varsa buna yönelik bir tedavi de sağlanmış olur. Farelerde yapılan çalışmalarda intravenöz IgG enjeksiyonu yapıldığında birkaç alanda yağlı çizgi gelişimini engellemek ve aterom plağının alanını küçültmek mümkün olmuştur. Sitokin blokajına yönelik en yeni tedavi yöntemi ise interlökin 10 enjeksiyonu ile aterom plağını küçültmeye yönelik tedavilerdir ki bunlar da henüz hayvan deneyi aşamasındadır. Sonuç olarak enflamasyon aterosklerozun her aşamasında mevcut olan ve baskılanması gereken temel bir mekanizmadır. Günümüzde yaşam tarzı düzenlenmesi, statinler ve bazı tedavilerin anti-enflamatuvar etkileri kanıtlanmıştır. Yeni anti-enflamatuvar tedavi arayışları ise sürmektedir.

2.4. Nabız Dalga Hızı

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 (127). 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 (128).

2.4.1. Basınç-Çap Histerezis Eğrileri

Son zamanlarda nabız dalga hızından veya zamanlı basınç analizlerinden elde edilen arter esnekliği değerlendirmesini, basınç bağımlılığından kaynaklanan sınırlamadan kurtarmak ve viskoelastik arter özelliklerinin daha iyi değerlendirilmesini sağlamak amacıyla yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu

yöntem tonometre ya da ultrasonografi ile yüzeysel bir arterdeki ani basınç ve çap dalga formlarının noninvaziv kaydına ve gerçek duvar kalınlığının ölçülmesine dayanmaktadır. Santral aortanın, arter ağacının total esnekliğine katkısı en fazla olmasına rağmen bu çalışmaların çoğu karotis, brakiyal, radyal ve femoral arterlerle yapılmıştır (129,130).

2.4.2. Arter Çapı Dalga Formu

Arter içinde gerilme basıncında oluşan bir değişim arter çapında eşit bir değişime yol açar (131). Basınç ve çap arasındaki bu ilişki curvilinear özelliktedir. Bunun yanı sıra bu tip özellikler arterin yapısına göre, arterden artere değişmektedir. Gerilme basıncının benzer modifikasyonu büyük arterlerde küçük arterlerden daha fazladır. Çaptaki dalgalanmanın amplitüdü sıklıkla çok küçüktür ve değerlendirilmesi oldukça zordur. Eko-tracing özelliği olan bir araç, doppler sinyalleri kullanarak damar duvarının yer değiştirmelerini belirler. Anlık arter çap dalga formu her üç milisaniyede, uzak ve yakın duvar arasındaki yer değiştirmeler olarak belirtilir (132). Arter dalga formunu ölçen alternatif bir yöntem, bilgisayara aktarılmış bir seri B-Mode görüntülerden elde edilen, yakın ve uzak duvar hareketleri arasındaki farkın hesaplanması yöntemidir (133).

2.4.3. 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 amplitüdları, 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 (132).

2.4.4. Arter Nabız Dalgası

Arter nabızı kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır ve kalp hızı ile aynı sıklıkta oluşur. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım, basınç ve arter ağacı boyunca pulsasyonlara sebep olur. Bu pulsasyonların çoğu “nabız” olarak düşünülür, fakat sıklıkla klinisyenler nabızı sadece büyük arterlerde palpe edilebilen arter basıncı olarak algılarlar (134,135).

Nabız basıncı; kateter ile girişimsel olarak dolaysız ya da basınç transdüseriyle girişimsel olmayan dolaylı yöntemle kaydedilebilir. Basınç kaydı için sfigmografi, eksternal volüm kapsülü, pletismografi, piezoelektrik transdüser, tonometre gibi yöntemler kullanılmaktadır. Yukarıda belirtildiği şekilde bunların özel avantajları ve dezavantajları vardır. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontür açısından değişiklikler olmaktadır. Girişimsel olmayan basınç transdüserinin avantajı nabız dalgasını farklı arter bölgelerinde kaydedebilmesidir. Arter ve arteriyol sistemlerinin özellikleri ve ventrikül kontraksiyonlarına bağımlı olan arter pulsasyonunun anlaşılması ile arter hemodinamiklerinin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup nabız basıncının iki ya da üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıktığı anlaşılmıştır; birincisi kalpten perifere taşınan dalga, ikincisi periferden gelen dalganın yansıması, üçüncüsü ise kalbe yansıyan dalgadır (134,135).

Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arter sertliğine bağlıdır. Oysa yansıyan dalga arter sertliğinin yanı sıra dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç erişkinlerde arterler esnek özelliktedir; bu nedenle dalganın taşınma hızı nisbeten düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Daha yaşlı bireylerde arterler daha az esnektir ve nabız dalgasının hızı yüksektir, yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aort sertliğinin ve nabız dalga hızının artışıyla bağlantılıdır. Böylece sistemik arterlerde basınç ve akım

dalgasının amplitüd ve kontürü arter hemodinamiklerinin, sertliğinin ve dalga yansımasının temelinde açıklanabilir (136).

Arterdeki basınç ve akım arasındaki bu ilişki vasküler impedans olarak ifade edilebilir. İmpedans, ölçüm noktasının ötesindeki arter ağacının özellikleri tarafından belirlenir. Basınç ve akım dalgası kıyaslandığında kalpten periferik doğru gidildikçe ortalama basıncın hafif düştüğü, basınç değişikliklerinin arttığı ve akım pulsasyonlarının azaldığı görülmüştür (137).

2.4.5. Farklı Arterlerde Yaş ile Nabız Dalgası Basıncındaki Değişiklikler

Kalpten periferik doğru gidildikçe, nabız basıncının amplitüd ve kontüründe değişiklikler görülür. Ortalama kan basıncı hafif azalırken sistolik kan basıncındaki artış ve diastolik kan basıncındaki azalmadan dolayı nabız basıncı artar. Periferik arterlerde sistolik basınçtaki bu artış, sistol sırasında geri dönen ve daha erken gelen bir yansıyan dalga olduğu anlamına gelmektedir. Çünkü periferik yansıma bölgelerine olan uzaklık kısalmıştır. Aortada kanın ejeksiyonu aort duvarını genişletir ve bir basınç dalgası oluşturur. Genç erişkinlerde bu nabız bir yuvarlak tepe ve çentik sonrası ikinci bir dalga şeklinde ortaya çıkar. Bu çentik aort kapağının kapanmasının işaretidir. İkinci dalga ise özellikle vücudun daha aşağı kısımlarından periferik yansıma ile ilişkilidir. Alt ekstremitelerde aortaya göre nabız basıncı giderek artar, zirve sistolik basınç artar ve sekonder bir dalga ortaya çıkar. Sistolik basınçtaki bu artış başlangıç dalgası ile yansıyan dalganın birleşmesine bağlanmaktadır. Alt ekstremitelerde sekonder diastolik dalga üst ekstremitelerden alt ekstremitelere yansıyan dalgalarla kaynaklanmaktadır. Üst ekstremitelerde zirve sistolik basınç aortadan daha büyüktür. Normal olarak nabız bir erken sistolik zirve ve dikrotik çentik öncesi geç sistolik omuzdan oluşur. Erken sistolik zirve başlangıçtaki basınç implusundan kaynaklanmaktadır; geç sistolik omuz ve erken diastolik dalga alt ekstremiteden kaynaklanan yansıyan dalgalarla oluşur. Basınç dalgasının amplitüd ve kontüründeki değişikliklerin mekanizması “basınç transfer fonksiyonunun” incelenmesi 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 belirgin olup merkezi basınçta bir artışa sebep olur (134-136).

2.4.6. Nabız Dalga Hızını Etkileyen Faktörler

Nabız dalga hızı primer olarak arterin elastikiyeti ya da rijiditesinin ortak etkinliğine bağlı iletilmektedir. Ancak diğer bazı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlerden bazıları kalp-damar sistemi fizyolojisi ile ilişkilidir.

2.4.6.1. Yaş ve Ateroskleroz

Yaş ve ateroskleroz, arter ağacını santral ve elastik arterler üzerinde daha belirgin olmak üzere değişik derecelerde etkiler. Bu yüzyılın başlarından beri özellikle aortada, yaşla ortaya çıkan değişiklikler açıkça bilinmektedir. Yaş ilerledikçe aortanın genişliği artmakta, esneyebilirliği azalmaktadır. Yaş ile aortanın elastik dokusu giderek azalmakta ve yerini kollajen dokuya bırakmaktadır; bu arada elastik liflerin yapısı da değişmektedir. Her iki cinsiyette de yaş ile aorta nabzının dalga hız (karotis-femoral ya da gövde nabız dalga hızı) düzeyleri artmaktadır. Nabız dalga hızını değerlendirmek için basınç dalgalarını ya da kan akım hızını temel alan girişimsel olmayan tekniklerin kullanıldığı daha yeni çalışmalarda, ilerleyen yaşın aortik ya da karotis-femoral nabız dalga hızını arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmaların çoğunda yaşın aortik nabız dalga hızı üzerindeki etkileri multiple regresyon analizi ya da diğer metodolojik yöntemlerle incelenmiş, yaş ile etkilenebilen nabız dalga hızının diğer belirleyicileri (kan basıncı, kalp hızı gibi) de incelenmeye alınmıştır (138,139).

Periferik nabız dalga hızı üst ekstremité (karotis-femoral, brakial-radiyal) ya da alt ekstremitéde (femoral-tibial) ölçülebilir. Kardiyovasküler fizyopatolojinin anlaşılmasıyla yaşın, nabız dalga hızı üzerindeki etkisinin sadece aortada değil periferik arterlerde de analiz edilmesinin önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Radiyal nabız dalga hızının sürekli olarak aortik nabız dalga hızından

yüksek oluşu, orta boylu arterlerde büyük arterlerden daha hızlı nabız dalga geçiş zamanı olduğunu göstermektedir (138,139).

Sadece yaştan arter sertliği üzerindeki etkisini analiz etmek için aterosklerozun düşük prevalanslı olduğu bilinen popülasyonlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla Avolio ve arkadaşları (138) Çin popülasyonunda 3 farklı arterde (aorta, kol ve bacak arterleri) nabız dalga hızı değerlerini ölçmüşler ve merkezi nabız dalga hızı değerlerini periferik nabız dalga hızı değerlerinden genellikle daha düşük bulmuşlardır.

2.4.6.2. Kan Basıncı

İki komponenti vardır:

- Ortalama arter basıncının oluşturduğu sabit komponent (ortalama basınç),
- Ortalama basınç etrafında dalgalanma gösteren pulsatil komponent.

Ortalama basınç küçük arterler tarafından oluşturulan dirençle ilgili iken pulsatil basınç arter sertliği (rijidite) ve duvar gerilimi gibi büyük arter değişikliklerine bağlıdır. Arterler bir yandan basıncı iletirken, bir yandan da frenleyici işlev görür. Basınç ileti işlevi doğrudan kan basıncı ile ilişkili olup kan atım hacmi ve damar direncine bağlıdır. Frenleyici işlev ise pulsatil akım ve pulsatil basınç ile karakterizedir ve aralıklı ventrikül ejeksiyonlarına bağlı olan basınç dalgalanmalarını azaltır. Sistolik ejeksiyon sırasında basınç ile aorta ve onun dalları önemli miktarda kan volümü ile yüklenir; diyastolde ise yüklenen basınç enerjisi kanın ileri itilmesini sağlar. Bu “Windkessel fonksiyonu”, oluşan aralıklı sununun daha düzgün akıma dönüşmesine katkıda bulunur. Bu nedenle nabız basıncı esas olarak her atımda fırlatılan kan volümü (atım hacmi) ve aorta ile büyük damarların esnekliğine bağlı olarak oluşmaktadır. Daha az ölçüde olmak üzere kan ejeksiyon hızının da 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 (140).

2.4.6.3. Diğer Faktörler

Cinsiyet, kalp hızı, tuz alımı, kan akımı, antropometrik faktörler (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 (139). 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 (140).

2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan postmortem çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı tesbit edilmiştir. Bu nedenle ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığı (KİMK), plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları erken ateroskleroz tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (141). İntima media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (142). Daha sonra cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK ölçümleri ile benzer olduğu gösterilmiştir (143). 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümlerinde karotis arterlerin yüzeyel yerleşimleri, büyüklükleri, sınırlı hareket imkanları ayrıca yöntem olarak ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir olması nedeniyle KİMK kullanılmaya başlanmıştır (144).

Arterler en içte intima, ortada media ve en dışta adventisia olmak üzere üç tabakadan oluşur. İntima tek sıra endotel hücrelerinden oluşur. Bu tabaka aterosklerozun başladığı yerdir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollojen lifleri içerirken adventisiya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollojen ve elastik lifler içermektedir. İMK; intima-media kompleksini, yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (145).

İMK ultrason ile görüntülenirken intima ve media birbirinden ayırt edilemez. İMK'nın artışı intima ve / veya media tabakasının kalınlaşması

sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz sorumludur. Medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumludur. Bu nedenle İMK artışı hem endotel disfonkiyonu hem de erken dönem aterosklerozun ortak göstergesidir (146).

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (miyokart enfarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (147). Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi progresyonun önlenmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler İMK'nın artması ve arterlerde vazodilatör fonksiyonların bozulmasıdır (148).

Dokular arasında oluşan akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine olanak sağlaması İMK ölçümünün ana prensibini oluşturur. Doğru bir ölçüm yapılabilmesi için ultrason ışınlarının ölçüm yapılacak yüzeye dik olması gerekir (149). İMK ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve kalp ritminden etkilenmez. İMK diyastolde lümen çapı dar, İMK en geniş olduğu anda ölçülür (150).

İMK'nın ölçümleri sırasında yakın ve uzak duvarda 2 adet paralel çizgi oluşur. Uzak kenarda bu iki çizginin içten içe olan uzaklığı, yakın kenarda ise dıştan dışa olan uzaklığı İMK'nın değerini verir. Fakat yakın kenar ölçüm yönteminde adventisiyanın oluşturduğu hiperekojenite hatalı ölçümlere sebep olabileceği için, çalışmalarda daha doğru sonuç veren uzak kenar ölçüm yöntemi kullanılır (149).

İMK'nın ölçümü için 2 temel yaklaşım vardır. Bunlardan ilki, ekstrakranial karotis arter bölgelerinin (ortak karotis arterler, bifurkasyon, internal karotis arter) yakın ve uzak kenar İMK maksimum değerlerinin saptanıp, en az üç değer ortalamalarının alınarak kesin İMK değeri olarak belirlenmesi yöntemidir. İkinci yöntem ise, İMK ölçümünün ortak karotis arterin distal bölümünde uzak kenar yöntemiyle yapılmasıdır. Arterin 1 cm'lik uzunluğu boyunca 100 farklı segmentin ölçümü bilgisayar destekli ortamda değerlendirilir ve ortalaması alınıp İMK değeri olarak belirlenir (151). Bu yöntemler arasında kolay uygulanabilirliği ve

tekrar edilebilirliği nedeniyle ortak karotis arter uzak kenar kalınlığının bilgisayar destekli ölçümü en sık kullanılan yöntemdir.

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0,25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yıllık 0,01-0,02 mm artış gösterir. Dolayısıyla yaşla artar (152). Her yaşa yönelik belli bir İMK değeri bulunmamakla birlikte gençlerde 0,75 mm üzeri anormaldir. Bazı çalışmalarda ise anormal tanımı için o popülasyonda tespit edilen ortalama değerin 1 veya 2 standart sapma üzerinde olması gerekliliği belirtilmiştir (153).

Çoğu çalışmada ise 1-1.5 mm arası KİMK'da artış, 1.5 mm'nin üzeri veya lümenin %50'sini daraltan lezyon ise darlık olarak isimlendirilir (154).

45 yaş üstü hastalarda KİMK'nın risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesinin risk sınıflamasında etkili olduğu konusunda görüş birliği olup, son yıllarda erken aterosklerozun teşhisinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmektedir (155).

Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, yaş, sigara, artmış vücut kitle indeksi, hiperlipidemi, homosisteinemi...) ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (152,153,156,157).

Yaş, LDL, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun KİMK artışı ve ateroskleroz progresyonunu öngördüğu gösterilmiştir (158).

ARIC (Aterosclerosis Risk in Communities) çalışmasında KİMK ile yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara ve LDL kolesterol arasında ilişki bulunmuştur (159).

Günümüzde Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından kardiyovasküler riski belirlemede kullanılan birçok non-invaziv metoddan sadece KİMK ölçümünün, 45 yaş üstü asemptomatik kişilerde risk saptamasında kullanılabileceği bildirilmiştir (155).

Sonuçta İMK erken aterosklerozu saptamada, yüksek iskemik riskli hastaları belirlemede, KAH'ın erken tesbitinde, sınırda lipid seviyeleri olan hastalarda ilaç başlanması ve tedaviye yanıt takibinde kullanılabilir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışma; Ekim 2008-Kasım 2009 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran klinik ve histopatolojik olarak Psoriasis tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapıldı. Kanıtlanmış ateroskleroza olan, daha önceden hipertansiyon, diyabetes mellitus ve psoriasis dışı ek sistemik hastalığı mevcut hastalar ile atriyal fibrilasyonlu 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 81 adet kronik plak tipi psoriasis hastası ile Dermatoloji polikliniği'ne başvuran bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, sağlıklı 79 birey alındı.

Hastaların, hastalık süresi ve almış oldukları ilaç tedavileri sorgulandı, psoriasis 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, en az sekiz saatlik gece boyu açlığını takiben periferik venöz kan örnekleri alınarak; açlık kan şekeri, kan lipid düzeyleri, kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreler çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundaki her bireyin karotis intima media kalınlığı ile nabız dalga hızı hesaplandı.

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 uygulanarak PASI skoru tespit edildi.

$$\text{PASI} = 0,1(E_B + \dot{I}_B + K_B) \text{başın tutulum yüzdesi} + 0,3(E_G + \dot{I}_G + K_G) \text{gövdenin tutulum yüzdesi} + 0,2(E_{\dot{U}} + \dot{I}_{\dot{U}} + K_{\dot{U}}) \text{üst ekstremitenin tutulum yüzdesi} + 0,4(E_A + \dot{I}_A + K_A) \text{alt ekstremitenin tutulum yüzdesi (k177)}.$$

3.3. Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Ölçüm için SpygmoCor (Artcor, Sydney, Avustralya) cihazı kullanıldı. Tüm hastalar sigara ve kahve içmeksizin hafif bir kahvaltı sonrası, uygun oda ısısında ($24C^0$), sessiz, gözü yormayacak şekilde ışıklandırılmış odada çalışmaya alındı. İşlem öncesi hastaların kan basınçları ölçüldü. Hastalar muayene masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Femoral arter nabzının palpe edildiği nokta ile karotis nabzının en distalde palpe edildiği noktanın sternal çentiğe olan uzaklığı ölçülerek sisteme kaydedildi. Ardışık olarak bu noktalara cihazın aplanasyon tonometrisi cilt üzerinden uygulandı. Amplitüdü ve biçimi en uygun dalga formu oluştuktan sonra kayıt alındı. Eş zamanlı olarak yine cihaza bağlı olan elektrokardiyografi (EKG) kaydedicisi ile hastaların EKG'leri kaydedildi. EKG ile proksimal nabız arasındaki zaman EKG ile distal nabız arasındaki zamandan çıkarılarak nabız transit zamanı yani nabız dalga hızı, SphygmoCor cihazı tarafından otomatik olarak analiz edilerek hesaplandı.

3.4. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü

Hastaların karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümleri hastaların hangi gruba ait olduğunu ve nabız dalga hızı (NDH) değeri bilinmeksizin yapıldı. Hastalar karanlık bir odaya alınarak muayene masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Hem sağ hem de sol common karotis arterler Toshiba Povervision 7500 (Toshiba AG) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probu ile görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm distalinden yaklaşık 1 cm'lik bir segment belirlenip video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından İMK ölçüm programı olan M'ATH[®] standart versiyon 2.0.1.0 (Metris AG, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin

maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her iki ana karotis arter ölçümü için uygulandı daha sonra bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri “SPSS 16.0 for Windows” ve “Med Calc 10.4.0” programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normallik analizi Kolmogorov Smirnow testi analiz edildi. İki grubun karşılaştırılmasında varsayımlara bakılarak sürekli değişkenler için Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasındaki korelasyon varsayımlara göre Pearson ya da Spearmann korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 81 hastanın 42'si (%51) kadın, 39'u (%49) erkekti. Kontrol grubunun 36'sı (%45) kadın, 43'ü (%55) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 22-45 arasında değişiyor idi ve hastaların yaş ortalaması $38,4 \pm 6,5$ saptandı. Kontrol grubundaki olguların yaşları 23-45 arasında ve ortalaması $38,2 \pm 6,4$ saptandı. Her iki grup arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel 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, ALT ve lipid parametreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 144 ± 112 ay tespit edilirken, PASI skoru ortalaması ise $8,4 \pm 8,0$ saptandı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından her iki grup arasında farklılık yoktu. Çizelge 4.1'de psoriasis ve kontrol grubunun demografik verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri.

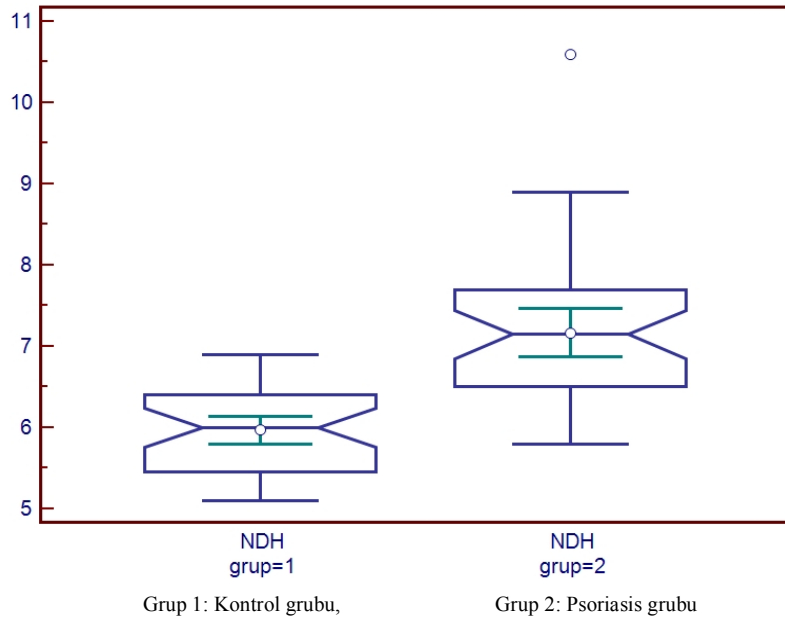
Özellik	Psoriasis ort ± ss (n= 81)	Kontrol grubu ort ± ss (n=79)	P değeri
Yaş (yıl)	38,4±6,5	38,25 ± 6,4	0,97
VKi	23,74±1,94	23,75 ± 1,56	0,76
Kreatinin	0,78 ± 0,12	0,79 ± 0,14	0,76
ALT	17,5 ± 7,8	19,8 ± 7,6	0,07
Total kolesterol	178,2 ± 20,6	170,1 ± 21,8	0,10
LDL	107,5 ± 21,4	99 ± 20,3	0,06
HDL	52,2 ± 12	49,5 ± 10,6	0,41
Trigliserid	109,4 ± 48,5	117,2 ± 50	0,53
Sistolik kan basıncı	117,6 ± 10	116,9 ± 10	0,80
Diastolik kan basıncı	74± 7,6	71,2 ± 7,2	0,16
Hemoglobin	12,7± 1,2	13,9 ± 1,3	0,001
Lökosit	7742 ± 1803	6635 ± 1640	0,01
Açlık kan şekeri	88,3 ± 8,1	84,8 ± 8,4	0,62

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında; nabız dalga hızı, sağ karotis intima media maksimum ve ortalama kalınlığı ile sol karotis intima media maksimum ve ortalama kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Çizelge 4.2’de Nabız dalga hızı ve karotis intima media kalınlığı ölçüm değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.2. Psoriasis ve kontrol grubunun NDH ve karotis İMK ölçüm değerleri.

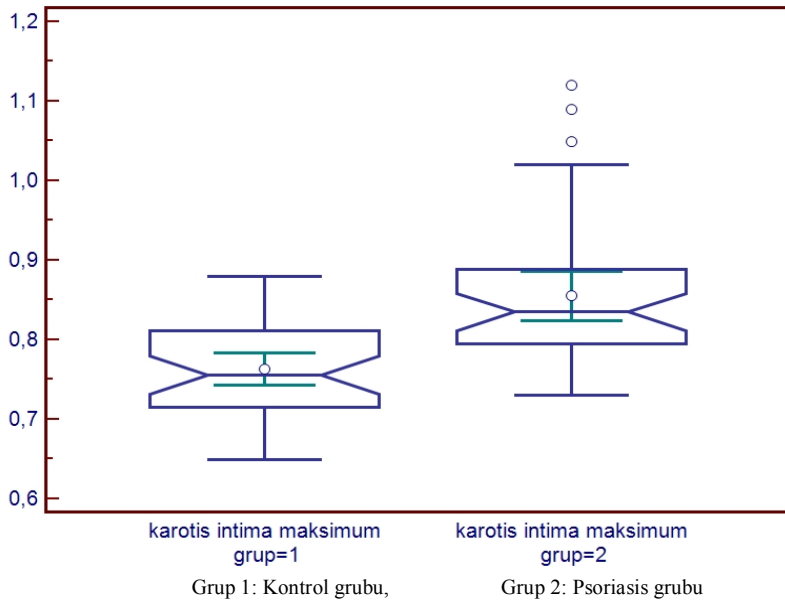
Değişken	Psoriasis Ort $\pm$ ss	Kontrol Ort $\pm$ ss	Fark (%95 GA)	P değeri
NDH (m/sn)	7,16 $\pm$ 0,9	5,97 $\pm$ 0,5	1,19 (0,860 -1,535)	<0,0001
Sağ Maks-KİMK (mm)	0,85 $\pm$ 0,09	0,76 $\pm$ 0,06	0,09 (0,055 - 0,128)	<0,0001
Sol Maks-KİMK (mm)	0,86 $\pm$ 0,12	0,76 $\pm$ 0,06	0,10 (0,062 - 0,150)	<0,0001
Sağ Ort-KİMK (mm)	0,73 $\pm$ 0,08	0,65 $\pm$ 0,06	0,07 (0,042 - 0,108)	<0,0001
Sol Ort-KİMK (mm)	0,73 $\pm$ 0,11	0,65 $\pm$ 0,05	0,08 (0,045 - 0,125)	<0,0001

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında nabız dalga hızı değerleri ortalaması açısından anlamlı fark bulundu (ort: 7,1 $\pm$ 0,9 vs ort: 5,97 $\pm$ 0,5 sırasıyla; p<0.0001). Şekil 4.1’de psoriasis ve kontrol grubu arasındaki NDH değerleri karşılaştırılması gösterilmiştir.



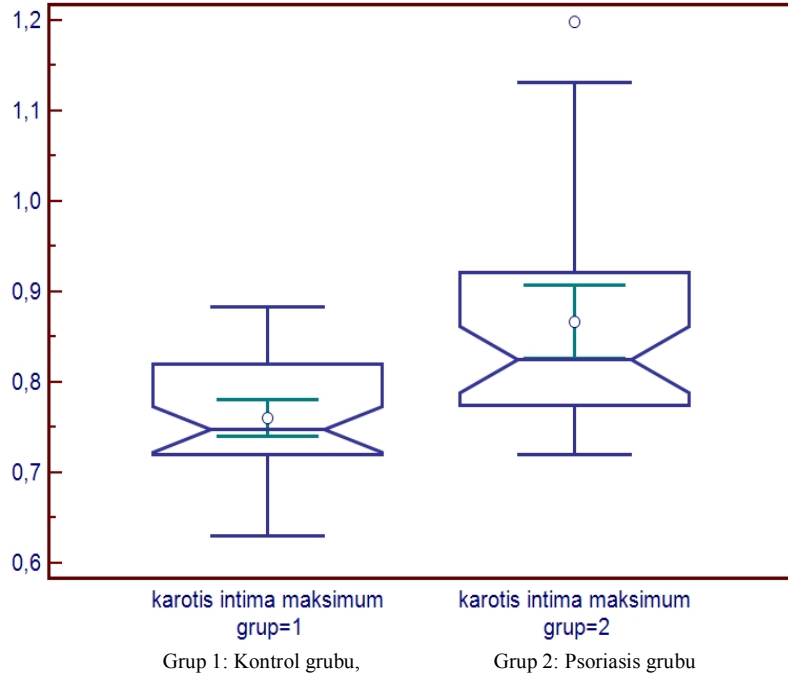
Şekil 4.1. Nabız dalga hızı karşılaştırması.

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında sağ maksimum KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (Ort: $0,85 \pm 0,09$ vs ort: $0,76 \pm 0,06$, sırasıyla; $p < 0.0001$). Sağ maksimum KİMK değerleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



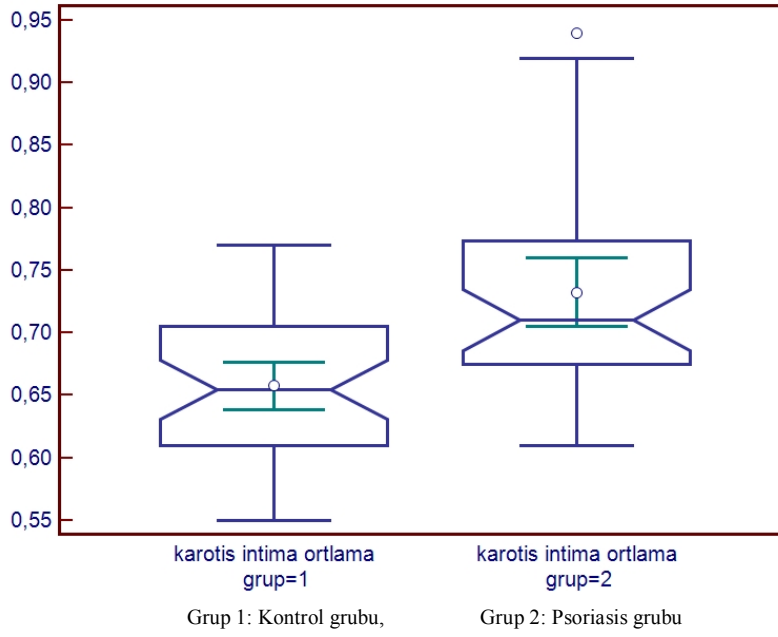
Şekil 4.2. Sağ maksimum KİMK karşılaştırılması.

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında sol maksimum KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (ort: $0,86 \pm 0,12$ vs ort: $0,76 \pm 0,06$, sırasıyla; $p < 0.0001$). Sol maksimum KİMK değerleri Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



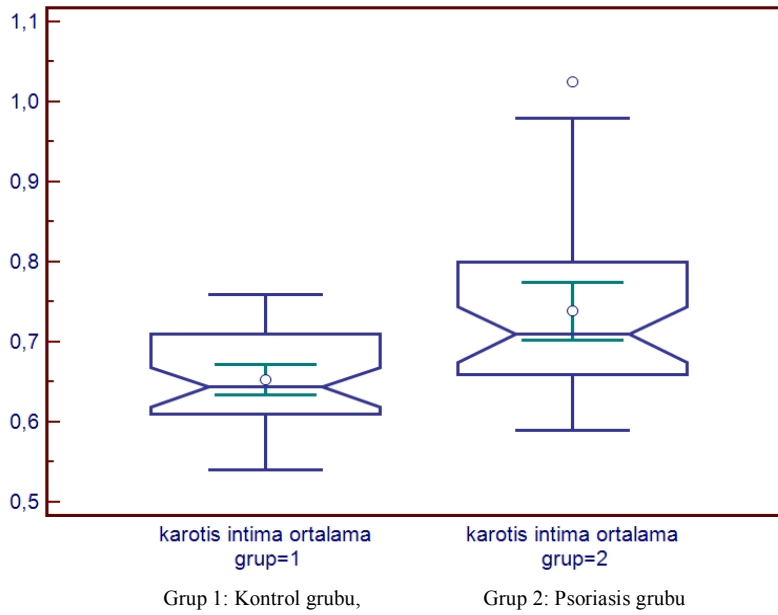
Şekil 4.3. Sol maksimum KİMK karşılaştırılması

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında sağ ortalama KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (ort: $0,73 \pm 0,08$ vs ort: $0,65 \pm 0,06$, sırasıyla; $p < 0.0001$). Sağ ortalama KİMK değerleri Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



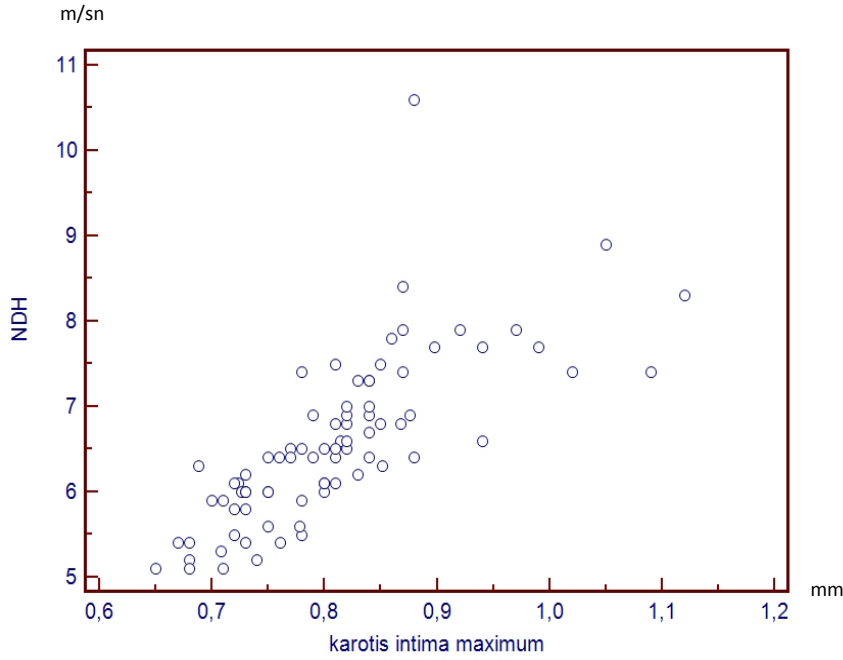
Şekil 4.4. Sağ ortalama KİMK karşılaştırılması.

Psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında sol ortalama KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (ort: $0,73 \pm 0,11$ vs ort: $0,65 \pm 0,05$, sırasıyla; $p < 0.0001$). Sol ortalama KİMK değerleri Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



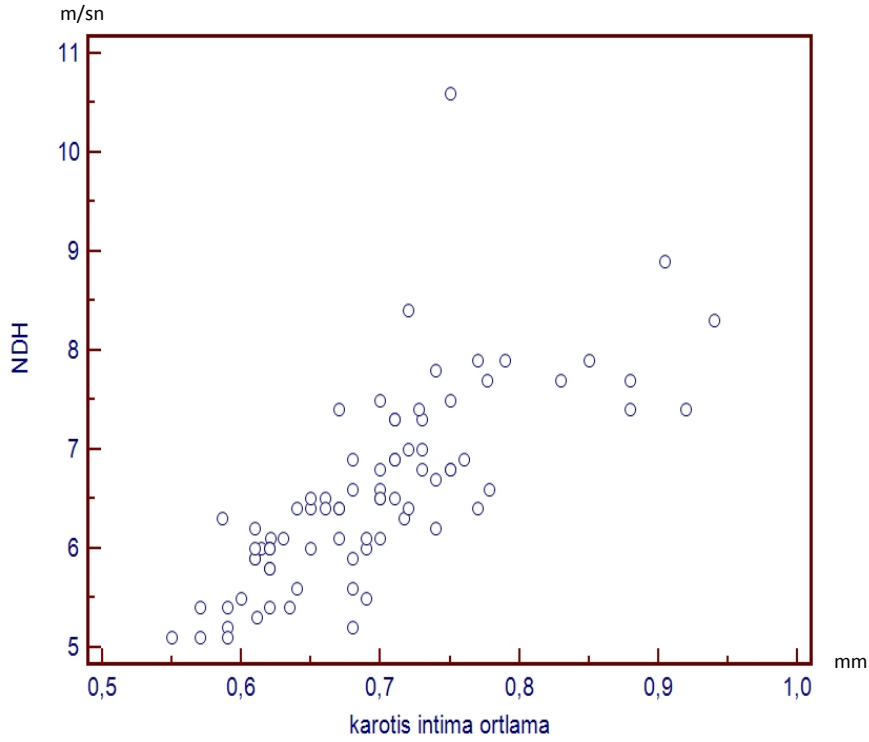
Şekil 4.5. Sol ortalama KİMK karşılaştırılması.

Karotis intima media kalınlığı ile nabız dalga hızı arasındaki korelasyonun değeriendirilmesinde nabız dalga hızı değeriinin artmasıyla maksimum karotis intima media kalınlığıındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı oduğı tesbit edildi ($p<0.0001$, $r=0.75$). Bu ilişki Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Nabız dalga hızı (NDH) ile maksimum KİMK arası ilişki.

KİMK ile NDH arasındaki korelasyonun değeriendirilmesinde NDH değeriinin artmasıyla ortalama KİMK değeriindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı oduğı tesbit edildi ($p<0.0001$, $r=0.74$). Ortalama KİMK ile NDH arasındaki korelasyon Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Nabız dalga hızı (NDH) ile ortalama KİMK arasındaki ilişki.

Yapılan değerlendirmede Psoriasis grubunda yaşı artmasıyla NDH ($p=0,001$, $r=0,78$), sağ maksimum KİMK ($p=0,001$, $r=0,73$), sağ ortalama KİMK ($p=0,001$, $r=0,77$), sol maksimum KİMK ($p=0,001$, $r=0,68$) ve sol ortalama KİMK ($p=0,003$, $r=0,45$) değerleri arasında pozitif korelasyonun olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda da yaşı artmasıyla birlikte NDH ($p=0,001$, $r=0,75$), sağ maksimum KİMK ($p=0,001$, $r=0,66$), sağ ortalama KİMK ($p=0,001$, $r=0,65$), sol maksimum KİMK ($p=0,001$, $r=0,62$) ve sol ortalama KİMK ($p=0,001$, $r=0,65$) değerleri arasında pozitif korelasyonun varlığı gösterildi.

Karotis intima media kalınlığındaki ve nabız dalga hızındaki artış ile psoriasis süresi ve PASI skoru arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ateroskleroz 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren gelişmiş toplumlarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak göze çarpmaktadır. Son 25 yılda yapılan çalışmalar aterosklerozun endotel disfonksiyonu ile başlayıp serebrovasküler olaylar, ani ölüm, miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı gibi geniş bir yelpazede devam eden ve uzun bir süreci içine aldığını ortaya koymuştur.

Aterosklerozun klinik olarak sessiz dönemde saptanması son 15 yılda araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Özellikle nabız dalga hızı, karotis intima media kalınlığı, akım ilişkili dilatasyon gibi yeni ateroskleroz prediktörlerinin saptanmasına yönelik yeni non-invaziv tekniklerin klinik pratikte kullanıma girmesiyle erken aterosklerozun saptanması yeni bir boyut kazanmıştır. Bu yeni yöntemler sayesinde ateroskleroz açısından riskli olan hastalık gruplarında aterosklerozun klinik sonuçları ortaya çıkmadan sessiz dönemde saptanabilir. Bu hastalarda koruma stratejileri risk profiline göre şekillendirilebilir. Bu hem kaynakların verimli kullanılmasına hem de tedavinin etkinliğinin artırılmasına olanak sağlar.

Erken ateroskleroz, aterotrombotik komplikasyonun en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olduğu pek çok enflamatuvar ve immünolojik hastalıkta klinik bir özelliktir (160,161). İnflamatuvar ve immünolojik hastalıkların tipik örneklerinden olan Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematosus da koroner ve serebral ateroskleroz artışına bağlı olarak mortalite ve morbidite de artma olduğuna yönelik bulgular giderek artmaktadır (162,163).

Son dönemde psoriasis ile ilgili yapılan araştırmalar; psoriasisin yalnızca bir cilt hastalığı değil, yaratmış olduğu sistemik enflamatuvar yanıtla metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve artmış ateroskleroz riski ile ilişkili sistemik bir hastalık olduğunu göstermiştir. Psoriasis; hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi ateroskleroz için konvansiyonel tüm risk faktörlerinin insidansında artış ile ilişkilidir ve bu durum, psoriasisli hastaları ateroskleroz ve bunun komplikasyonları açısından riskli kılmaktadır. Günümüze kadar psoriasis

ile ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Başlangıçta bu ilişkiyi değerlendirmede subklinik ateroskleroz evresinde karotis intima media kalınlığı ölçümü yöntem olarak kullanılmıştır. Daha sonraki dönemde ise aterosklerozun çok daha erken evresinde “artan aortik sertliğin” tespit edilmesinde kullanılan aortik nabız dalga hızı yöntem olarak ilgi uyandırmış ve bu konuda bazı çalışmalar yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda; kanıtlanmış aterosklerozu ve hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi aterosklerotik risk faktörleri bulunmayan, kronik plak tipi psoriasisli hastalarda subklinik ateroskleroz ve artmış ateroskleroz riski, karotis intima media kalınlığı ve aortik nabız dalga hızı ölçümü yapılarak incelendi.

Literatür verileri incelendiğinde, psoriasisli bireylerde bu hastalığı taşımayan bireyler ile kıyaslandığında, karotis intima media kalınlığının istatistiksel anlamlı olarak arttığına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan, Contessa C. ve ark’nın yapmış oldukları çalışmada 41 psoriatik artritli bireyde kontrol grubuna kıyasla ortalama ve maksimum intima media kalınlığının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (164). Mazlan SA ve ark’nın yapmış oldukları bir başka araştırmada yine psoriatik arriti olan bireylerde, kontrol grubuna kıyasla intima media kalınlığının anlamlı olarak arttığı ve bu artışın hastalığın ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (165). El-Mongy ve ark’nın yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri bulunmayan 80 kişilik kronik psoriasis grubu incelemeye alınmış ve bu grupta kontrol grubuna kıyasla intima media kalınlığının anlamlı düzeyde arttığı ve bu artışında hastalığın ciddiyeti ve süresi ile korele olduğu belirtilmiştir (166). Yapılan bir diğer çalışmada, Balcı ve ark. 43 psoriasis hastasında subklinik aterosklerozu, intima media kalınlığı ve akım ilişkili dilatasyon (FMD) yöntemini kullanarak, kontrol grubu ile kıyaslamışlar ve intima media kalınlığının psoriatik grupta anlamlı ölçüde yüksek (0.609 ± 0.146 mm vs. 0.526 ± 0.104 mm; $P=0.006$), FMD’nin ise anlamlı oranda daha düşük (13.36 ± 6.39 mm vs. 19.60 ± 11.23 mm $P=0.002$) olduğunu bulmuşlardır (167). FMD ile hastalığın süresinin ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu konuda yapılmış olan çalışmaların çoğunluğunda hasta popülasyonu psoriatik arriti olan bireylerdir. Az sayıdaki çalışmada psoriatik arriti olmayan

psoriasisli hastalar incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da kronik psoriasisli olan ancak artriti olmayan bireyler incelemeye alınmıştır. Yine bu konuda günümüze kadar yapılmış olan çalışmaların hemen hepsinde, psoriatik grupta kontrol grubuna kıyasla intima media kalınlığı anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edilmiştir. Ancak bu artışın hastalığın yaygınlığı, şiddeti ve süresi ile ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda bu artış ile hastalık süresi ve şiddeti arasında bir ilişki saptanmazken, bazı çalışmalarda ise hastalığın süresi ve şiddeti ile intima media kalınlığı artışı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuna kıyasla psoriasis grubunda karotis intima media kalınlığı istatistiksel anlamlı ölçüde daha yüksekti, ancak bu artış ile hem hastalık süresi hem de hastalığın yaygınlığını yansıtan PASI skoru arasında bir korelasyon saptanmadı.

Arteriyel damarların kompliance'sinin kardiyovasküler sistemin fonksiyonları üzerine belirgin etkisi vardır (171,172). Birçok çalışmada arteriyel katılığın hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu belirtilmiştir (172-175). Vasküler compliance'sin direkt olarak ölçümü zordur. Bununla beraber arteriyel compliance'si indirekt olarak noninvaziv yöntemle NDH ölçümü yapılarak değerlendirilebilir (97). Çünkü 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 (171,172,175,139). Arteriyel sertliğin bir yansıması olarak artmış NDH'nin aterosklerozun bir göstergesi olduğu bilinmektedir (175).

Literatürde, psoriasis ateroskleroz ilişkisinin nabız dalga hızı ile değerlendirildiği çok az sayıda çalışma mevcuttur. Mehmet Soy ve ark'nın yapmış oldukları çalışmada, 25 kişiden oluşan psoriasisli hasta grubunun (9 kişi psoriatik artrit) nabız dalga hızı, 39 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Psoriasis grubunda; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız dalga hızı ve vücut kitle indeksi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.0036$, sırasıyla) (168). Nabız dalga hızının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasının da; psoriasis

grubundaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile vücut kitle indekslerinin, sağlıklı gönüllülere göre yüksek olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Paolo Gisondi ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise kronik plak psoriasisli olan hastalarda aortik sertliğin artıp artmadığı incelenmiş ve 39 kişiden oluşan psoriasisli hasta grubu ile 38 kişilik psoriasisli olmayan grupta karotis-femoral ve karotis- radyal yolla nabız dalga hızı ölçümü yapılmıştır (169). Benzer şekilde psoriatik grupta, kontrol grubuna kıyasla karotis-femoral nabız dalga hızı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (8.88 ± 1.96 vs. 7.57 ± 1.34 m/s; $p=0.001$). Ancak karotis-radyal nabız dalga hızı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (8.85 ± 5.70 vs. 8.91 ± 5.50 m/s; $p=0.8$). Ayrıca bu çalışmada; psoriatik grupta, nabız dalga hızındaki artışla psoriasis süresinin korele olduğu, nabız dalga hızındaki artışla PASI skoru arasında ise herhangi bir korelasyon bulunmadığı saptanmıştır. Hastaların bazal karakteristikleri incelendiğinde ise sistolik ve diyastolik kan basınçları, vücut kitle indeksleri, yaş ve serum kolesterol düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu.

Psoriasisin yanı sıra; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Wegener granülomatozu, FMF, sarkoidoz ve Behçet hastalığı gibi diğer sistemik immün ve enflamatuvar hastalıkların incelemeye alındığı bir başka çalışmada da psoriasis alt grubunda karotis-femoral nabız dalga hızının arttığı tespit edilmiştir (170).

Bizim çalışmamızda da diğer yapılan çalışmalarda olduğu gibi, psoriasis grubunda kontrol grubuna kıyasla karotis-femoral nabız dalga hızı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (ort: $7,1 \pm 0,9$ vs ort: $5,97 \pm 0,5$ sırasıyla; $p<0.0001$). Bu artış, karotis intima media kalınlığında tespit edilene benzer şekilde, PASI skoru ve hastalığın süresi ile korele değildi.

Çalışmamızda yaşla birlikte aortik nabız dalga hızı, ortalama ve maksimum karotis intima media kalınlığının hem psoriasis hem de kontrol grubunda arttığını tespit ettik. Aynı zamanda nabız dalga hızı ile karotis intima media kalınlığı artışı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; psoriasis, patogenezinde kronik enflamasyonun rol oynadığı bir cilt hastalığı olmakla birlikte, altta yatan enflamatuvar yanıt nedeni ile ateroskleroz ile benzer patofizyolojik özellikler taşımaktadır. Gerek;

hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, insülin rezistansı ve obesite gibi aterosklerotik risk faktörlerinin insidansındaki artış, gerekse de altta yatan kronik enflamasyon, psoriasisli hastaları ateroskleroz gelişimi açısından riskli gruba sokmaktadır. Bu nedenle, bu bireylerin non invaziv testler ile kardiyovasküler hastalıklar yönünden taranması ileride oluşabilecek ateroskleroz ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Nabız dalga hızının ve karotis intima media kalınlığının arttığı, ateroskleroz geliştirme olasılığının yüksek olduğu 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; psoriasisli bireylerde, bu hastalığı taşımayan bireyler ile kıyaslandığında, ateroskleroz için konvansiyonel risk faktörlerinin olmaması durumunda bile ateroskleroz gelişim riskinin artmış olabileceğini gösterdik. Konvansiyonel aterosklerotik risk faktörlerinin yokluğunda bile artmış karotis intima media kalınlığı ve artmış nabız dalga hızının tespiti aterosklerotik sürece olan yatkınlığı yansıtmaktadır. Artan bu ateroskleroz eğiliminin en olası sebebi ise diğer sistemik enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi altta yatan kronik enflamasyon olarak gözükmektedir. Bu bağlamda, anti-enflamatuvar tedavilerin, altta yatan enflamasyonu baskılayarak artmış bu aterosklerotik eğilimi azaltabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır (176). Bu değerlendirme sonucunda ortaya çıkan anlamlı bulguların klinik sonuçlara da yansıtacağını düşünmekle birlikte, elde ettiğimiz bu bulguların prospektif kohort çalışmalarıyla klinik yönden desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

6. ÖZET

Psoriasisde Artmış Ateroskleroz Riskinin Karotis İntima Media Kalınlığı ve Nabız Dalga Hızı Ölçümü ile Değerlendirilmesi

Psoriasis; genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, tekrarlayıcı, kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Psoriasisli bireylerde hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve obezite insidansındaki artış ile birlikte altta yatan kronik enflamatuvar süreç, bu hasta grubunda ateroskleroz gelişim riskini arttırmaktadır. Psoriasisde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeniyle psoriasisli bireylerin, ateroskleroz gelişimi açısından non invaziv testler ile incelenmesi; ileride oluşabilecek aterosklerotik komplikasyonların önüne geçmek anlamında önem taşımaktadır. Bu çalışmada psoriasis ateroskleroz ilişkisi, karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı ölçümü yapılarak incelenmiştir.

Çalışmaya, kanıtlanmış ateroskleroza ve ateroskleroz açısından konvansiyonel risk faktörleri taşımayan, kronik plak psoriasisli bulunan 81 hasta ile psoriasis ve başka sistemik hastalığı bulunmayan 79 sağlıklı gönüllü alındı. Kanıtlanmış ateroskleroza, hipertansiyonu, diyabetes mellitusu, hiperlipidemisi ve psoriasis dışı sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta nabız dalga hızı ölçümü ile sağ ve sol karotis intima media kalınlığı ölçümü yapıldı. Her iki grup, tespit edilen ortalama ve maksimum karotis intima media kalınlığı ile nabız dalga hızı açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızda her iki grubun demografik ve laboratuvar verileri benzerdi. Ortalama ve maksimum karotis intima media kalınlığı, psoriasisli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (0.73 ± 0.11 mm vs 0.65 ± 0.05 mm, $p < 0.0001$; 0.85 ± 0.09 mm vs 0.76 ± 0.06 mm, $p < 0.0001$; sırasıyla). Karotis-femoral nabız dalga hızı da psoriasisli grupta, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (ort: 7.1 ± 0.9 m/sn vs ort: 5.97 ± 0.5 m/sn sırasıyla; $p < 0.0001$). Karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızındaki artış ile PASI skoru ve hastalığın süresi arasında anlamlı bir

korelasyon saptanmadı. Nabız dalga hızındaki artışla karotis intima media kalınlığı artışı arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($p<0,0001$, $r=0,74$).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, psoriasisde ateroskleroza eğilim olduğunu destekler niteliktedir. Konvansiyonel aterosklerotik risk faktörlerinin yokluğunda bile artmış karotis intima media kalınlığı ve artmış nabız dalga hızının tespiti aterosklerotik sürece olan yatkınlığı yansıtmaktadır. Artan bu ateroskleroz eğiliminin en olası sebebi ise diğer sistemik enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi altta yatan kronik enflamasyon olarak gözükmektedir. Bu çalışma ile elde ettiğimiz bulguların klinik sonuçlara da yansıtacağını düşünmekle birlikte; bu verilerin, daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, nabız dalga hızı, karotis intima media kalınlığı.

7. ABSTRACT

Evaluation of Increased Atherosclerosis Risk at Psoriasis by Measurement of Carotid Intima Media Thickness and Pulse Wave Velocity

Psoriasis is a repetitive chronic inflammatory skin disease occurring due to effects of genetical and enviromental factors. Underlying inflammatory process at people with psoriasis increases the risk of atherosclerosis, aside from an increase at the incidences of hypertension, diyabetes mellitus, hyperlipidemia and obesity. Because of increased cardiovovascular morbidity and mortality at psoriasis, examination of psoriatic patients with noninvasive tests has great importance in terms of preventing future atherosclerotic complications. At this study, the relation of psoriasis and atherosclerosis as examined by measuring carotis intima media thickness and pulse wave velocity.

Eighty one patients with chronic plaqur psoriasis with no proven atherosclerosis or any conventional risk factos for atherosclerosis and 79 healthy volunteers with no systemical disease were enrolled to the study. Patients with proven systemical disease other than atherosclerosis, hyoertension, diyabetes mellitus, hyperlipidemia and psoriasis were excluded. Measurements of pulse wave velocity and right and left carotis intima media thickness were performed for both groups. Two groups were compared for mean and maximum carotis intima media thickness and pulse wave velocity.

At our study, demographical and labarotary characteristics of both groups were similar. Mean and maximum carotis media thickness were detected as significantly high at psoriasis group, compared to control group (0.73 ± 0.11 mm vs 0.65 ± 0.05 mm, $p < 0.0001$; 0.85 ± 0.09 mm vs 0.76 ± 0.06 mm, $p < 0.0001$; respectively). Carotis-femoral pulse wave velocity was detected as significantly high at psoriasis group, compared to control group (mean: 7.1 ± 0.9 m/sn vs mean: 5.97 ± 0.5 m/sn, respectively; $p < 0.0001$). There was no statistically significant correlation between the increase at carotis intima media thickness and pulse wave

velocity, and PASI score and duration of disease. There was a positive correlation between the increase at pulse wave velocity and the increase at carotis intima medica thickness ($p<0,0001$, $r=0,74$).

Data derived from our study supports the suggestion that there's a tendency towards atherosclerosis at psoriasis. Detection of increased carotis intima media thickness and increased pulse wave velocity even at the absence of conventional atherosclerotic risk factors reflects the tendency for atherosclerotic process. The most possible cause of this increased tendency for atherosclerosis seems to be the underlying chronic inflammation, just like at other systematical inflammatory diseases. Along with the belief that data from this study will help to improve clinical outcomes, we esteem that these data should be supported by large scale prospective studies.

Keywords: Psoriasis, pulse wave velocity, carotis intima media thickness.

8. KAYNAKLAR

- 1) Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 1-4.
- 2) Van De Kerkhof PC. Psoriasis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 1st ed. Edinburgh, Mosby Company 2003; 125-49.
- 3) Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 315-32.
- 4) Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K et al. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol 2007; 16: 779-98.
- 5) Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 22-6.
- 6) 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.
- 7) Erdal E. Psoriasis etyopatogenezi. T Klin J Dermatol 2004; 14: 11-4.
- 8) Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. Dermatose 2003; 2: 95-102.
- 9) Özden MG, Tekin NS. Psoriazisin patogenezinde yenilikler. T Klin J Dermatol 2007; 17: 112-9.
- 10) Aydemir EH. Psoriasis epidemiyoloji ve genetik. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 1-4.
- 11) Tüzün Y, Engin B. Psoriasis genetik. Dermatose 2002; 1: 16-9.
- 12) Kundakçı N, Oskay T, Ölmez Ü, Gurgey 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.
- 13) Tursen Ü. Psoriasis etyolojisi. Dermatose 2007; 6: 195-214.
- 14) Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. Int J Dermatol 2002; 41: 659-62.
- 15) Baz K, Cimen MYB, Kokturk A, Yazıcı AC, Eskandari G, İkizoğlu G, et al. Oxidant/Antioxidant status in patients with psoriasis. Yonsei Med J 2003; 44: 987-90.
- 16) Kural BV, Örem A, Çimşit G, Yandı YE, Calapoğlu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships

with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. Clinica Chimica Acta 2003; 328: 71-82.

- 17) Yerebakan Ö, Parmaksızoğlu B, Akkaya B, Çiftçioğlu MA, Yılmaz E. Psoriazisde epidermal ve endotelyal immunhistokimyasal proliferasyon parametrelerinin lezyonel ve non-lezyonel deride dağılımı ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. T Klin J Dermatol 2004; 14: 12-8.
- 18) Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. J Leukoc Biol 1994; 56: 559-64.
- 19) Ertuğrul E, Turgay M. Psoriyazis immünopatogenezi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 13-5.
- 20) Yazıcı AC, Tursen U, Apa DD, İkizoğlu G, Api H, Baz K et al. The changes in expression of ICAM-3, Ki-67, PCNA, and CD31 in psoriatic lesions before and after methotrexate treatment. Arch Dermatol Res 2005; 297: 249-55.
- 21) Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. Immunol Today 1999; 20: 40-6.
- 22) Akkaya VB. Psoriasisde güncel medikal tedavi seçenekleri ve hastaya yönelik yaklaşımlar. Dermatolojide Gelişmeler-6. Ed.Tüzün Y. Has Matbaacılık İstanbul 2006; 163-170.
- 23) Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 62-7.
- 24) Baykal C. Dermatoloji Atlası. 2. baskı. İstanbul: ARGOS AŞ 2004;132-84.
- 25) Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 27-31.
- 26) Özdemir F. Eritrodermik ve püstüler psoriasisin kliniği. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 15-22.
- 27) Erdem MT. Psoriasisde tanı ve ayırıcı tanı. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 45-52.
- 28) Tuncer S. Psoriyatik artrit. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 32-8.
- 29) Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 39-45.
- 30) Tüzün Y. Palmoplantar bölge ve tırnak psoriasis. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 7-13.
- 31) Utaş S. Tırnak psoriasis ve tedavisi. Dermatolojide Gelişmeler. Ed. İşçimen A. Mega Basım İstanbul 2005; 238-46.

- 32) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Dermatology In General Medicine*. 7th ed. USA, Mc Graw Hill Inc 2008; 169-93.
- 33) Brasie RA. Psoriyazisinde dermatopatolojik özellikler. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 16-21.
- 34) Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 68-73.
- 35) Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 74-9.
- 36) Ermertcan AT, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose* 2004; 3: 64-71.
- 37) Sarıca R. Psoriasis tedavisinde topikal immünosupresifler. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 67-71.
- 38) Cantürk T, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 80-3.
- 39) Başkan EB. Psoriasiste biyolojik ajanlar. *Turkderm* 2008; 42(2): 42-50.
- 40) Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
- 41) Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Turkderm* 2008; 42(2): 23-5.
- 42) Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 347-54.
- 43) Ross R. Atherosclerosis as inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 44) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- 45) Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-11.
- 46) Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-20.
- 47) Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [comment]. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406.

- 48) Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
- 49) McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978; 99: 469-75.
- 50) Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
- 51) Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 14S-8S.
- 52) Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis [comment]. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
- 53) Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis [comment]. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1490-3.
- 54) Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225-30.
- 55) Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
- 56) Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 271-6.
- 57) Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 652-9.
- 58) Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999; 20: 437-49.
- 59) Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(Suppl): S7-12.
- 60) Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, Freidlin B, Biddison WE, McFarland HF, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 9979-84.
- 61) Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun* 2007; 8: 1-12.

- 62) Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the cardiovascular system research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1916-24.
- 63) Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, Gronningen S, Brar S, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 346-51.
- 64) Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2001; 37: 1242-50.
- 65) Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-9.
- 66) Mallbris L, McInnes IB. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 614-21.
- 67) Marino MG, Carboni I, De Felice C, Maurici M, Maccari F, Franco E. Risk factors for psoriasis: a retrospective study on 501 outpatients clinical records. *Ann Ig* 2004; 16: 753-8.
- 68) Naldi L, Parazzini F, Peli L, Chatenoud L, Cainelli T. Dietary factors and the risk of psoriasis: results of an Italian case-control study [comment]. *Br J Dermatol* 1996; 134: 101-6.
- 69) Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun* 2007; 8: 1-12.
- 70) 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; 55: 829-35.
- 71) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
- 72) Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1165-9.
- 73) Diwan A, Tran T, Misra A, Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr Mol Med* 2003; 3: 161-82.
- 74) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.

- 75) Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 508-19.
- 76) Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-90.
- 77) Biedermann T, Rocken M, Carballido JM. TH1 and TH2 lymphocyte development and regulation of TH cell-mediated immune responses of the skin. *J Invest Dermatol* 2004; 9: 5-14.
- 78) Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 145-9.
- 79) Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-912.
- 80) Trevisan G, Stinco G, Giansante C, Fiotti N, Vidimari P, Kokelj F. Psoriasis and endothelins. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994; 186: 139-40.
- 81) Creamer D, Sullivan D, Bicknell R, Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis* 2002; 5: 231-6.
- 82) Boehncke WH. Biologic effects of bacterial superantigens in a xenogeneic transplantation model for psoriasis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 231-2.
- 83) 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.
- 84) Wakke M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
- 85) Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
- 86) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
- 87) Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990;82:1925-1931.
- 88) Karajia PN, Madden KP, lobner S. Coexistence of abdominal aortic aneurysm in patients with carotid stenosis. *Stroke* 1994;25:627-630.

- 89) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
- 90) Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91 :2844-50.
- 91) Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990;66:1692-1702.
- 92) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
- 93) Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* – Lippincot-Raven, Philadelphia 1996; 327-359.
- 94) Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-69.
- 95) Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1664-69.
- 96) Wright RS, Kottke TE, Gau GT. Hyperlipidemia and other risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Cardiology review* second edition. 2001; 10: 133-145.
- 97) Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112: 556-565.
- 98) Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-09.
- 99) Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-474.
- 100) Takahashi H. High-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay--a novel method for assessment of risk ratios for atherosclerotic vascular diseases. *Rinsho Byori* 2002; 50(1): 30-9.
- 101) Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 191-203.
- 102) Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-6.

- 103) O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 249-55.
- 104) Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
- 105) Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 164-70.
- 106) Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 398-406.
- 107) Greenland P, Knoll MD, Stamler J ve ark. Major risk factors as antecedents of fatal and non fatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-897.
- 108) Khot UN, Khot MB, Bajzer CT ve ark. Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898-904.
- 109) Forester JS, Merz NB, Bush TL ve ark. Task Force 4. Efficacy of risk factor management. *JACC* 1996; 27: 991-1006.
- 110) Onat A, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Sansoy V, Koylan N: Korunma kılavuzu doğrultusunda çokmerkezli RİSKYÜK çalışmasının ara sonuçları.
- 111) Onat A, Soyadan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu L: Türk erişkinlerinde kalp sağlığının dünü ve bugünü: TEKHARF çalışmasının sağladığı üç boyutlu harita. Kibele Tanıtım, İstanbul, 1996.
- 112) Jonas MA, Oates JA, Ockene JK Hennekens CH: Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86: 1664-9.
- 113) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
- 114) Frich MH, Elo O, Hapa K ve ark: Helsinki Heart Study: Primary Prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987; 317:1237-45.
- 115) Superko HR, Krauss RM: Coronary arterial disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein manegement. *Circulation* 1994; 90: 1056-69.

- 116) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 117) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I ve ark: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 118) The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of LDL and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts. *N Eng J Med* 1997; 336: 153-162.
- 119) Collins R, Peto R, MacMahon S ve ark. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- 120) Rubins HB, Robins SJ, Collins D ve ark. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Eng J Med* 1999; 341: 410-418.
- 121) Schnyder G, Roffi M, Pin R ve ark. Decreased rate of restenosis after lowering plasma homocysteine levels *N Eng J Med* 2001; 345: 1593-1600.
- 122) Hayden M, Pignone M, Philips C, Mulrow C. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann of Int Med* 2002; 136: 161-172.
- 123) Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008; 200: 1-12.
- 124) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- 125) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
- 126) Azar RR, Rinfret S, Theroux P, et al. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000; 21: 2026-32.

- 127) Smulyan H, Vardon S, Griffiths A, Gribbin B. Forearm arterial distensibility in systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 387-393.
- 128) 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.
- 129) Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammas 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.
- 130) 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.
- 131) Simon A, Levenson J. Effect of hypertension on viscoelasticity of large arteries in humans. *Current Hypertension Reports* 2001; 3: 74-8.
- 132) 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.
- 133) Graf S, Garipey J, Massonneau M, Armentano RL, Mansour S, Barra JG ve ark. 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.
- 134) Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. *Hypertension* 1989; 14: 14-21.
- 135) Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-59.
- 136) 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.
- 137) Asmar R: Pulse wave velocity. Principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier 1999; 25-55.
- 138) Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF ve ark. 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.

- 139) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
- 140) Asmar R: Factors influencing pulse wave velocity. In: Asmar R (Ed). *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier 1999; 57-88.
- 141) Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, Psaty B, Robbins J. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994, 15; 139: 1164-79.
- 142) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6): 1399-406.
- 143) O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002, 21; 90: 18L-21L.
- 144) Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458-62.
- 145) Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (3 Suppl 11): 56-65.
- 146) Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526-30.
- 147) Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4.
- 148) Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. what does it mean? *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-19.
- 149) Hennerici C, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drug and Stroke*. 1st edition. 2002: 83-89.
- 150) Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002; 165: 309-16.
- 151) Van Bortel LM, Vanmolkot FH, van der Heijden-Spek JJ, Bregu M, Staessen JA, Hoeks AP. Does B-mode common carotid artery intima-

- media thickness differ from M-model? *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1333-36.
- 152) Lament D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: Lifecourse study. *BJM* 2000; 320: 273-78.
 - 153) Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
 - 154) Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Tentolouris CA, Avgeropoulou CC, Adamopoulos DA, et al. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 919-26.
 - 155) Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-59.
 - 156) Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.
 - 157) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Ravinetto R. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-61.
 - 158) Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
 - 159) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
 - 160) Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 862-73.
 - 161) Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, Manzi S. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid

- artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 151-59.
- 162) Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2): 338-46.
 - 163) Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6): 1072-7.
 - 164) Contessa C, Romando R, Lo Nigro A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data. *Reumatismo*. 2009; 61(4): 298-305.
 - 165) Mazlan SA, Bin Mohamed Said MS, et al. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2009; 52(3): 107-16.
 - 166) El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Nov 2.
 - 167) Balci DD, Balci A, Karazincir S, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan;23(1):1-6. Epub 2008 Aug 13.
 - 168) Soy M, Yildiz M, Sevki Uyanik M, et al. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement.
 - 169) Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*. 2009;218(2):110-3. Epub 2008 Dec 6.
 - 170) Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J*. 2010; 23; 4: 83-8.
 - 171) Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, Blacher J. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837-42.
 - 172) 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: 1111-17.
 - 173) 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.

- 174) 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: 570-74.
- 175) 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.
- 176) Angel K, Provan SA, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):333-8. Epub 2009 Dec 28.
- 177) 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.