

T.C
ZONGULDAK KARAEKİMAS ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ
TİBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PSORİAZİS HASTALARINDAKİ
ATEROTROMBOTİK BELİRTEÇLER

Dr. Serdar KELEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. A. Gökem MÜNGAN

ZONGULDAK

2010

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PSORİAZİS HASTALARINDAKİ
ATEROTROMBOTİK BELİRTEÇLER

Dr. Serdar KELEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. A. Gökem MÜNGAN

ZONGULDAK

2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Psöriazis Hastalarındaki Aterotrombotik Belirteçler

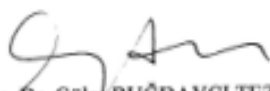
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Serdar KELEK

Tez Savunma Tarihi: 08/06/2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ayça Görkem MUNGAN


Doç. Dr. Ayça Görkem MUNGAN
Jüri Başkanı

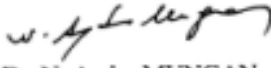

Doç. Dr. Şereften AÇIKGÖZ
Üye


Doç. Dr. Güler BUĞDAYCI TEZEL
Üye


Doç. Dr. Murat CAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. Berrak GÜVEN
Üye

UYGUNDUR
08/06/2010


Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, başta tez hocam, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. A. Gökem Mungan olmak üzere Doç. Dr. Şerefden Açıkgöz'e, Doç. Dr. Murat Can'a ve Yrd. Doç. Dr. Berrak Güven'e,

Biyokimya laboratuvarında dört yıl boyunca birlikte çalıştığımız asistan, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Tez hastalarımı ulaşmamda ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Saniye Çınar'a ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiğini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Füzuran Köktürk'e,

Bugüne kadar bana hep destek olan aileme ve eşim Yeliz'e teşekkür ederim.

Dr. Serdar Kelek

Mayıs 2010, Zonguldak

ÖZET

Serdar Kelek, Psoriasis Hastalarındaki Aterotrombotik Belirteçler. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Tezi. Zonguldak, 2010.

Psoriasis kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden, eritemli-skuamlı plaklarla karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Toplumda %1-3 oranında görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümlerin normal popülasyondan daha sık olduğu gösterilmiş ve bu durum hastalardaki artmış tromboz riski ile açıklanmıştır. Bu çalışmada, psoriasis hastalarındaki yüksek aterotromboz riskinin nedenlerinin açıklanmasına ve bunların önlenmesi için geliştirilebilecek yeni tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmaya 33 psoriasis hastası ve 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Psoriasis kesin tanısı, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından fizik muayene bulguları ile konuldu. Hasta ve kontrol gruplarında: plazmada; homosistein, fibrinojen, D-dimer, antitrombin III (AT III), protein C, protein S ve serumda; asimetrik dimetilarginin (ADMA), paraoksonaz (PON), nitrik oksit (NO), folik asit, B12 vitamini, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a) ve high sensitive C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ölçümü yapıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Hasta grubunda; ADMA, homosistein, fibrinojen, PON, LDL-kolesterol, kolesterol, trigliserit, apolipoprotein B, lipoprotein (a) seviyeleri yüksek bulunurken B12 vitamini seviyeleri düşük bulundu. NO, folik asit, HDL-kolesterol, apolipoprotein A1, hs-CRP, protein C, protein S, AT III ve D-dimer seviyelerinde ise bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlar, psoriasis hastalarındaki artmış endotel hasarı, aterotromboz ve kardiyovasküler hastalık görülme riskinde, yüksek ADMA, homosistein, fibrinojen, apolipoprotein B, lipoprotein (a) ve lipid düzeylerinin katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Aterotromboz, Endotel hasarı, ADMA, Kardiyovasküler hastalık.

ABSTRACT

Serdar Kelek, Atherothrombotic Markers in Psoriasis Patients. Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis in Medical Biochemistry. Zonguldak, 2010.

Psoriasis is a chronic and recurrent inflammatory skin disease characterized by erythematous and squamous plaques, occurs in 1 to 3% of the population. Deaths due to cardiovascular disorders more frequent in psoriasis patients than normal population was shown in epidemiological studies and this situation was explained with elevated rates of thrombosis risks of patients. We aimed in this study, contribute to explaining of reasons of high atherothrombosis risk and development new treatment strategies that could prevent these risk factors. 33 psoriasis patients and 35 healthy participants as a control group included in this study. Psoriasis was diagnosed with physical examination by Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Department of Dermatology. Homocysteine, fibrinogen, D-dimer, antithrombin III (AT III), protein C and protein S levels were measured in plasmas and asymmetric dimethylarginine (ADMA), paraoxonase (PON), nitric oxide (NO), folic acid, vitamin B12, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol, triglyceride, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a) ve high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels were measured in serums of the patient and control groups. SPSS (version 13.0) program was used for statistical interpretation. Results were assessed in %95 confidence interval and $p < 0.05$ value was considered significant. ADMA, homocysteine, fibrinogen, PON, LDL-cholesterol, total cholesterol, triglyceride, apolipoprotein B and lipoprotein (a) levels were higher and vitamin B12 level was lower in patient group than control group. There were no significant difference NO, folic acid, HDL-cholesterol, apolipoprotein A1, hs-CRP, protein C, protein S, AT III and D-dimer levels. These results suggest that elevated ADMA, homocysteine, fibrinogen, apolipoprotein B, lipoprotein (a) and lipid levels may contribute to increased risk of endothelial damage, atherothrombosis and cardiovascular disease in psoriasis patients.

Keywords: Psoriasis, Atherothrombosis, Endothelial damage, ADMA, Cardiovascular disease.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAY TUTANAĞI.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Psoriasis.....	2
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji ve patogeneZ.....	3
2.1.4. Genetik.....	3
2.1.5. Tetikleyici faktörler.....	5
2.1.6. PatogeneZ.....	6
2.1.7. Klinik.....	8
2.1.7.1. Psoriasis vulgaris.....	9
2.1.7.2. Atipik psoriasis tipleri.....	9
2.1.8. Tedavi.....	11
2.1.9. Prognoz.....	13
2.2. Aterotromboz.....	13
2.2.1. Erken aterotromboz.....	14
2.2.1.1. Endotel disfonksiyonu.....	14
2.2.1.2. Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar.....	14
2.2.2. İleri aterotromboz.....	15
2.2.2.1. Vasküler yeniden şekillenme (remodeling).....	15
2.2.2.2. Yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon).....	15

2.2.2.3. Plak rüptürü.....	15
2.3. Nitrik Oksit.....	15
2.4. Asimetrik Dimetilarjinin.....	17
2.5. Homosistein.....	20
2.6. Folik Asit.....	24
2.7. B12 Vitamini.....	26
2.8. Paraoksonaz.....	29
2.9. Koagulasyon Sistemi.....	32
2.9.1. Primer hemostaz.....	32
2.9.2. Sekonder hemostaz.....	33
2.9.3. Tersiyer hemostaz.....	34
2.9.4. Pıhtılaşma reaksiyonlarının denetimi.....	35
2.9.5. Fibrinojen.....	35
2.9.6. D-dimer.....	36
2.10. C-Reaktif Protein.....	36
2.11. Kolesterol.....	37
2.12. Lipoproteinler.....	38
2.12.1. Düşük dansiteli lipoprotein.....	39
2.12.2. Yüksek dansiteli lipoprotein.....	40
2.12.3. Trigliseritler.....	41
2.12.4. Lipoprotein (a).....	41
2.13. Apolipoproteinler.....	42
2.13.1. Apolipoprotein A1.....	42
2.13.2. Apolipoprotein B.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Nitrik Oksit Ölçümü.....	45
3.2. Paraoksonaz Ölçümü.....	47
3.3. ADMA Ölçümü.....	48
3.4. Homosistein Ölçümü.....	50
3.5. B12 Vitamini Ölçümü.....	51
3.6. Folik Asit Ölçümü.....	51
3.7. Lipoprotein (a) Ölçümü.....	51

3.8. Apolipoprotein A1 Ölçümü.....	51
3.9. Apolipoprotein B Ölçümü.....	51
3.10. Trigliserit Ölçümü.....	51
3.11. Total Kolesterol Ölçümü.....	52
3.12. HDL-Kolesterol Ölçümü.....	52
3.13. LDL-Kolesterol Ölçümü.....	52
3.14. Fibrinojen Ölçümü.....	52
3.15. D-Dimer Ölçümü.....	53
3.16. Antitrombin III Ölçümü.....	53
3.17. Protein S Ölçümü.....	53
3.18. Protein C Ölçümü.....	53
3.19. hs-CRP Ölçümü.....	53
3.20. İstatistiksel Analiz.....	53
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8. EKLER.....	83
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	83

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
ADP	: Adenozin Difosfat
Apo A1	: Apolipoprotein A1
Apo B	: Apolipoprotein B
AT III	: Antitrombin III
BH ₄	: Tetrahidrobiopterin
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DDAH	: Dimetilarjinin Dimetilaminohidrolaz
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetikasit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotid
FMN	: Flavın Mononükleotid
GC	: Guanilat Siklaz
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
hs-CRP	: High Sensitive C-Reaktif Protein
ICAM 1	: İntersellüler Adhezyon Molekülü 1
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
IL	: İnterlökin
IFN- γ	: İnterferon Gama
IGF 1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KGF	: Keratinosit Büyüme Faktörü
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
L-MMA	: L-Monometilarjinin
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PON	: Paraoksonaz
PRMT	: Protein Arjinin Metil Transferaz
PUVA	: Psöralen + Ultraviyole A
RNOS	: Reaktif Nitrojen Oksit Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAM	: S-Adenozil Metiyonin
SDMA	: Simetrik Dimetilarjinin
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TFPI	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
UV	: Ultraviyole
VCAM 1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. NO oluşumu.....	15
2. ADMA, L-MMA ve SDMA'nın yapıları.....	16
3. Metilarjininlerin metabolizması.....	17
4. ADMA ve homosistein arasındaki metabolik ilişki.....	18
5. Homosistein metabolizması.....	19
6. Dolaşımdaki homosistein formları.....	20
7. Folik asitin yapısı.....	23
8. Homosistein-metiyonin döngüsü.....	24
9. B12 vitamininin yapısı.....	25
10. B12 vitamini emilimi.....	26
11. PON1'in 3 boyutlu görünümü.....	28
12. PON1'in antioksidan etkileri.....	30
13. İntrensek ve ekstresek koagülasyon yolları.....	33
14. Kolesterolün yapısı.....	36
15. Paraoksonaz aktivitesinin hesaplanması.....	48
16. ADMA hata çubukları grafiği.....	56
17. Homosistein hata çubukları grafiği.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Psoriazis ve HLA tipleri arasındaki ilişki.....	5
2. Psoriatik süreçte rol oynadığı düşünülen faktörlerden bazıları ve etkileri.....	8
3. Hiperhomosisteinemi nedenleri.....	22
4. B12 vitamini eksikliği nedenleri.....	27
5. NO serum deproteinizasyonu.....	46
6. Total nitrat çalışma yöntemi.....	47
7. Paraoksonaz çalışma yöntemi.....	47
8. ADMA standart solusyonları.....	48
9. ADMA Açılasyon prosedürü.....	49
10. ADMA ELISA prosedürü.....	50
11. Friedewald formülü.....	52
12. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.....	55
13. Hasta ve kontrol grupları nitrik oksit değerleri	55
14. Hasta ve kontrol grupları ADMA değerleri	56
15. Hasta ve kontrol grupları homosistein değerleri.....	57
16. Hasta ve kontrol grupları paraoksonaz değerleri	58
17. Hasta ve kontrol grupları B12 vitamini ve folik asit değerleri.....	58
18. Hasta ve kontrol grupları kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) değerleri.....	59
19. Hasta ve kontrol grupları, fibrinojen, D-dimer, antitrombin III, protein C ve protein S değerleri.....	59
20. Hasta ve kontrol grupları hs-CRP değerleri.....	59

1. GİRİŞ

Kronik sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklarda aterotromboz gelişimi riskinin arttığını gösteren pek çok çalışma vardır. Bu durum sistemik inflamasyon ve aterotromboz gelişimindeki ortak patolojik yollar ve biyokimyasal moleküller ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Psöriazis hastalarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümlerin normal popülasyondan daha sık olduğu gösterilmiş ve bu durum hastalardaki artmış tromboz riski ile açıklanmıştır (122, 123). Psöriazis ve aterotromboz arasındaki bu ilişkiyi aydınlatmak için şu ana kadar pek çok belirteç çalışılmış ve halen çalışılmaya devam edilmektedir. Bizim araştırmamızda, diğer bazı belirteçlerle beraber, endotel hasarı ve aterotromboz ile ilgili olduğu düşünülen ADMA ve PON çalışması planlandı. ADMA, esas olarak endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. ADMA, nitrik oksit oluşum hızını düzenler. Vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rolü oynadığına dair çok miktarda kanıt bulunmaktadır. ADMA, aterosklerozun inflamatuvar reaksiyon sürecine de katılmaktadır (39, 43). Paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. HDL üzerinde lokalize, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır ve organofosfatları (paraokson, diazookson), sinir ajanlarını ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz eder. Ayrıca; LDL ve HDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterir. PON, okside LDL'de bulunan kolesterol linolat hidroperoksitleri ve okside fosfolipidleri hidroliz ederek koruyucu etkisini gösterebilir (94, 95, 98).

Psöriazisle ilgili yapılan önceki araştırmalarda; homosistein, nitrik oksit, folik asit, vitamin B12, fibrinojen, D-dimer, antitrombin III, protein C, protein S, lipid profili, hs-CRP, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a) düzeyleri çalışılmış ve genel olarak bu belirteçlerin değişen seviyeleri ile aterotromboz riskinin ilişkili olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Fakat literatürde psöriazis hastalarındaki ADMA seviyelerinin incelendiği bir çalışma bulunmamakta ve PON seviyeleri hakkında yapılmış sadece bir çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada aterotromboz ile ilgili olduğu düşünülen belirteçlerin psöriazis hastalarındaki düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Psoriasis; derinin, sık görülen, keskin sınırlı eritemli – skuamli plaklarla karakterize, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden, inflamatuvar bir hastalıdır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (1, 2, 18).

Bilinen en eski deri hastalıklarından olan psoriasis hakkındaki ilk bilgiler Hippocrates'e (MÖ416-377) aittir. Celsus (MÖ25-MS45), psöriasisin kliniğini ilk kez tanımlamıştır. Psoriasis terimini ise ilk kez Ferdinand Von Hebra (1816 – 1880) kullanmıştır (1, 3, 4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis en sık görülen dermatozlardan birisi olup genel popülasyonda %2-3 oranında karşılaşılmaktadır. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (10). Prevalansı farklı coğrafi bölgelerde değişiklikler göstermektedir. Eskimolar, kızılderililer ve zencilerde daha az ortaya çıkmaktadır (%0.5). Faroe Adaları gibi bazı ada popülasyonlarında ise görülme sıklığı artmaktadır (%5). Atopik dermatitlerin aksine psoriasisın prevelansının zamanla arttığını gösteren bir çalışma yoktur. Psoriasis vulgaris her iki cinsi eşit oranda tutarken, palmoplantar püstüler psoriasis kadınlarda 9 kat fazla ortaya çıkmaktadır (1, 5).

Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir fakat 15-20 ve 55-60 yaşları arasında belirgin artış göstermektedir. Tip 1 psoriasis erken yaşta başlamakta, ailesel öykü eşlik etmekte, yüksek oranda insan lökosit antijenleri (HLA) pozitifliği göstermekte, şiddetli alevlenme ve Koebner fenomeni pozitifliği ile seyretmektedir. Tip 2 psoriasis ise geç yaşlarda başlamakta, sporadik olarak gözlenmekte, HLA ile zayıf ilişki göstermekte ve daha hafif seyretmektedir. Hastalık kadınlarda ortalama 3–4 yaş daha erken başlama eğilimindedir. Vakaların %75'i, 40 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (1, 2, 5).

2.1.3. Etiyoloji ve patogenezi

Psoriasis multifaktöryel bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkış sebebi ile ilgili farklı teoriler mevcuttur. Hastalık ortaya çıktıktan sonrada seyri; solunum yolu enfeksiyonları, psikolojik durum, iklim (nem ve ısı) ve bazı diğer faktörlerden etkilenir (7). Etiyopatogenezi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan birisi olmasına rağmen oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık için kalıtsal bir predispozisyonun olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

2.1.4. Genetik

Psoriasisın kalıtsal bir hastalık olduğuna ilişkin kanıtlar demografik, epidemiyolojik, aile/ikiz çalışmaları, serolojik ve genetik çalışmalar ile elde edilmiştir (2). Hastalığın genetik temeli ile ilgili 3 farklı kanıt bulunmaktadır.

Bunlardan ilki, hastaların 1/3' ünün aile üyelerinin birisinde de psoriasisın olmasıdır (3). Her ne kadar bazı ailelerde psoriasis geçişi yüksek penetranslı otozomal dominant, bazı ailelerde ise otozomal resesif mendel paternine uyum gösterse de, psoriasisli çok sayıda ailenin analizi ile hastalığın genetik geçişinin heterojen ve poligenik olduğu sonucuna varılmıştır (1, 2). Eğer anne veya babada psoriasis yoksa hayat boyu risk %4, anne veya babadan birisinde varsa %28, ikisinde de varsa %65'tir. Eğer çocuklardan birisinde zaten psoriasis varsa bu riskler sırasıyla; %24, %51 ve %83'tür. Babada psoriasis bulunması risk artışı ile beraber hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olmaktadır (epigenetik fenomen). Psoriasis hastalarının birinci derece akrabalarında risk genel popülasyona kıyasla 10 kat, ikinci derece akrabalarında ise 4 kat daha yüksektir (2).

Genetik temel ile ilgili ikinci kanıt, özellikle erken başlangıçlı tipte hastalık ve HLA belirteçleri arasındaki güçlü ilişkidir. HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4 ve HLA-DR7 gibi sınıf I ve II HLA pozitifliği psoriasis hastalarında gösterilmiştir. Bunlardan HLA-Cw6 psoriasis gelişimi açısından en büyük risk nedenidir (3, 7). Risk, HLA-Cw6 için homozigot bireylerde 23.1 kat, heterozigot bireylerde ise 8.9 kat artmıştır (2). Psoriasis ve HLA tipleri arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Psoriasis ve HLA tipleri arasındaki ilişki (3)

Tip 1(erken başlangıçlı) psoriasis	HLA-B13, -B57, -CW6, -DR7
Tip 2(geç başlangıçlı) psoriasis	HLA-B27, -CW2
Jeneralize püstüler psoriasis	HLA-B27
Psoriatik sakroileit	HLA-B8, -BW35, -CW7,-DR3
Guttat tip psoriasis	HLA-A2, -B13, -B17, -CW6
İnvers psoriasis	HLA-B41

Üçüncü kanıt ise, tek yumurta ikizlerinde konkordansın (%72), çift yumurta ikizlerine (%22) oranla 3 kat daha fazla olmasıdır. Ancak tek yumurta ikizlerinde bile konkordansın %100 olmaması, hatta bazı çalışmalarda %35'lere kadar düşmesi çevresel etkenlerin psoriasisdeki öneminin göstergesi sayılmaktadır (1, 2, 3, 7).

İnsan genom projesi sonuçlarına göre psoriasis genetik olarak heterojendir. Hastalığın oluşumunda katkısı olabilecek 19 genetik lokus, 15 farklı kromozom üzerinde bulunmaktadır. Bu lokusların bazıları inflamasyon ve immünite ile ilişkili olup, birçok inflamatuvar hastalığın şiddetini belirlerken, diğerleri sadece psoriase özgüdür. Bunların bazıları HLA ile ilişkilidir, diğerleri ise HLA dışı lokuslardır (2,3). PSORS1 ve PSORS2 bu gen lokuslarının en önemlileridir:

PSORS1: Kromozom 6p21.3 üzerindeki MHC gen lokusunun psoriasis oluşumunda en önemli gen lokusu olduğu kabul edilmekte ve genetik katkısının %30–50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (2, 18).

PSORS2: Kromozom 17q üzerindeki HLA dışı lokusun psoriase genetik katkısının %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Psoriatik artritin de bu genetik lokus ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (2, 18).

Psoriasis için diğer önemli genetik lokuslar arasında kromozom 4q üzerindeki PSORS3, kromozom 1q üzerindeki PSORS4, kromozom 3q üzerindeki PSORS5, kromozom 19p üzerindeki PSORS6, kromozom 1p üzerindeki PSORS7, kromozom 16q üzerindeki PSORS8, kromozom 4q üzerindeki PSORS9 ve kromozom 18p üzerindeki PSORS10 yer almaktadır (2, 18).

Bazı psoriasis genetik yatkınlık lokusları, diğer otoimmün hastalık lokusları ile yakın ilişkili bulunmaktadır. PSORS2, PSORS4 ve PSORS5 atopik dermatit,

PSORS2 ve PSORS5 romatoid artrit, PSORS8 ise Crohn hastalığı lokusu ile ilişkilidir (2, 18).

2.1.5. Tetikleyici faktörler

Psoriasis hastalarının, hastalığa genetik yatkınlıklarının bulunduğu kesin olarak bilinmesiyle birlikte; hastalığın ortaya çıkışında bazı çevresel etkilerin de olduğunu gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Mekanik, ultraviyole(UV) ve kimyasal travmalar (kaşıma, güneş yanığı, cerrahi insizyon), stres, enfeksiyonlar(bakteri, virüs, mantar), ilaçlar (kortikosteroid, lityum, beta blokerler, ACE inhibitörleri, antimalaryal ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, tetrasiklinler) ve mevsimler değişiklikler hastalığın ortaya çıkmasına veya şiddetlenmesine neden olmaktadır (2, 3).

Fiziksel travma (Koebner fenomeni): Epiderminin zedelenmesine yol açan fiziksel travmalar sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde psoriatik lezyonların ortaya çıkması Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Travma sonrasında deri lezyonlarının oluşumuna kadar geçen süre yaklaşık 6 haftadır (5).

Stres: Psikolojik stres(bunaltı, depresyon, evlilikle ilgili veya ekonomik problemler, yakın bir kişinin kaybı) psoriasis tetiklenmesine, alevlenmesine veya erken yaşta ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu faktörlerin varlığı tedaviye uyumu da olumsuz etkilemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete, obsesyon, sosyal izolasyon ve aşırı öfke gibi psikolojik bozukluklar saptanmıştır. Depresyon skorları ile hastalık şiddeti arasında korelasyon gösterilebilmektedir (2).

Enfeksiyonlar: Grup A beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsillit veya farenjit 2–3 hafta sonra guttat psoriasis tetiklenebilmekte veya kronik plak psoriasis alevlenebilmektedir. Bu konuyla ilgili olarak bakteriyel endotoksinlerin bir süperantijen gibi davranarak T lenfositleri, makrofajları, Langerhans hücrelerini ve keratinositleri aktive ettiklerini ileri süren teoriler ortaya atılmıştır. Virüs ve mantar enfeksiyonları da hastalığı tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (1-3).

Mevsimsel değişiklikler: Psoriatik lezyonların aktivasyonunda mevsimler değişiklikler de etkili olmaktadır. Yaz mevsiminde, artan ultraviyolenin etkisi ile lezyonlar azalmaktadır. Hastaların düşük nemli ortamlarda uzun süreli kalmaları ise hastalığı şiddetlendirmektedir (1).

İlaçlar: Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerjik blokerler ve bazı ACE inhibitörleri psoriazisin alevlenmesine sebep olduğu saptanmış ilaçlar arasında yer almaktadır. Ayrıca bazı hastalarda kortikosteroidlerin aniden kesilmesiyle püstüler psoriazisin geliştiği veya plak psoriazisin alevlendiği gözlenmiştir (8).

Diyet, alkol kullanımı, sigara içimi ve obezite gibi yaşam tarzıyla ilişkili faktörlerin de psoriazisin seyrini etkilediğine dair çalışmalar da mevcuttur, fakat bunların etiyojideki rolleri tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (3).

2.1.6. Patogenez

Psoriazisin en önemli patolojik özellikleri epidermal proliferasyon, anormal keratinosit diferansiasyonu, süperfisyal dermal vasküler pleksusta uzama, dilatasyon ve permeabilite artışı, epidermis ve dermiste inflamatuvar T hücre infiltrasyonudur (2). Psoriazis lezyonlarındaki artmış mitoz ve epidermal proliferasyon ilk kez 1963 yılında Van Scott tarafından gösterilmiş ve bu bulgular daha sonraki yıllarda yapılan radyoaktif izotop çalışmaları ile de doğrulanmıştır (12).

T hücre aktivasyonu

Psoriazis T hücre aracılı immün bir hastalıktır. Patogenezi, antijen sunucu hücreler tarafından yapılan T hücre aktivasyonu, keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunu düzenleyen sitokin salgılanmasıyla ilişkilidir. Psöriatik lezyonlardaki artmış IL-2 ve IFN- γ ve azalmış IL-4 ekspresyonu nedeni ile hastalığın T-Helper tip 1 hücre sitokin paternine uyduğu düşünülmektedir. Aktive keratinositlerden salınan birçok farklı sitokin, keratinositlerin kendileri ve T lenfositlerin de içinde bulunduğu birçok hücre tipi üzerinde etkili olmaktadır. Bunlar arasında; IL-1, IL-6 ve IL -8, IFN- γ ve TGF- β bulunmaktadır (3).

T hücreleri psoriazis lezyonlarının başlangıcı ve gelişiminde rol oynamaktadır. Bu hücreler aracılığı ile gelişen fenotipik değişiklikler 3 aşamada ortaya çıkar.

- 1- T hücrelerinin aktivasyonu
- 2- T hücrelerinin deriye göçü
- 3- Derideki efektör T hücrelerinin sitokin salgılaması ve immünolojik kaskadın büyümesi.

T hücrelerinin aktivasyonu için öncelikle antijen sunuculara bağlanması gerekmektedir. Bu olay her iki tip hücre yüzeyinde bulunan adhezyon molekülleri

aracılığıyla gerçekleştirilir. Daha sonra ilk sinyali oluşturan antijen spesifik aktivasyon ortaya çıkar. T hücrelerinin özel reseptörleri antijen sunucu hücrelerde bulunan MHC-I ya da II ile sunulan antijeni tanır. Son olarak antijene spesifik olmayan hücre-hücre etkileşimi ile ikinci sinyal oluşur. Dolaşımdaki aktif T hücrelerinin deriye göçü de çok basamaklı bir olaydır ve birçok adhezyon molekülü ve kemokinlerin rol oynadığı hücre-hücre etkileşimlerini gerektirir. Deriye göç eden T hücresi tarafından keratinosit değişikliklerinin uyarılması ve diğer inflamatuvar hücrelerin sekresyonuyla lokal immün yanıt başlatılır. Birçok hücre tarafından salınan sitokinler, psoriazisteki fenotipik değişikliklerde önemli role sahiptir. CD4 (+) ve CD8 (+) T hücreleri tarafından T1 tip sitokinler (IFN- γ ve IL-2 gibi..) salgılanır. Bu sitokinler diğer hücrelerle etkileşerek kemokinler, TNF- α , GM-CSF, EGF, IL-8 gibi diğer proteinlerin salınımına neden olur. Böylelikle yeni inflamatuvar hücreler deriye göç eder, bu hücrelerin ve keratinositlerin aktivitesi artar ve psoriatik plak oluşur (11, 13). Psoriatik süreçte rol oynadığı düşünülen faktörler ve etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Psoriatik süreçte rol oynadığı düşünülen faktörlerden bazıları ve etkileri (11, 13).

IL-2	En güçlü T-lenfosit büyüme faktörüdür. IL-6, TNF- α , IFN- γ ’nın ve kendisinin üretimini uyarır
IL-8	Nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenezini uyarır
IL-12	T-lenfositlerin ve NK (natural killer) hücrelerin proliferasyonunu ve bu hücrelerden TNF- α , IFN- γ salınımını uyarır T-lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar Dendritik hücre-T-lenfosit bağlanmasını sağlar
IL-17	Keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını ve dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar
IFN-γ	Tüm lenfosit altgrupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokinin salınımını sağlar
TNF-α	Sitokinlerin salınımını uyarır, inflamasyon ve anjiyogenez mekanizmalarına katılır

Epidermal proliferasyon

Normal epidermiste bazal keratinositler ortalama 13 günde bir bölünürler. Bu 13 günlük sürenin de en büyük kısmını G1 fazında geçirirler. Çoğalan hücrelerin olgunlaşması ve dökülmeleri toplam 26 günlük bir zamanı kapsar. Psoriaziste ise bu süre 4 güne kadar kısalmıştır (3). Psöriaziste ayrıca tip1 keratinler olan K16 ve K17'yi içeren farklı keratinlerin ekspresyonunda belirgin değişimler görülür. Psöriatik deri keratinositleri, normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza karşı dirençlidir, bunun IFN- γ ve IL-15 gibi psöriatik deride bulunan bazı inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (14). Psoriazis lezyonlarında, hücre proliferasyonunu uyarıcı etki yapan c-GMP düzeyinin arttığı, inhibitör etki yapan c-AMP düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca keratinositlerin artmış proliferasyonunda, transforme edici büyüme faktörü (TGF), TNF- α , amfiregülin, keratinosit büyüme faktörü(KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı da düşünülmektedir (3,14,15). Çalışmalar, epidermal proliferasyon ve kutanöz inflamasyonun lezyonlu deriyle sınırlı kalmadığını, tutulum göstermeyen deri alanlarında da oluştuğunu kanıtlamıştır. Uyarılmış keratinositler, IL-1, TNF- α sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve lenfositlerin dokuya göçüne yol açarak inflamatuvar olayları başlatabilir (3). Kobner fenomeninin varlığı bu görüşü desteklemektedir (17).

Psoriazisin genetik temel üzerinde gelişen bir hastalık olduğu genel olarak kabul görmektedir. Anormal keratinosit proliferasyonu, diferansiasyonu ve vasküler değişikliklerin, T hücre aktivasyonu ile oluştuğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2, 9, 10).

2.1.7. Klinik

Psoriazis, psoriazis vulgaris ve atipik psoriazisler olmak üzere iki ana klinik formda ortaya çıkar.

2.1.7.1. Psoriazis vulgaris

Psoriazisin en sık görülen ve klasik belirtilerle ortaya çıkan tipidir. Eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi beyaz renkli skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Skuamlar künt bir cisimle kazınırsa beyaz lameller halinde dökülür(**mum lekesi fenomeni**). Kazıma işlemine devam edilirse skuamların altında önce eritemli bir zemin, sonra papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar(**Auspitz veya noktavi kanama belirtisi**). Lezyonsuz deriye travma sonucu 2-7 gün içinde yeni lezyonların oluşması ise **Köbner fenomeni** olarak isimlendirilir. Mum lekesi ve Auspitz fenomenleri tanıda, Köbner fenomeni ise hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir (1).

Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir. Çapları 2 mm'ye kadar olanlara **psoriazis punktata**, ortalama 3 cm olanlara **psoriazis nummularis**, daha büyük olanlara **plak psoriazis** denir. Ortadan iyileşip halka şeklinde oluşursa **psoriazis annularis**, düzensiz kenarlı olanlar **psoriazis serpiginosa**, harita şekilleri ortaya çıkarsa **psoriazis georafika** ismini alır. Subjektif semptom genelde yoktur, fakat bazen değişik şekillerde kaşıntı görülebilir (1, 19, 20).

Hastalığın özellikle seçtiği bölgeler saçlı deri, diz, dirsek ve sakral bölge olmakla birlikte tüm vücutta görülebilir. Mukozalar kural olarak tutulmaz (1, 2).

2.1.7.2. Atipik psoriazis tipleri

Klinik belirtiler, yerleşim yerleri ve prognoz açısından psoriazis vulgaristen farklıdır. Atipik psoriazislerde, mum lekesi fenomeni, Auspitz fenomeni ve Köbner fenomeni gibi tanı fenomenleri genellikle negatif olup tedaviye daha dirençlidirler.

Psoriatik eritroderma: Psoriazis vulgarisli hastalarda tetikleyici faktörlerin araya girişi veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, direkt olarak da başlayabilir. Yüz dahil tüm deride yaygın ve şiddetli eritem vardır. Skuamlar psoriazis vulgaristekiler kadar belirgin olmayabilir. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir. Ateş ve inflamasyona ait diğer belirtiler eşlik eder. Tedaviye dirençli, fatal olabilen ağır bir klinik tablodur (19, 28).

Püstüler psoriazis: Püstüler psoriazis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir klinik tablodur. Lokalize veya generalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (1, 2, 24).

Generalize Püstüler Psoriasis(Zumbusch tipi): Oldukça nadir görülen, fatal seyredebilen bir durumdur. En çok gençlerde görülür, kadın erkek oranı eşittir. Genellikle sistemik steroid tedavisinin ani kesilmesi, araya giren tetikleyici faktörler veya irritan tedavilere bağlı olarak psoriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişirse de doğrudan da görülebilir. Püstüller 2-3 mm çapında olup, eritemli zeminde, yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlarla birlikte birdenbire ortaya çıkar. Püstüller birkaç günde kurur, bunu yeni püstül atakları izler. Hızla tedavi edilmesi gereken ağır bir tablodur (19).

Lokalize püstüler psoriasis: El içi, ayak tabanı veya parmaklarda eritemli zemin üzerinde 2-4 mm çaplı püstüllerle karakterizedir, beraberinde sarı-kahverengi maküller veya eritemli skuamlı plaklar gözlenebilir. Hastaların az bir kısmında (%2-19) başka bölgelerde kronik plak psoriasis lezyonları bulunabilir. Hastalık kronik ve relapslarla giden bir seyir izler (28).

Guttat psoriasis: Özellikle çocuklarda sık görülen bir psoriasis tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde kırmızı-pembe renkli papüller şeklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psoriazisi tetikleyen en önemli etkindir. Psoriazisin bu tipinde uzun yıllar içinde spontan düzelme izlenebilmektedir (19, 28).

Palmoplantar psoriasis: En sık 20-60 yaş arası kadınlarda görülen bir tiptir. El içi ve ayak tabanında bilateral ve simetrik yerleşimli, eritemli zemin üzerinde 2-4 mm çaplı püstüllerle karakterizedir. Nadiren el ve ayak sırtı ile ekstremitelere yayılabilir. Püstüller başlangıçta sarı iken, giderek kahverengi bir renk alır ve yaklaşık bir hafta içinde iyileşirler (28).

Psoriatik artrit: Artropati, psoriazisin tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriazisli hastaların %5-30'unda gözlenir. Psoriatik artritin önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişikliklerin bulunmasıdır. Psoriatik artritin %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması oluşturur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Romatoid artrit gibi simetrik poliaritiküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriatik artritin %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mutilans formu daha nadir bir tutulum şeklidir (25-27).

İnvers psoriazis: Koltuk altı, kasık, meme altı, intergluteal bölge ve kulak arkası gibi intertriginöz bölgelere yerleşen psoriazis tipidir. Bu bölgelerdeki sürtünme ve nemden dolayı skuam yoktur, keskin sınırlı, eritemli, yer yer fissürlü alanlar vardır (1, 2, 28).

Foliküler psoriazis: Gövdede bulunan kıl foliküllerine lokalize noktasal lezyonlardır. Küçük, düz lezyonlar liken planusu andırır (2).

Saçlı deri psoriazisi: Psoriazisin en sık tuttuğu alanlardan biri saçlı deridir. Saçlı deri sınırında aniden kesilen, lokalize veya yaygın eritemli, sedefi skuamli plaklar bulunur. Sıklıkla oksipital bölgede yerleşir. Saç kaybına sebep olmaz (21).

Tırnak psoriazisi: Psoriazisli hastaların %10-78'inde tırnak tutulumu olabilir. El tırnakları daha sık etkilenir. Yüksük tırnak, diskolarasyon, onikoliz, subungual hiperkeratoz, yağ damlası ve splinter hemorajiler görülebilir (20, 23).

2.1.8. Tedavi

Psoriazis tedavisinde temel amaç DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal turnover'ı normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır. Hastalığın immünpatogenezinin daha iyi anlaşılması nedeniyle, tedaviler T hücrelere ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanmaktadır. Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olarak 3 gruptur.

Topikal tedaviler: Topikal tedavi genelde hafif ve orta şiddetteki psoriazis vakalarında tercih edilir. Şiddetli olmayan plak psoriazis olguları tüm vakaların %90'mına yakınıni oluşturduğundan topikal tedaviler psoriazis tedavisinde önemlidir (29). Topikal tedavide çok eskiden beri kullanılan katran, vazelin, antralin, kortikosteroidler, salisilik asit gibi ajanlarla birlikte, nispeten daha yeni olan D vitamini analogları, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleri gibi son yıllarda kullanımları artan ilaçlar tedavi seçenekleri arasındadır (2).

Fototerapi: Fototerapi, ultraviyole radyasyonu veren floresan lambalar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemidir. Özellikle, topikal tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu yaygın psoriaziste sistemik tedavilerden önce fototerapinin uygulanması kabul gören bir uygulamadır.

Psoriasis tedavisinde ultraviyole B (290-320 nm) ve ultraviyole A (320-400 nm) kullanılmaktadır. Ultraviyole B spektrumu biyolojik yönden en aktif dalga boylarını içerir.

Ultraviyole A, ultraviyolenin en uzun, bu nedenle enerjisi en düşük dalga boylarını içerir. Ultraviyole A daha derine penetre olduğu halde fotonlar düşük enerjili olduğu için tedavi edici etkisi daha azdır (2). Ultraviyole A, etkinliğinin artırılması için ışığa duyarlandırıcı psoralen ile birlikte kullanılır (PUVA). PUVA, 8-metoksipsoralen (8-MOP) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alınımından yaklaşık 2 saat sonra ultraviyole A veren kabinlerde ışığa maruz kalınmasıyla yapılır. Tedavi haftada 2 veya 3 seans şeklinde uygulanmaktadır.

Sistemik tedavi: Şiddetli psoriasis vulgaris, psoriatik eritroderma, generalize püstüler psoriasis, psoriatik artrit ile topikal tedavilere ve fototerapiye yanıt vermeyen orta şiddetteki psoriasis vakalarında sistemik tedaviler tercih edilir.

Metotreksat: DNA sentezini ve protein sentezini inhibe eder, keratinosit proliferasyonunu azaltır, T hücrelerini azaltır, nötrofil kemotaksisini baskılar ve sitokin üretimini baskılar.

Retinoidler: A vitamini derivativesidirler. Epidermal proliferasyonu, keratin 16 ekspresyonunu inhibe eder, nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunu baskılar, Langerhans hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive eder. Püstüler ve eritrodermik psoriasisde tercih edilir. Psoriasisde en sık kullanılan retinoidler, etretinat ve asitretindir.

Siklosporin: IL-2 üretimini ve T hücre aracılı immüniteyi baskılar, ICAM-1'i azaltır, keratinosit proliferasyonunu inhibe eder.

Kullanılan diğer sistemik ilaçlar mikofenolat mofetil, hidroksiüre, fumarik asit esterleri, tiyoguanin, sulfasalazin, azatiyopurin, kalsitriol, kolşisin, dapson, propiltiourasil, takrolimus ve çok sayıda biyolojik ajanlardır (31, 32). Bugün psoriasis tedavisinde rutin kullanıma girmiş dört biyolojik ajan vardır. Bunlardan etanersept ve infliksimab TNF- α 'yı inhibe etmekte, efalizumab ve alefasept de T hücrelerinin aktivasyonu ve reaktivasyonunu bloke etmektedir. Ayrıca psoriasis patogeneğinde rol oynayan sitokinler ve reseptörler üzerine etkili çok sayıda ilaçlar da geliştirilmeye çalışılmaktadır (1, 33).

2.1.9. Prognoz

Psoriazisin seyri değişkendir. 1 ile 50 yıl arasında remisyonlar bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların yaygınlığı, psoriazisin tipi prognozu etkileyen faktörlerdir. Erken başlangıçlı ve aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Generalize püstüler psoriazis ve eritrodermik psoriazis gibi şiddetli formlarda prognoz iyi değildir. Sekonder infeksiyonlar, tedaviye bağlı komplikasyonlar, metabolik sorunlar yaşamı tehdit edebilir (1, 2). Vakaların 1/3'ünde 1–50 yıl arasında değişen zamanlarda spontan remisyon gözlenebilmektedir (1, 2, 5).

2.2. Aterotromboz

Aterotromboz, ateroskleroz zemininde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanır. Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima ve medyasını tutan sekonder olarak adventisya tabakasında etkileyen, esas olarak endotel disfonksiyonuyla başlayan kronik inflamatuvar-fibroproliferatif karakterde vasküler bir bozukluktur. Tromboz aterosklerozun en korkulan ve mortalite-morbidite üzerinde en büyük katkısı olan komplikasyonudur (141).

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalma sonucunda ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görölmesidir. Plazmada LDL-kolesterol düzeyleri yükseldi inde çok miktarda LDL partikülü endotelden geçerek intimaya girer ve burada birikir. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz oldu u için lipoprotein partiküllerinin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. intimadaki proteoglikanlara ba lanan lipoprotein partikülleri yakalanır ve bulundukları yerde uzun süre alıkonulurlar. Proteoglikanlara ba lı lipoprotein partikülleri oksidasyon veya di er kimyasal modifikasyonlara maruz kalır ve bu süreç ço u ara tırmacı tarafından erken aterosklerozun önemli bir bile eni olarak kabul edilir (142). Ateroskleroz, arter intimasında ba layan lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Aterosklerotik süreç, tüm vasküler yata ı etkiler. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile ba lar. Daha sonra, intima ve media tabakasında aterosklerotik plak geli ir. Aterosklerotik plaktaki akut de i iklikler (aterotromboz) ile ateroskleroz, öölümle sonuçlanabilen klinik hastalıklara dönü ebilir. Aterosklerotik pla ın yırtılması, endotel

fonksiyonların bozulması, inflamasyon ve bazı maddelerin (adhezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri) salınımı sonucu trombüs geli ebilir. Akut iskemik olayların altında yatan bu olaylar dizisi, ateroskleroz ve tromboz süreçlerinin birbirleri ile sıkı ili kilerinden dolayı aterotromboz olarak adlandırılır (143). Aterotromboz erken ve ileri safha olarak iki a amada gerçekleşir.

2.2.1. Erken aterotromboz

2.2.1.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu aterotrombozun ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan bir organdır. Kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, antiinflamatuvar ve antitrombotik görevleri bulunmaktadır (156). Endotel disfonksiyonu başladıktan sonra (endotel aktivasyonu), aterosklerotik olay başlamış olarak kabul edilir ve bundan sonra endotelden bir dizi inflamatuvar medyatör salınır. Aktive endotelde NO salınımı azalır, normal bariyer fonksiyonlar kaybolur ve endotelin aterojenik partiküllere karşı geçirgenliği artar. NO ve PGI₂ azalır, vazodilatatör rezerv bozulur. Ayrıca endotelin-1 ve anjiotensin II ekspresyonu artar, vazokonstriktör cevapta artışın yanısıra bu medyatörler büyüme faktörlerini aktive ederler. Disfonksiyone endotel antikoagülan özelliklerini kaybeder, prokoagülan aktivite gösterir. PAF, PAI-1, TF ve trombomodulin disfonksiyone (aktive) endotelden aşırı salınarak prokoagülan bir durum oluşturur (157, 158).

Diyabet, hipertansiyon, yüksek LDL-kolesterol, düşük HDL-kolesterol, sigara, fiziksel inaktivite gibi klasik risk faktörleri dışında inflamasyon, infeksiyon, yüksek homosistein ve obezite gibi durumlarda endotel üzerinde özellikle oksidan stresi arttırıp toksik radikallerin oluşumuna ve endotelial disfonksiyona neden olmaktadır (159).

2.2.1.2. Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar

Normal fonksiyonları bozulmuş, sızdıran endotelden LDL-kolesterol transportu ateroskleroz patogenezinde en önemli mekanizmadır. LDL-kolesterol transportu, apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Proteoglikanlar endotelial bazal membranda ve

internal elastik laminada bol miktarda bulunur. Bu etkileşim, aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması dışında inflamatuvar reaksiyonları tetiklemesi ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir (160, 161).

2.2.2. İleri aterotromboz

2.2.2.1. Vasküler yeniden şekillenme (remodeling)

Aterom plağının olduğu bölgede damar duvarının lümeni tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir (161).

2.2.2.2. Yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon)

Normal bir damarda adventisya ve tunika medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir. Ateroskleroz veya hipertansiyona bağlı olarak damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini arttırır. Oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak neovaskülarizasyon başlar (162).

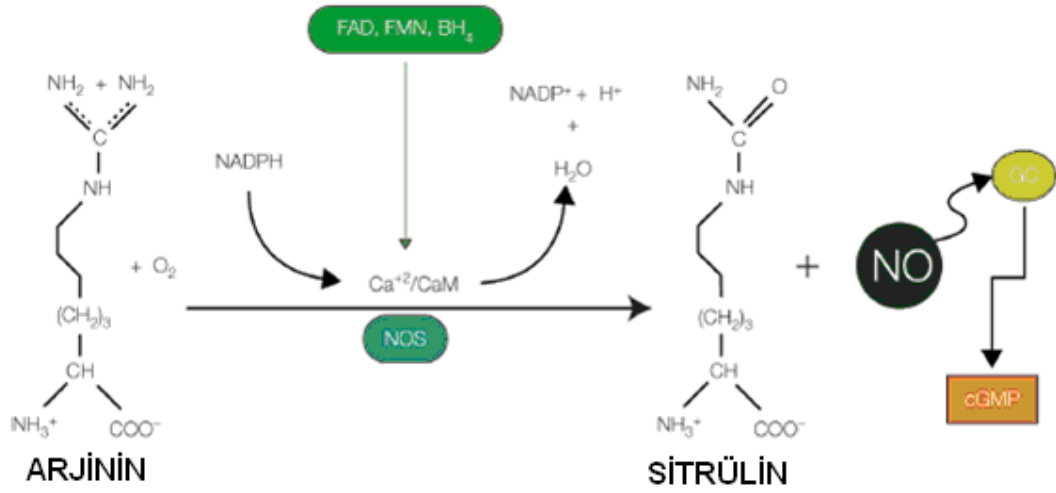
2.2.2.3. Plak rüptürü

Uygun koşullar altında lipid çekirdeği saran fibröz kapsül rüptüre olur. Böylelikle yüksek trombojeniteye sahip lipid çekirdek pıhtılaşma faktörleri ve trombositler ile temasa geçerek trombüs oluşumuna neden olur. Oluşan trombüs kan akımının azalmasına veya tamamen kesilmesine neden olarak iskemik değişikliklere ve nekroza kadar varabilen doku hasarına neden olur (163).

2.3. Nitrik Oksit

Endotelden salınan bazı vazoaktif moleküllerin vasküler tonus üzerinde etkileri olduğuna dair ilk yayınlar 1970'lerin sonlarında yapılmış, daha sonraları, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak adlandırılan bu molekülün NO olduğu, 1987 yılında Louis Ignarro ve Salvador Moncada tarafından gösterilmiştir (45). Nitrik oksit, membranlardan kolayca geçebilme özelliğine sahip lipofilik yapıda bir serbest radikaldir. Gaz tabiatındadır, en dış elektron halkasında serbest bir elektron taşır.

Yüksüz olması ve çiftlenmemiş bir elektron bulundurması hücreden hücreye çok kolay şekilde geçişine izin vermektedir. Bu özellikleri ile ideal bir fizyolojik haberci niteliği kazanmaktadır. Biyolojik dokularda, NOS enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyon sonucunda L-arjininden, L-sitrülin ve NO meydana gelir (Şekil 1). İnsanda birbirinden farklı yapısal ve fonksiyonel özellikleri bulunan 3 farklı NOS tanımlanmıştır: Nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS). nNOS ve eNOS esas olan formlardır ve aktiviteleri intrasellüler Ca ve Ca bağlayan protein kalmodulin tarafından düzenlenir. iNOS aktivasyonu ise Ca'dan bağımsızdır, salınımı IL-1, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlere ve bakteriyel endotoksinlere cevap olarak makrofaj, astrosit, mikrogliya gibi hücrelerce yapılır (49-51).



Şekil 1: NO oluşumu (Kısaltmalar: Ca²⁺/CaM, Kalsiyum/Kalmodulin; NOS, Nitrik oksit sentaz; cGMP, siklik guanozin monofosfat; GC, Guanilat siklaz; NO, Nitrik oksit; FAD, Flavin adenin dinükleotid; FMN, Flavin mononükleotid; BH₄, Tetrahidrobiopterin) (49).

NO, dokulardaki konsantrasyonlarına bağlı olarak koruyucu veya bunun tam tersi yıkıcı etkiler gösterebilir. Fizyolojik şartlarda dokularda yaklaşık 10 nM düzeylerindeki düşük konsantrasyonlarda bulunur ve bu durumda yapımdan eNOS ve nNOS sorumludur. Düşük konsantrasyonlarda oluşan NO, guanil siklazı aktif hale getirir, böylece cGMP oluşumu artar. cGMP protein kinazları aktive eder, miyozin hafif zincirlerinin defosforilasyonuna ve kas gevşemesine yol açar. Sonuç olarak,

damarlarda gevşeme, kan basıncında düşme ve yerel kan akımında artış meydana gelir.

iNOS ile yüksek konsantrasyonda ve sürekli üretilen NO ise, reaktif nitrojen oksit türlerinin (RNOS) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) ortaya çıkmasına neden olur. Güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO^-) bunlardan biridir ve oksidatif stres yoluyla hücrelerde hasar oluşturur (49-51).

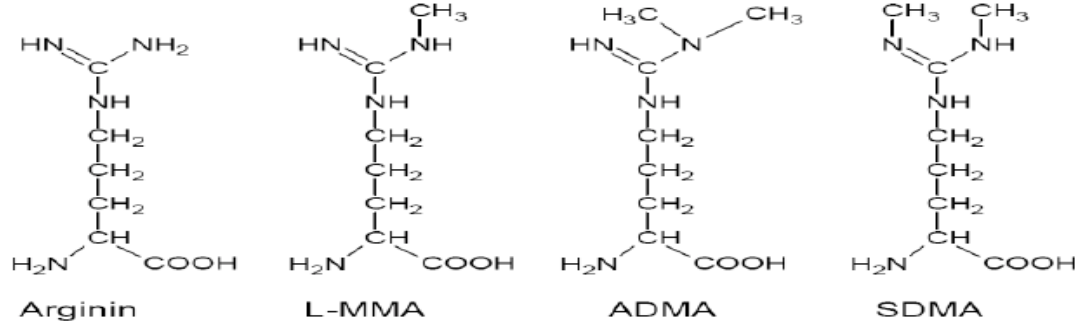
NO tarafından sentezi arttırılan cGMP'nin etkilerine katkı sağlayan bir özelliği de, NOS enziminin kompetatif endojen inhibitörleri olan, ADMA ve L- monometil arjinin (L-MMA)'i metabolize eden, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enziminin ekspresyonunu arttırmasıdır. Bu sayede endotelyal bölgede gerekli olan NO konsantrasyonunun devam ettirilmesi sağlanır (52).

NO fizyolojik konsantrasyonlarda, hemen hemen tüm organ ve sistemlerde değişik biyolojik etkilere sahiptir (47). Gastrointestinal sistem, havayolları, kavernöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür. Ayrıca merkezi sinir sisteminde, hafızanın şekillenmesini de içeren çeşitli fonksiyonları bir nörotransmitter olarak destekler (49). Periferde ise gastrointestinal, solunum ve genitoüriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler. İlave olarak NO'nun, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda da fonksiyonu vardır. Artmış NO oluşumu, miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonları ile sonlanan durumlara neden olabilir. Diğer taraftan fizyolojik miktarlardaki NO, vazodilatasyona, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna ve mikrosirkülasyonda artışa neden olarak, dokuların oksijenlenmesi yönünde çok yararlı katkılar sağlayabilir (53).

2.4. Asimetrik Dimetilarjinin

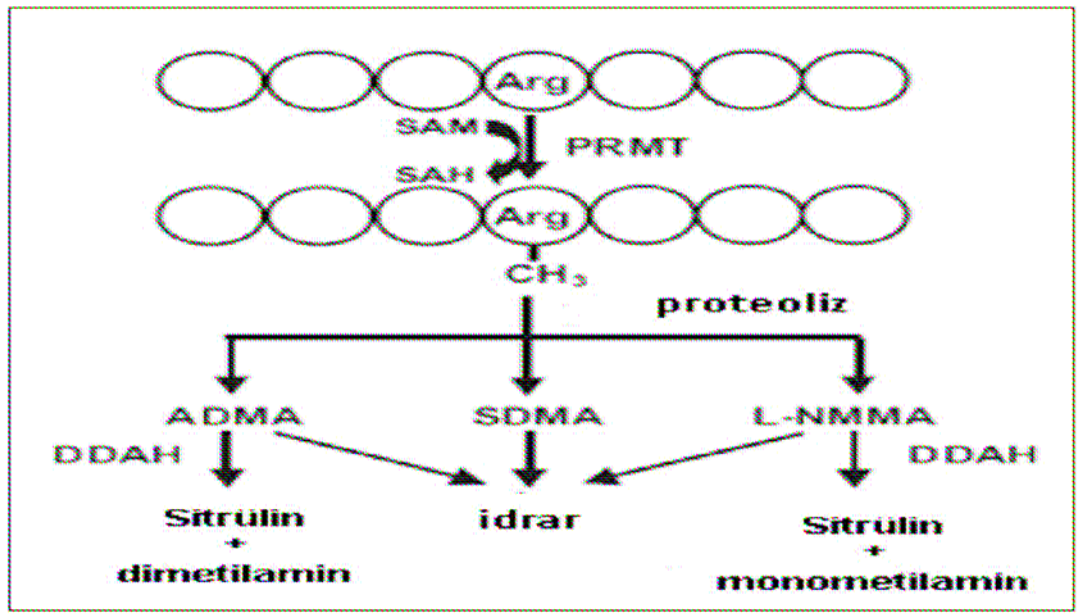
ADMA, ilk kez 1992 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından NOS'un endojen bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır (37). Proteinlerdeki arjinin rezidülerinin, protein arjinin metiltransferaz (PRMT) enzimi aracılığı ile metillenmesiyle meydana gelir (35). Metilasyon, proteinlerdeki arjininlere ait guanido gruplarındaki azotlara 1 veya 2 metil grubu eklenmesi ile gerçekleştirilir. PRMT'nin iki tipi vardır: Tip 1, dimetilasyon ile ADMA oluşumunu katalizlerken, tip 2 yine dimetilasyon yaparak simetrik dimetilarjinin (SDMA) oluşumunu sağlar. Her iki tip PRMT'nin birkaç

izoformu vardır, her iki izoformu da monometilasyon ile L-MMA oluşumuna yol açabilir (35). Bu ürünlerden ADMA ve L-MMA, NOS inhibisyonu özelliğine sahipken SDMA'nın böyle bir özelliği yoktur (38). ADMA, L-MMA ve SDMA'nın yapıları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: ADMA, L-MMA ve SDMA'nın yapıları (35).

Metilarjininlerin eliminasyonu renal atılım ve enzimatik yıkım yolları ile olabilir. SDMA büyük ölçüde renal yoldan uzaklaştırılırken, ADMA ve L-MMA DDAH enzimi ile sitrülün, dimetilamin ve monometilamine parçalanırlar (Şekil 3).



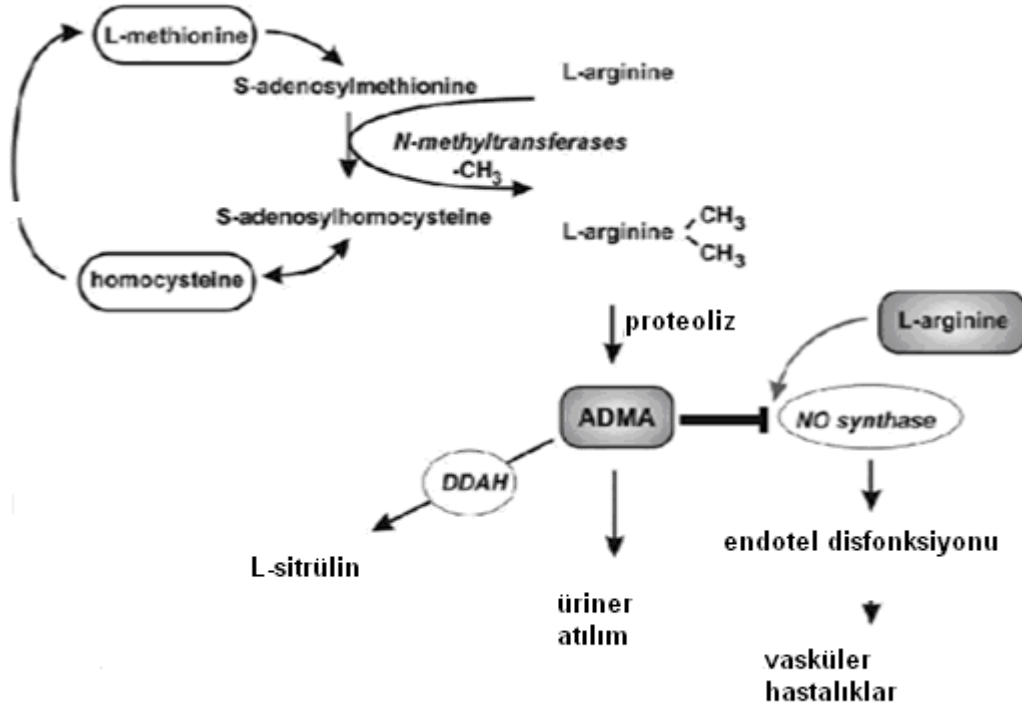
Şekil 3: Metilarjininlerin metabolizması (38).

DDAH'ın kromozom 1 üzerindeki genlerce kodlanan ve her biri farklı dokulara özgü olmasına rağmen benzer aktivite gösteren 2 izoenzimi vardır (DDAH-1, DDAH-2). DDAH gen ekspresyonu ve aktivitesinin düzenlenmesi henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, endotel hücrelerinin in vitro TNF- α veya okside LDL ile inkübasyonlarının bu enzimin aktivitesini düşürdüğü gözlenmiştir (39). S-nitrozilasyon ile oluşturulan oksidatif stres, yüksek glukoz ve homosistein düzeyleri gibi faktörler de DDAH aktivitesinin azalmasına dolayısıyla ADMA seviyelerinin yükselmesine neden olur (38, 40).

ADMA, NOS'un substratı olan L-arjinin ile enzime bağlanmak için yarışarak NO sentezini inhibe eder. NO seviyelerinin azalmasıyla birlikte endotelial disfonksiyon gelişir ve buna bağlı patolojiler ortaya çıkmaya başlar. ADMA'nın birçok hastalığın patofizyolojik mekanizmaları içinde yer aldığını gösteren çok fazla sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ortak nokta ise, molekülün, vasküler yatak ve periferel dolaşım üzerindeki olumsuz etkileridir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış aterosklerotik vasküler hastalık riski ile beraber yüksek ADMA seviyeleri gözlenmektedir. Hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda da, yüksek ADMA seviyelerinin artmış kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41, 42).

Homosistein seviyelerindeki yükselmeler de DDAH'ın direkt inhibisyonu ile ADMA artışına ve buna bağlı artmış kardiyovasküler hastalık riskine neden olur. Bu direkt etkinin yanında homosisteinle ADMA'nın metabolik olarak da ilişkileri vardır. Homosistein metabolizması içindeki S-adenozil metiyonin (SAM), metil grubunu arjinine vererek S-adenozil homosisteine ve bu molekül de en sonunda homosisteine dönüşmektedir. Bu nedenle artmış homosistein düzeyleri ADMA artışına neden olarak kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunmaktadır (38, 44). Homosistein ve ADMA arasındaki bu ilişki Şekil 4'de gösterilmektedir.

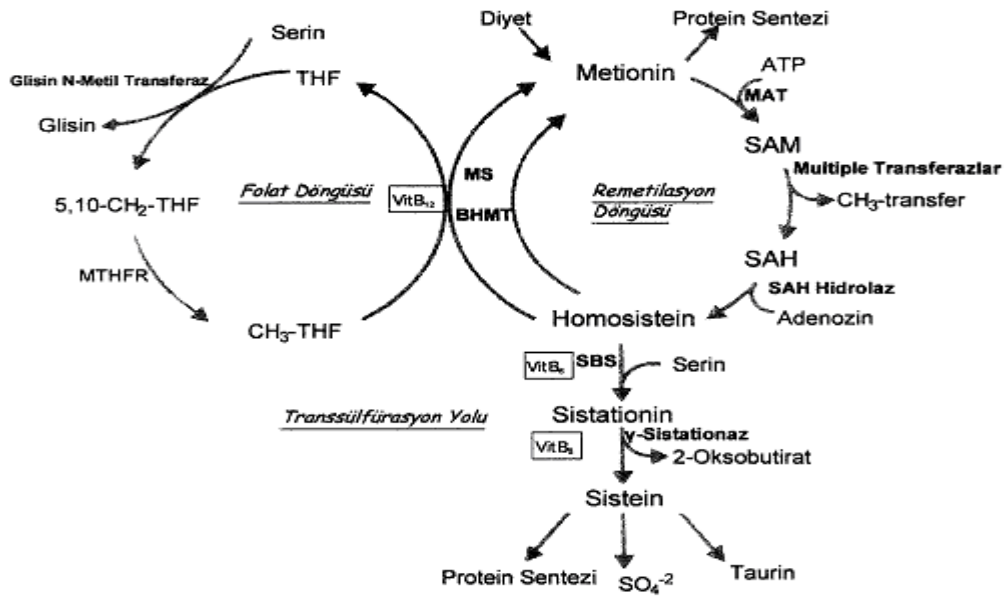


Şekil 4: ADMA ve homosistein arasındaki metabolik ilişki (37).

2.5. Homosistein

Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin demetilasyonu ile oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Metiyonin ATP kullanılan bir reaksiyon ile SAM'a dönüştürülür ve oluşan SAM birçok reaksiyonda metil vericisi olarak kullanılır. Metil grubunu kaybeden SAM, S-Adenozilhomosistein'e dönüşür. Bundan da hidroliz reaksiyonu ile homosistein ve adenozin oluşur. İnsanda homosisteinin oluşturan tek reaksiyon budur (55, 56). Oluşan homosistein iki yolla metabolize edilebilir: Remetilasyon veya transsülfürasyon. Bu iki yoldan birisinde meydana gelen anormallikler hiperhomosisteinemiye neden olabilir.

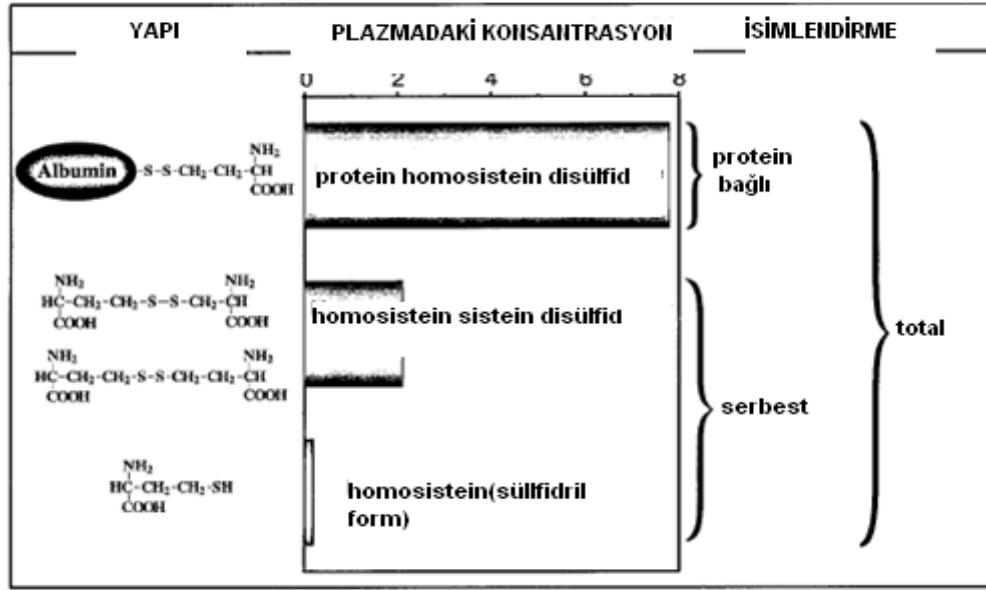
Remetilasyon, metil vericisi olarak 5-metil tetrahidrofolat, kofaktör olarak B12 vitamini kullanıldığı ve metiyonin sentaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile gerçekleşir. Bu döngü sayesinde metiyoninin aktif formu olan SAM; DNA, RNA, hormon, lipid ve birçok nörotransmitterin metilasyonunda kullanılmak üzere geri kazanılmış olur (57). Şekil 5'de homosistein metabolizması gösterilmektedir.



Şekil 5: Homosistein metabolizması (58).

Diyetle fazla miktarda metiyonin alındığı durumlarda metiyonin sentaz inhibe olur ve transsülfürasyon yolu aktif hale gelir. Bu yolda homosistein, serin ile birleşerek sistatyonini oluşturur. Bu başlangıç basamağını sistatyonin sentaz enzimi katalizler. Reaksiyon için kofaktör olarak B6 vitamini gerekir. Bundan sonra sistatyonin başka bir B6 vitamini bağımlı enzim olan sistatyonaz ile sistein ve ketobütirata hidrolize edilir. Fazla sistein organik sülfatlara veya taurine hidrolize edilir veya idrarla atılır (57).

Fizyolojik şartlarda homosistein yapımı ve yıkımı denge halindedir ve oluşan homosisteinin yaklaşık %50'si remetilasyon reaksiyonu ile tekrar metiyonine dönüştürülür. Dolaşımdaki homosisteinin %1'den daha az miktarı indirgenmiş serbest formda bulunurken, %10-20 kadarı homosistein – sistein disülfid bağlı şekilde, geri kalan %80-90'lık kısımda proteinlere bağlı halde bulunur (Şekil 6).



Şekil 6: Dolaşımdaki homosistein formları (63).

Hiperhomosisteinemi genel populasyonda yaklaşık %5 oranında görülen; vasküler, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklarla, doğumsal anomalilerle, osteoporoz, diyabet, renal hastalıklar, nöropsikiyatrik bozukluklar, kanser ve halen araştırılmakta olan pek çok hastalıkla ilgili klinik bir durumdur. Nedeni; genetik defektler, beslenme bozuklukları, renal hastalıklar, alkolizm, hipotiroidi ve bazı ilaçlar olabilir (59). Hiperhomosisteinemiler, plazma homosistein seviyelerine göre 3'e ayrılırlar:

Ciddi hiperhomosisteinemi: Metiyonin metabolizmasında görev alan bazı enzimlerin eksiklikleri, plazma ve idrarda 100 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde homosistein düzeylerinin görülebildiği nadir hastalıklara neden olur. Herediter homosistinüri adı verilen bu durum yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir ve çoğu vakada sebep, sistatyonin sentaz genindeki kalıtsal bir defektir. Bu hastalarda; iskelet deformiteleri, oküler anomaliler, mental retardasyon, hepatik steatoz ve erken ölüm görülür. Tedavi edilmeyen vakaların yarısında 30 yaşından önce, miyokard infarktüsü, inme veya venöz tromboembolizm ortaya çıkar (59, 61).

Orta şiddette hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein seviyeleri 30–100 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Orta şiddette B12 vitamini yetersizliğinde, ciddi folik asit eksikliğinde veya böbrek yetmezliğinde ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliğindeki artışının

mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, homosisteinin azalmış klerensi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Hafif hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein seviyeleri 10-30 µmol/L arasındadır. Genel popülasyonda, özellikle yaşlı kişilerde en sık görülen homosisteinemi tipidir. Sebep genelde renal yetmezlik veya hafif-orta şiddet arasında değişen B12 vitamini eksikliğidir. Genetik faktörler de bu duruma katkıda bulunabilir. Beslenme bozuklukları, sigara içimi ve bazı ilaçların kullanımı da etiyolojideki faktörler arasında yer alır (59). Hiperhomosisteinemi nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hiperhomosisteinemi nedenleri (59).

Ciddi hiperhomosisteinemi (>100 µmol/L)

- Herediter homosisteinüri
- Herediter B12 vitamini kullanım bozuklukları
- Ciddi B12 vitamini eksikliği

Orta Şiddette Hiperhomosisteinemi (30 – 100 µmol/L)

- Böbrek yetmezliği
- Orta derecede B12 vitamini eksikliği
- Ciddi folik asit eksikliği

Hafif Hiperhomosisteinemi (10- 30 µmol/L)

- Sistatyonin beta sentazda heterozigot defekt
- Renal yetmezlik
- Renal transplantasyon
- Hafif folik asit eksikliği
- B6 vitamini eksikliği
- Hipotroidi
- Alkolizm
- Bazı ilaçlar (Niasin, fibratlar, metotreksat, izoniazid, levadopa ,trimetoprim)

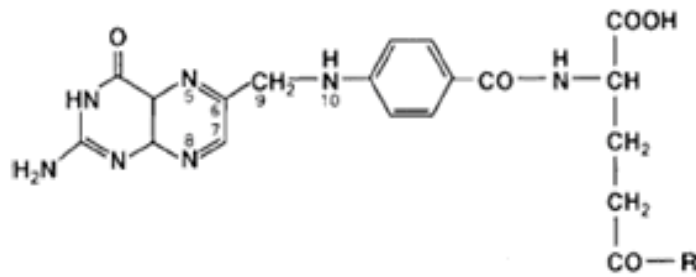
Bugüne kadar yapılan çok sayıda klinik ve epidemiyolojik çalışmada hiperhomosisteinemisinin aterotrombotik hastalıkların gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık veya

tekrarlayan venöz tromboz vakalarında %40'a kadar varan oranlarda homosistein yüksekliği görülebilmektedir (60, 65-67). Son zamanlarda yapılan çalışmalar hipermosisteineminin endotel hücre disfonksiyonuna ve aterotrombozla ilişkili olan endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde apoptoza neden olduğunu göstermektedir (68).

2.6. Folik Asit

Folik asit pteridin halkası, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşan sentetik bir folat türevidir (Şekil 7). İnsanda 9 farklı folat türevi molekül bulunur. Folik asit suda çözünen bir B vitamini derivativesidir. İsmi Latince yaprak anlamına gelen 'folium' kelimesinden gelmektedir. İnsanda de novo sentezi olmadığı için diyetle yeterli miktarda alınması zorunludur. Yeşil sebzelerde, turunçgillerde, buğday ve diğer tahıllarda ve karaciğerde bulunur (76).

Folat türevleri, nükleik asit sentezinde ve metilasyon reaksiyonlarında tek karbon vericisi olarak görev yaparlar. Sentetik bir folat türevi olan folik asit, diyetle doğal olarak bulunan folat türevlerinden, sadece bir glutamat artığı taşıması ve okside halde bulunmasıyla ayrılır. Vücutta koenzim ve düzenleyici moleküller olarak kullanılan diğer folat türevleri birden fazla glutamat artığına sahiptir(79).



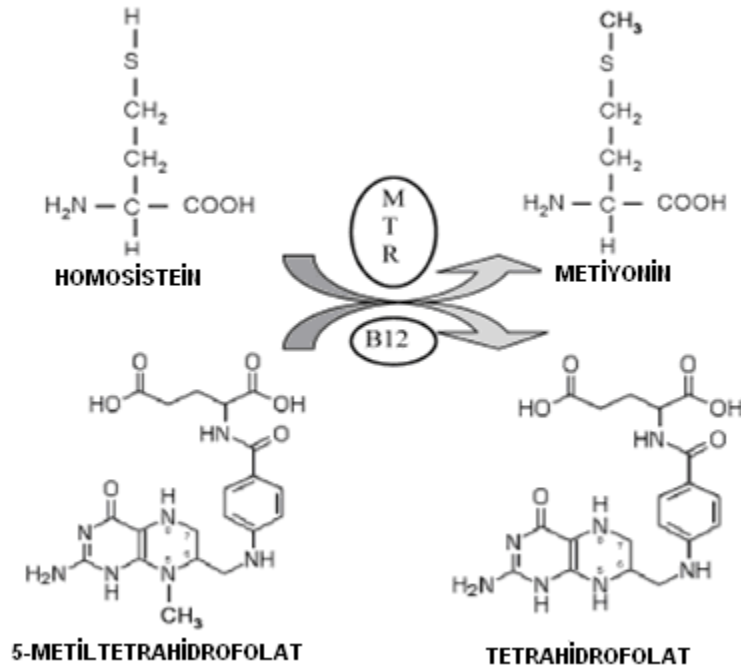
Şekil 7: Folik asitin yapısı (76).

5-Metiltetrahidrofolat (5-MTHF) folik asitin aktif metabolitidir ve yapısal olarak NO sentezinde rol alan eNOS enziminin kofaktörü olan tetrahidrabiopterin (BH4) benzer. 5-MTHF, folatın intestinal hücrelerden dolaşıma geçen formudur (76).

Folat türevleri tek karbonlu grupların transferinde önemli rolleri olan koenzimlerdir. Bu koenzimler: Serinin glisine dönüşümü, histidin katabolizması, timidilat sentezi, metiyonin sentezi, pürin ve pirimidinlerin sentezinde görev alırlar (80).

Günlük diyetle yaklaşık 400 µg folat bulunur. İnsanda günlük ihtiyaç ise yaklaşık 50 µg kadardır. Karaciğerde poliglutamit halinde yaklaşık 5 mg kadar folat depo edilebilir; yani hiç folat alınmasa bile folat eksikliğinin ortaya çıkması için birkaç aylık bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Folat eksikliğine neden olan etkenler arasında: gebelik, karaciğer hastalığı ve maligniteler gibi aşırı folat tüketiminin olduğu durumlar, gastrointestinal sistemden emilimin bozulduğu mide-barsak cerrahisi, intestinal infeksiyonlar veya inflamatuvar hastalıklar, besinlerle yetersiz alım veya metotreksat, trimetoprim gibi antifolat ajanların kullanılması sayılabilir (80).

Folat türevleri homosistein metabolizması için kilit görev alırlar. Homosisteinin yıkımı için kullanılan, transsülfürasyondan sonraki ikinci yolda metiyonine remetilasyon için gerekli olan metil grubu, 5-MTHF tarafından sağlanır. Metiyonin sentaz enziminin katalizlenen bu reaksiyonda, B12 vitamini metil grubu için ara taşıyıcı konumundadır. Remetilasyon sonucunda elde edilen metiyonin peptidlerin yapısına girebilir ya da metiyonin adenosil transferaz ile ATP den bir adenosil grubu transferi ile SAM'a dönüşebilir. SAM evrensel metil vericisidir ve hücre için birçok anahtar reaksiyonda metil grubu sağlayıcısı olarak görev yapar. Metil grubunu kaybeden SAM, S-adenosil homosisteine dönüşür. Bundan da hidroliz ile tekrar homosistein oluşur. Bu döngü, homosistein-metiyonin döngüsü olarak adlandırılır (Şekil 8) (77).



Şekil 8: Homosistein-metiyonin döngüsü (77).

Bu döngünün hatasız işleminin koşulu folat metabolizmasının normal olmasıdır. 5-metiltetrahidrofolat, FAD bağımlı bir enzim olan 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz ile 5,10 metilentetrahidrofolatdan yapılır. Bu molekül ve diğer folat türevleri çeşitli reaksiyonlarda tek karbon vericisi olarak görev aldıktan sonra en son tetrahidrofolata dönüşürler. Bu molekülde serin hidroksimetil transferaz katalizörlüğünde gerçekleşen serin – glisin dönüşümüyle birlikte tekrar 5,10 metilen tetrahidrofolata çevrilir ve döngü tamamlanmış olur (77).

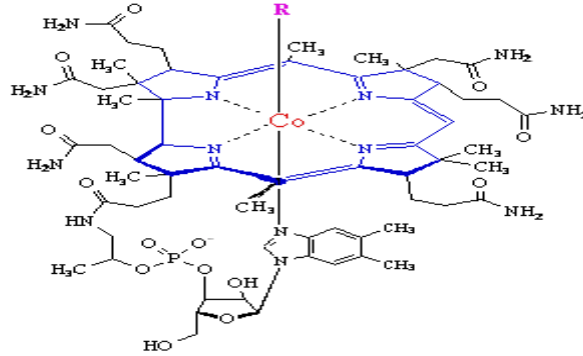
Folik asitin direkt ve indirekt yollarla antioksidan etkisi olduğu ve endotel disfonksiyonunu azalttığı bilinmektedir (81-83).

Folik asitin ateroskleroza karşı koruyucu etkileri de olduğu bilinmektedir (76).

2.7. B12 Vitamini

B12 vitamini, stabil bir karbon-metal bağına sahip tek biyolojik moleküldür. Molekülün kobalt atomu içeren merkezine korin halkası denir ve bu halkaya çeşitli yan gruplar bağlıdır. Korin halkası merkezinde kobalt bulunan 4 pirol halkasından

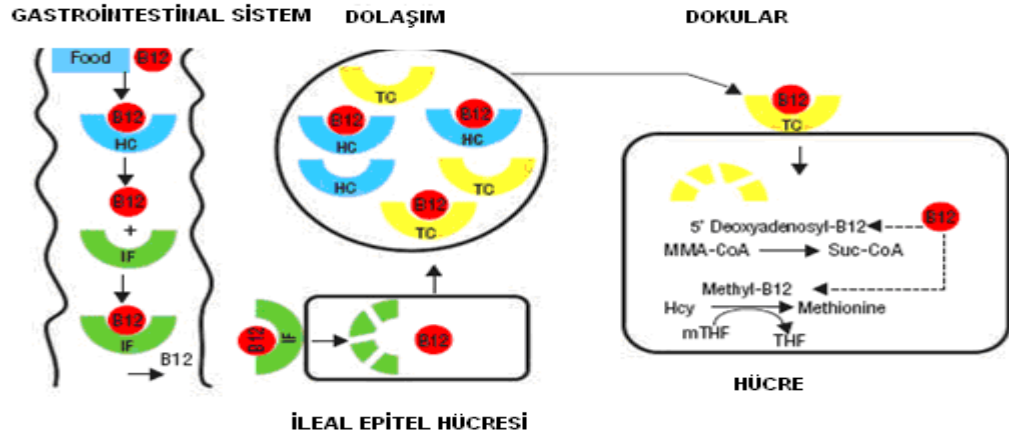
oluşur. Her pirol halkası azot atomları ile merkezdeki kobalt atomuna bağlıdır. (Şekil 9)



Şekil 9: B12 vitamininin yapısı (86).

B12 vitamini; et, süt, yumurta gibi hayvansal gıdalarda bulunan bir kobalamin türevidir. Günlük ortalama bir diyetle 3-30 µg B12 vitamini bulunur. Bunun 1-5 µg'ı absorbe edilir. Besinlerle alınan B12 vitamini proteinlere bağlı olarak mideye gelir. Burada pepsin ve hidroklorik asit ile bağlı olduğu proteinlerden ayrılır. Serbest kalan B12 vitamini tükrük bezlerinden salgılanan haptokorin ile birleşir. Bu şekilde incebarsaklara geçiş olur ve haptokorin burada pankreatik enzimlerce parçalanır. Serbest kalan B12 vitamini, midenin parietal hücreleri tarafından salgılanan bir protein olan intrinsek faktöre bağlanır. İntrinsek faktör - B12 vitamini kompleksi incebarsakların distal kısmındaki cubilin reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır (86, 87). İntrinsek faktör proteoliz ile parçalanır.

Dolaşıma geçen B12 vitamini; transkobalamin ve haptokorin adlı iki taşıyıcı proteine bağlanır. B12 vitamini bağlı transkobalamin holotranskobalamin olarak adlandırılır. Holotranskobalamin tüm dokulara dağılan aktif formdur, haptokorine bağlı formun fonksiyonu ise bilinmemektedir. Holotranskobalamin hücre içine alındıktan sonra transkobalamin parçalanır ve B12 vitamini serbest kalır (Şekil 10). Serbest kalan B12 vitamini iki önemli reaksiyonda koenzim olarak görev yapar. Birinci reaksiyon, metilmalonil-CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümüdür. İkinci reaksiyon ise, homosisteinin metiyonine dönüşümüdür ki bu reaksiyon sırasında, metiltetrahidrofolat-tetrahidrofolat dönüşümü de olur. Tetrahidrofolat DNA sentezi için gerekli bir molekül olduğundan, B12 vitamini eksikliği DNA sentezinde bozukluklara neden olur (85).



Şekil 10: B12 vitamini emilimi (85).

B12 vitamini eksikliği nedenleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: B12 vitamini eksikliği nedenleri (88).

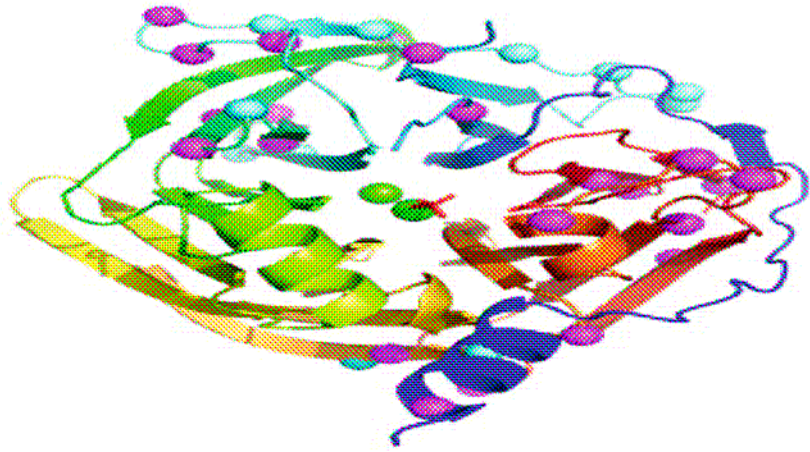
İleri yaş	Pernisyöz anemi, aklorhidri, gastrointestinal hastalıklar
Yenidoğan	Anne sütünden düşük B12 vitamini emilimi
Vejeteryan diyet	Yetersiz B12 vitamini alımı
Kronik alkolizm	B12 vitamini absorpsiyonunda bozukluk
Atrofik gastrit	B12 vitamini absorpsiyonunda bozukluk
Terminal ileit	B12 vitamini absorpsiyonunda bozukluk
İlaçlar	Proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri

B12 vitamini homosistein metabolizması için gerekli bir koenzimdir. Homosistein yüksekliği ile aterotromboz ve kardiyovasküler hastalık oluşum riski arasındaki ilişkiler şimdiye kadar yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Folik asit ve vitamin B12 kombinasyonunun, homosistein düzeylerini ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (89, 90).

2.8. Paraoksonaz

Serum paraoksonaz ailesi, 7. kromozomun uzun kolu üzerinde bitişik yerleşmiş 3 gen tarafından kodlanan PON1, PON2 ve PON3'den meydana gelir. PON1 ve PON3 karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma verilir. Bu iki enzim dolaşımda HDL'ye bağlı bulunurlar ve baskın olan PON1'dir. PON2 ise dolaşımda bulunmaz, fakat başlıca karaciğer, akciğer, beyin ve kalp olmak üzere birçok dokudan izole edilebilir. PON1, içlerinde en çok araştırılmış ve fonksiyonları en fazla bilinen üyedir (94).

PON1 (aryldialkylphosphatase, E.C.3.1.8.1), esteraz ve laktonaz aktivitelerine sahip kalsiyum bağımlı bir enzimdir. 354 amino asit içeren, 43 kDa ağırlığında bir proteindir. Tüm memelilerde bulunmasına rağmen kuşlarda, balıklarda ve omurgasızlarda bulunmaz. İlk olarak 1946 yılında A. Mazur tarafından tanımlanmıştır. İlk yıllarda, organofosfat bileşiklerini yıkan bir enzim olarak bilindiği için daha çok toksikoloji alanındaki çalışmalara konu olmuştur. Yüksek toksisiteye sahip paratyonun metaboliti paraokson ve diyazinonun metaboliti diyazokson, paraoksonazın substratlarıdır. Paraoksonaz aynı zamanda, sarin ve soman gibi sinir gazlarını ve fenil asetat, naftil asetat gibi aromatik esterleri de hidrolize eder (93).



ekil 11: PON1'in 3 boyutlu görünümü (151).

PON1 aktivitesi genetik olarak belirlenmektedir. PON1'de biri 55. pozisyonda (metiyonin/lösin, M/L), diğeri ise 192. pozisyonda (arjinin/glutamin, R/Q) olmak üzere iki aminoasit polimorfizmi bulunmaktadır. Proteinin 192. pozisyonundaki arjinin aminoasidi yüksek-aktiviteli paraoksonazı belirtirken, bu pozisyonda

glutamin bulunması ise düşük-aktiviteli enzimi belirtmektedir. Farklı PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipli (Homozigot AA) bireylerin ateroskleroz riskinin oldukça yüksek olduğu giderek daha çok kabul edilmektedir (96).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır. PON1, 3 tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL kolesterolü oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. PON1 aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir.

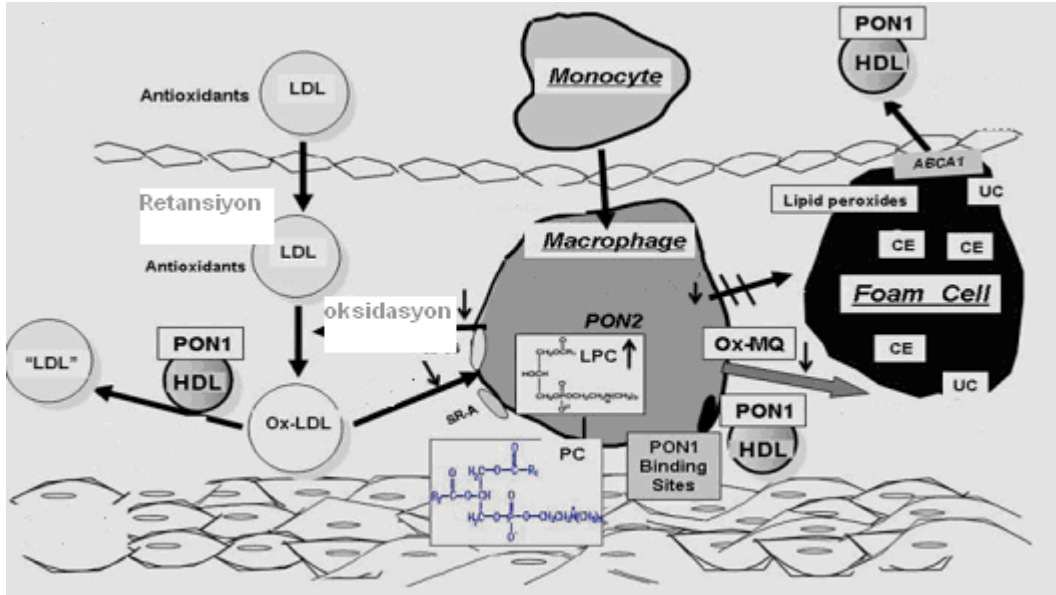
1990'ların başlarından itibaren PON1 ve ateroskleroz ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar yoğunlaşmış ve bu enzimin, LDL'yi oksidasyondan koruyan ya da oksidasyonunu sınırlayan özellikleri olduğu ileri sürülmüştür. Konu hakkındaki çok fazla sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte PON1'in tam fizyolojik fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (95).

Dolaşımdaki PON1, homosisteinin metabolik ürünleri olan homosistein tiyolaktonları da hidrolize etmektedir. Bu moleküllerin protein sentezi üzerinde olumsuz etkileri bulunduğu ve endotel hasarına neden olduklarından PON1'in bunları parçalaması kardiyoprotektif özelliklerine katkıda bulunmaktadır (97).

PON1'in yerleşim bölgesi arter duvarıdır ve buradaki temel fonksiyonu LDL ve makrofajları oksidatif strese korumaktır. Normal şartlarda LDL partikülü, en önemli kısmını E vitamini ve karotinoidlerin oluşturduğu antioksidan moleküllere sahiptir ve oksidasyona karşı tamamen savunmasız değildir. Fakat genetik veya çevresel çeşitli etkenlerle bu denge bozulabilir. Aterosklerotik sürecin başlangıcı olarak kabul edilen endotel hasarı gelişimi ile LDL partikülü endotelyumu geçerek

subendotelyal alana gelir ve burada proteoglikanlar tarafından tutulur. Bu olay 'retansiyon' olarak isimlendirilir. Buna paralel olarak, dolaşımda bulunan monositlerde endotele yapışırlar ve aynı şekilde entoteli geçerek subendotelyal alana ulaşırlar. Subendotelyal alanda biriken monositler makrofajlara dönüşürler. Oksidatif stres altında, makrofajlar NADPH-oksidadaz aktivasyonu ile süperoksit anyonları üretirler ve bu anyonlar subendotelyal alanda tutulan LDL'nin oksidasyonuna neden olarak, okside LDL(Ox-LDL)'ye dönüşmelerine sebep olur. Eş zamanlı olarak makrofajlardaki lipidlerde oksidasyona uğrarlar ve okside makrofajlar ortaya çıkar. Okside makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek ateroskleroza başlatırlar (95, 98).

Okside LDL, SR-A ve CD-36 reseptörleri aracılığı ile makrofajlar içine alınır. PON1 hem makrofajlar dışındaki hem de makrofajlardaki okside olmuş lipidleri hidroliz eder ve LDL'nin doğal haline çevrilmesine yardımcı olur. Aynı zamanda makrofaj içinde fosfotidilkolin-lizofosfotidilkolin dönüşümüne de neden olur. Lizofosfotidilkolin, süperoksit anyonu salınımını ve LDL oksidasyonunu inhibe eder. PON1, köpük hücreleri içindeki kolesterolün de HDL içinde dolaşıma verilmesini uyarak köpük hücre oluşumunu yavaşlatır (Şekil 12).



Şekil 12: PON 1'in antioksidan etkileri (95).

PON1'e benzer şekilde PON2'nin de ateroskleroz gelişimini önlediğini gösteren çalışmalar vardır. PON2'nin bu etkisini, NADPH-oksidadaz inhibisyonu yaparak,

süperoksit anyonu ve dolayısıyla okside makrofaj oluşumunu önleyerek yaptığı düşünülmektedir (95, 98).

2.9. Koagulasyon Sistemi

Damar yapısının veya bütünlüğünün bozulmasından sonra kan akımının sürdürülebilmesi yaşamsal önem taşır. Böyle durumlarda kanın pıhtılaşabilmesi, sonrasında ise oluşan pıhtının çözülmesi ve hasarlı dokunun onarımı hemostaz olarak adlandırılır. Hemostaz olayı; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 aşamada gerçekleşir. Koagulasyon olayı, sekonder hemostaz olayının önemli bir parçası olup pıhtı oluşumu ile sonlanan karmaşık bir süreçtir. Pıhtılaşmanın ve fibrinolizin sürekli denge halinde bulunması zorunludur. Koagulasyon yollarında rol alan hücrelerin veya protein yapıdaki faktörlerin anormalliklerinde kanama bozuklukları veya tromboz meydana gelir (99, 100).

2.9.1. Primer hemostaz

Trombosit, damar duvarı ve von Willebrand faktörün rol oynadığı bir yol olup amaç, primer trombosit tıkaçının oluşumunu sağlamaktır. Primer tıkaç oluşumunun bozulduğu durumlarda, mukozal kanamalar, peteşi ve ekimozlar ile yaralanmayı takip eden kanamada uzama görülür. Normal koşullarda endotelden salınan prostaglandin ve NO, trombosit agregasyonunu inhibe ederek; vasküler yatağı genişletip normal akımın sürdürülmesini sağlar. Zedelenme durumunda ise ilk ortaya çıkan vasküler daralmadır. Oluşan vazokonstriksiyon, kanamanın azaltılmasına yardımcı olduğu gibi staz etkisi ile trombositlerin endotel altı yapılara yapışmasına ve koagulasyon sürecinin başlamasına neden olur (99, 100). Primer hemostaz 3 aşamada gerçekleşir:

1) Trombosit adhezyonu: Trombositler endotel hasarı ile ortaya çıkan kollajene yüzeylerindeki glikoprotein Ia/IIa reseptörleri ile yapışırlar. Von willebrand faktörünün aracılık ettiği ve glikoprotein Ib/IX reseptörleriyle oluşan trombositler arası etkileşim ise adhezyonun artmasına neden olur.

2) Trombosit aktivasyonu: Damar duvarına yapışan trombositler aktive olurlar ve granüllerinden, ADP, serotonin, platelet aktive edici faktör (PAF), tromboksan A2 gibi çeşitli mediatörler plazmaya salınır. Bu mediatörler dolaşımdaki diğer

trombositlerin de aktive olmasına ve membranlarındaki G protein ilişkili reseptörlerin uyarılmasına neden olur.

3) Trombosit agregasyonu: G protein ile ilişkili reseptörlerin uyarılması trombosit stoplazmasında kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesine ve artan kalsiyum miktarı da protein kinaz C aktivasyonuna neden olur. Protein kinaz C, fosfolipaz A₂'yi aktive eder, trombosit membranındaki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin fibrinojene affinitesi artar ve trombositlerde şekil değişimi ile birlikte, glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin arasında fibrinojen çapraz bağları oluşumu ile agregasyon gerçekleşir (99-101).

2.9.2. Sekonder hemostaz

Sekonder hemostaz koagulasyon kaskadı yoluyla fibrin oluşumunun meydana geldiği bir olaydır. İntrensek ve ekstrinsek olmak üzere iki yoldan gerçekleşir (Şekil 13).

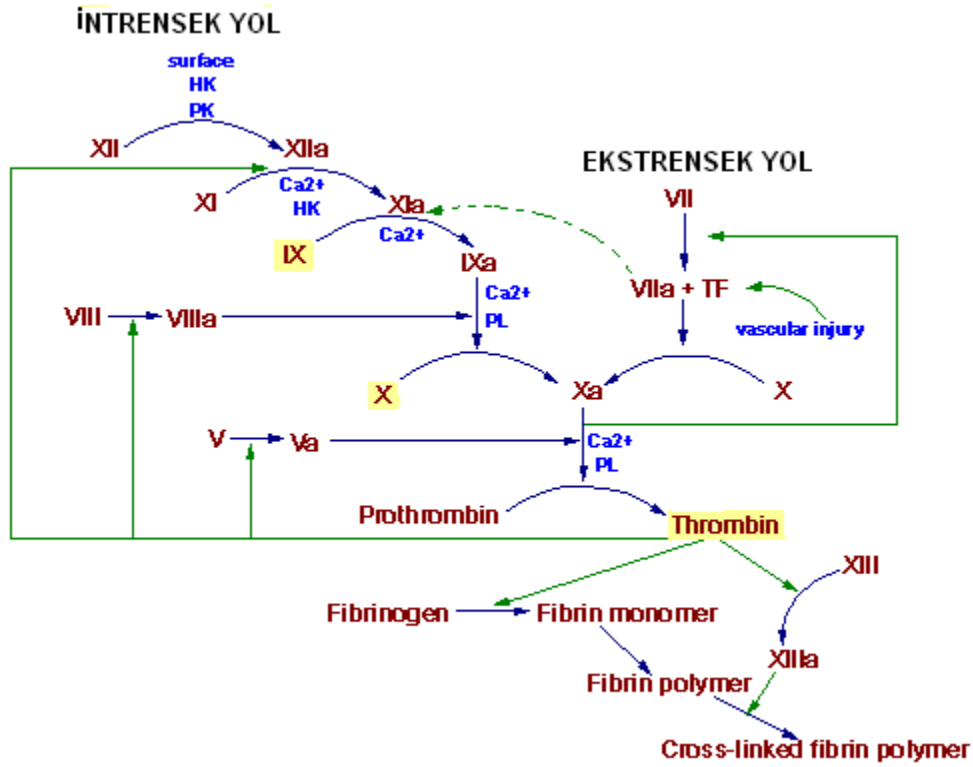
İntrensek Pıhtılaşma Sistemi :

Faktör XII'nin cam ve ellajik asit gibi negatif yüklü yüzeylerle teması sonrası aktivasyonu ile intrensek pıhtılaşma başlar. İntrensek yolun başlangıcındaki kontakt aktivasyonda prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen de yer alır. Faktör XII aktive olduktan sonra Faktör XI'in aktivasyonunu sağlar. Faktör IX, aktive faktör XI tarafından aktive olduktan sonra faktör VIII ile birlikte faktör X'u aktive eder. Bu reaksiyon agregat olmuş trombositlerin yüzeyinde gerçekleşir. Faktörlerin trombosit fosfolipidlerine bağlanması kalsiyum iyonu köprüleriyle sağlanır. Aktive faktör X'un trombositlere bağlı faktör Va ile oluşturduğu kompleks protrombinaz adını alır. Protrombinazın protrombini enzimatik olarak parçalamasıyla trombin oluşur. Güçlü bir enzim olan trombin, fibrinojen molekülünden küçük peptitleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini meydana getirir. Trombin tarafından uyarılan faktör XIII ve Ca aracılığıyla fibrin pıhtısı mekanik olarak daha sağlam hale getirilir. Trombinin diğer etkileri ise; faktör V ve VIII'i aktive etmek, trombosit agregasyonu ve salınım reaksiyonunu uyararak protein C ve plazminojenin aktivasyonunu sağlamaktır (102, 103, 119).

Ekstresek Pıhtılaşma Sistemi:

Bu sistemde kanda bulunmayan faktör III (doku faktörü) rol alır. Doku faktörü, FVII ve Ca ile birlikte FX'u direkt olarak aktive eder. Faktör X'un aktivasyonundan

sonraki trombin ve fibrin oluşum evreleri intrinsek sistemin aynıdır, bu evredeki reaksiyon dizisi için ortak yol terimi kullanılır. Pıhtılaşma evresinin son kısmı fibrinolizdir, daha pıhtılaşma oluşurken trombin-trombomodulin kompleksi ile protein C'nin artması ve damar duvarından plazminojen aktifleyicilerinin salınması ile fibrinoliz başlar. Protein C etkisini artırıcı Protein S ile birlikte FV ve VIII'in etkilerini baskılar (99-101).



Şekil 13: İntrensek ve ekstresek koagülasyon yolları (120).

2.9.3. Tersiyer hemostaz

Koagülasyon yolunun aktivasyonu ile eş zamanlı olarak endotelden, hipoksi ve bradikinin uyarısıyla, doku plazminojen aktivatörü (tPA) salınımı da başlar. tPA, plazminojene bağlanarak plazmine dönüştürür. Plazmin de pıhtı içindeki fibrini yıkarak trombüsün çözülmesine ve fibrin yıkım ürünlerinin açığa çıkmasına neden olur (102).

2.9.4. Pıhtılaşma reaksiyonlarının denetimi

Plazmada pıhtılaşma faktörlerini nötralize eden inhibitörler vardır. Bunlar; antitrombin III, Protein C, S ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) dır (119).

Antitrombin III; Bir serin proteaz inhibitörüdür. Trombini nötralize eden en önemli proteindir. Ayrıca F IX, X, XI, XII'nin aktif şekillerinin nötralizasyonunu sağlar. Heparin ve endotel yüzeyinde bulunan heparan sülfat gibi maddeler etkisini arttırırlar.

Protein C, S; K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bu iki antikoagulan; protein C (proenzim), protein S (non-enzimatik kofaktör), FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda rol alırlar. Trombin damar intima yüzeyinde bulunan trombomodulin ile kompleks oluşturduktan sonra Protein C'yi aktive eder.

Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI); Plazmada lipoproteinlere bağılı olarak bulunan bir glikoproteindir. Trombositlerde ve endotel yüzeyinde de bol olarak bulunur. TFPI, FXa ve doku faktörü/FVIIa kompleksini inhibe eder. Faktör Xa'yı bire bir bağlanarak inhibe eder. Doku faktörü / FVIIa kompleksini inhibe etmesi için TFPI'nin FXa, FVIIa ve doku faktörü ile dörtlü bir kompleks oluşturması gereklidir (100-102, 119).

2.9.5. Fibrinojen

Koagülasyonda fibrinojen, faktör 1 olarak adlandırılır. Fibrinojen karaciğerde sentezlenir. Primer olarak plazmada, az miktarda da platelet ve megakaryositlerde bulunan büyük bir glikoproteindir. Aktif derivesi fibrinle beraber fibrinojen, normal hemostatik ve fibrinolitik süreçte rol oynar. Fibrinojen ayrıca normal defans mekanizmaları içinde önemli rolü olan bir akut faz proteindir. Normal değerleri; yenidoğanda: 125-300 mg/dl, erişkinde: 200-400 mg/dl'dir. Kadınlarda bir miktar yüksek olabilir ve gebelerde 600 mg/dl'ye kadar çıkabilir. Menstruasyon sırasında fibrinojen artar. Ayrıca yaşla beraber bir miktar artmaktadır. Yükselmiş fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörlerinden biri olduğu da gösterilmiştir (104, 106). Fibrinojen seviyelerinin arttığı diğer durumlar arasında; travmalar, cerrahi operasyonlar, akut enfeksiyonlar, akut miyokard enfarktüsü, radyoterapi, hepatitler, nefrotik sendrom, yanıklar, ailesel Akdeniz ateşi aktivasyonu, C vitamini eksikliği, multipl myelom, kollajen doku hastalıkları ve malign hastalıklar sayılabilir.

2.9.6. D-Dimer

Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, fibrinin plazmin tarafından yıkılması aşamasında oluşur. Koagülasyon aktivasyonu, fibrinojenin fibrine yıkılımı ile sonuçlanır. Faktör XIII ile bağlı fibrin molekülleri birikir ve fibrin pıhtısı oluşturur. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu plazminojenin, fibrinojen ve fibrini D ve E parçalarına ayıran aktif bir proteaz olan plazmine dönüşmesiyle sonuçlanır. Plazmin, fibrin pıhtısındaki D bölgeleri arasındaki çapraz bağlantılara etki ederek çapraz bağlantılı D-bölgeleri bulunan, fibrin degradasyon ürünlerini açığa çıkartır. En küçük ünite D-dimerdir. Bu nedenle D-dimer fibrinolizisin bir göstergesidir (105, 109, 110).

D-dimer analizi tromboembolik olayların tanısı bakımından çok önemlidir. Artmış D-dimer düzeyi bir pıhtı varlığının göstergesidir. Dolaşımdaki D-dimer konsantrasyonlarının yükseldiği durumlar arasında; ateş, karaciğer sirozu, maligniteler, nefrotik sendrom, üremi, yeni arteriyel ve venöz tromboemboliler, atrial fibrilasyon, önceki serebral iskemiler, akut trombotik olaylar, kontrolsüz hipertansiyon ve pankreas hastalıkları sayılabilir (111, 112).

2.10. C- Reaktif Protein

CRP ilk olarak 1930 yılında tanımlanmıştır. Hepatositler tarafından IL-6 stimülasyonu ile sentezlenir. Beş eşit glikozile olmayan polipeptid alt ünitenin nonkovalen bağlanması ile oluşan disk şeklinde bir proteindir. C adını, bağlandığı pnömokok hücre duvarı polisakkaritinden alır. Kalsiyum iyonları varlığında mikroorganizmaların polisakkaritlerine bağlanır ve klasik kompleman yolunu aktive eder. Sentezinin başlaması için 8-10 saatlik bir süre gerekmektedir. Uzun yıllardır enfeksiyon ve inflamasyonun spesifik olmayan bir belirteci olarak kullanılmaktadır (113, 114).

CRP bir akut faz proteinidir. Enfeksiyöz hastalıklar, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi nonenfeksiyöz durumlara cevap olarak kanda artar. Sağlıklı kişilerde serum bazal CRP düzeyi ortalama 0.8 mg/L civarındadır. Yapılan çalışmalar bazal CRP

düzeyinin kalıtsal olarak değiştiğini ve çoğunlukla 3 mg/L'nin altında olduğunu göstermiştir (114).

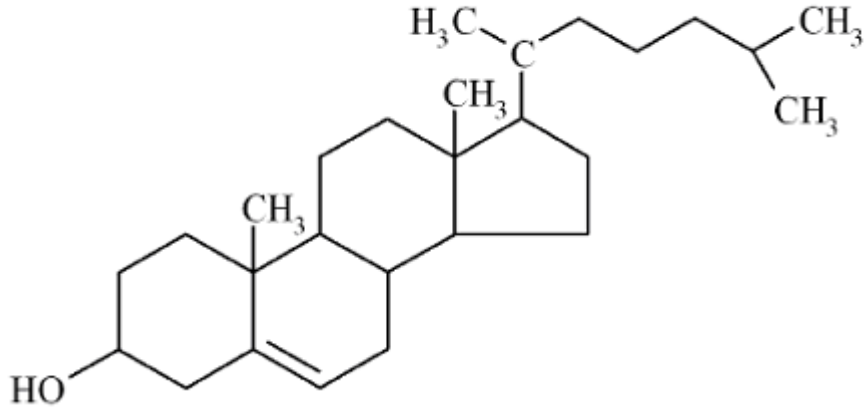
CRP endotel hücrelerinden ve makrofajlardan ICAM 1 ve VCAM 1 gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına, makrofajlardan IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına, hücre artıklarının ve lipoproteinlerin fagositik hücrelerce temizlenmelerine, komplemanın aktivasyonuna ve apoptotik hücrelerin fagositozuna aracılık eder.

Enfeksiyon başlangıcında çok duyarlı bir belirteç olmamasına rağmen, 24 saat içinde duyarlılığı ve negatif prediktif değeri %100 seviyelerine çıkar. 7 saatlik yarılanma ömrü nedeniyle etkin tedavi başlangıcından sonra seviyeleri hızla azalmaya başlar. Dezavantajı ise birçok inflamatuvar olayda da artışı nedeniyle özgüllüğünün düşük olmasıdır (113, 114).

2.11. Kolesterol

Kolesterol, dokularda ve plazmada lipoproteinlerin içerisinde serbest kolesterol veya uzun zincirli yağ asitleri ile birleşmiş olarak, kolesterol esteri halinde bulunur. Birçok dokuda asetil-KoA'dan sentezlenir ve sonunda, safrada, kolesterol veya safra tuzları halinde atılır. Kolesterol; vücutta kortikosteroidler, cinsiyet hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi diğer tüm steroidlerin öncüsüdür. Hayvan metabolizmasının tipik bir ürünüdür ve dolayısıyla yumurta sarısı, et, karaciğer ve beyin gibi hayvan kaynaklı besinlerde bulunur (80).

Kolesterol amfipatik bir lipiddir ve bu nedenle zarların ve plazma lipoproteinlerinin dış katmanının vazgeçilmez bir yapı taşıdır. Polar bir baş ve apolar hidrokarbon gövdeden oluşmuştur. Kolesterolün polar başında 3. karbondaki -OH grubu ve 5-6. karbonları arasındaki çift bağ, kolesterolün reaktif kısımlarıdır. Ayrıca 10. ve 13. karbonlarında -CH₃ grubu, 17. karbonunda ise 8 karbonlu alifatik yan zincir bulunur(ekil 14). Kolesterolün 3. karbonundaki -OH grubu esansiyel yağ asitleri ile esterleşir. Bu esterleşmeyi lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzimi katalizler.



ekil 14: Kolesterolün yapısı (80).

Lipoproteinler, serbest kolesterolü dolaşıma taşır. Kolesterol esteri, dokuların çoğunda bulunan, kolesterolün depo halidir. Lipoproteinlerin hidrofob çekirdeğinde taşınır. LDL, kolesterol ve kolesterol esterinin dokulara alınmasında aracılık yapar. Serbest kolesterol dokulardan HDL tarafından uzaklaştırılarak, ters kolesterol taşınması olarak bilinen bir süreçle, safra asitlerine dönüştürülmek üzere karaciğere taşınır. Kolesterolün patolojik olaylardaki esas rolü, arterlerdeki ateroskleroz oluşumunda etken olarak serebrovasküler, koroner ve periferik damar hastalıklarına yol açmasıdır. Koroner ateroskleroz, plazma LDL:HDL oranının yüksekliği ile ilişkilidir (80, 118).

2.12. Lipoproteinler

Plazma lipidleri, plazmada çözünürlükleri az olduğundan, proteinlerle birlikte kompleks oluşturarak polarite kazanırlar. Plazmada lipid-protein karışımı partiküllere lipoprotein (Lp) ismi verilir. Bu partiküllerde, yüzeydeki fosfolipid ve proteinlerin hidrofilik bölgeleri su ile ilişki içine girerler ve partikül plazmada erir bir karakter kazanır. Lipidlerin hidrofobik bölgeleri lipoprotein içine saklanırken, hidrofilik bölgeler yüzeye yakın konumda bulunurlar (118).

Lipoproteinlerin, protein oranı arttıkça yoğunlukları da artar. Lipoproteinler ultrasantrifüj yöntemi ile 4 ana fraksiyona ayrılırlar. Şilomikron, VLDL, LDL ve HDL. Bunların dışında bazen VLDL ile LDL arasında ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve en yoğun olarak da albumine bağlı serbest yağ asitleri de sayılabilir. Lipoproteinin

lipid miktarı ne kadar fazla ise dansitesi o kadar düşüktür. Lipoproteinler, şilomikron (dansitesi 0.92-0.96 g/ml), VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein, dansitesi 0.95-1.006 g/ml), IDL (orta derecede dansiteli lipoprotein, dansitesi 1.006-1.019 g/ml), LDL (düşük dansiteli lipoprotein, dansitesi 1.019-1.063 g/ml), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein, dansitesi 1.063-1.21 g/ml) ve Lp (a) olmak üzere sınıflandırılır. Lipoproteinlerin yapısındaki proteinler amfoterik bir yapı gösterdiklerinden, izoelektrik pH'larda negatif yük alırlar ve elektroforetik ortamda moleküler ağırlıklarına göre farklı hızlarda anoda göç ederler. Bu prensibe dayalı ayırım yöntemine lipoprotein elektroforezi adı verilir (80, 118).

Elektroforezde, plazma lipoproteinleri α , pre- β ve β olarak isimlendirilirler. Lipoprotein elektroforezinde, şilomikronların protein içerikleri az olduğundan yürüme hızları da zayıftır ve bu yüzden de uygulama noktasında kalırlar. β -lipoprotein, ultrasantrifüjde ayrılan LDL ile uyumludur ve kolesterolce zengin lipoproteindir. Pre- β lipoprotein, VLDL ile uyumludur. Endojen lipidleri karaciğerden diğer hücrelere taşır. Ayrıca trigliseritçe de zengindir. α lipoprotein, HDL ile uyumludur. Kolesterolü hücrelerden karaciğere taşır, kolesterol ve fosfolipidden zengin bir lipoproteindir.

Şilomikron ve pre- β lipoprotein (VLDL) partikülleri büyük partiküllerdir ve ışığı kırarlar. Plazmada miktarları arttığında plazmanın bulanık görülmesine neden olurlar. Soğukta 18 saat bekletilen plazma üstünde yüzen bulanık tabaka gözlemlenir ki bu da şilomikron miktarının yüksekliğini gösterir. LDL (β -lipoprotein) ve HDL (α -lipoprotein) partikülleri ışığı kırmadıkları için miktarları ne kadar olursa olsun plazmanın görünümünü etkilemez (118).

2.12.1. Düşük dansiteli lipoprotein

LDL, plazmanın kolesterol taşıyan başlıca lipoproteinidir. Bir LDL'nin yapısında yaklaşık 1500 molekül kolesterol bulunur. Bir LDL taneciği, bir VLDL taneciğinin metabolizması sonucu oluşur. Total plazma kolesterolünün yaklaşık %70'i LDL'dedir. LDL yaklaşık %75 lipid (%35 kolesterol esteri, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid ve %20 fosfolipid) ve %25 proteinden oluşur. Apo B-100, eser miktardaki Apo E dışında gerçekte bu partiküllerde bulunan tek proteindir (118).

Plazma LDL miktarı; VLDL sentez hızına, VLDL'nin LDL'ye dönüşüm hızına ve LDL'nin plazmadan uzaklaşma hızına bağlıdır. LDL'nin %75 kadarı karaciğer geri kalanı ise karaciğer dışı dokular tarafından alınarak plazmadan uzaklaştırılır. LDL'nin plazmadaki yarı ömrü yaklaşık iki gündür. LDL, partikül büyüklüğü yönünden gradient jel elektroforezi ile üç ana fraksiyona ayrılır. LDL-1 ve LDL-2 partikülleri büyük ve hafif iken LDL-3 partikülü küçük ve yoğundur. Sonuncusu oksidasyona yatkındır ve LDL reseptörü tarafından zor tanınır, ayrıca damar intimasına kolaylıkla sızdığından ateroskleroz için önemli bir risk oluşturur(80, 117, 118).

2.12.2 Yüksek dansiteli lipoprotein

HDL 7-10 nm'lik çapıyla lipoproteinlerin en küçük olanıdır. HDL, plazma total kolesterolünün %20-35'ini taşıyan bir lipoprotein olup, yapısının %50'sini protein, %50'sini lipidler oluşturur. HDL'nin lipid çekirdeğinde kolesterol esterleri yer alır. Major apoproteinleri Apo A-I ve Apo A-II'dir, az miktarda da Apo E ve Apo C'leri de içerir. HDL, dansiteleri dikkate alınarak HDL-1 (1.050-1.063 g/ml), HDL-2 (1.063-1.12 g/ml) ve HDL-3 (1.12-1.21 g/ml) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. HDL'nin ufak ve küre şeklindeki ilk formu HDL-3 serbest kolesterolün en iyi alıcısıdır. Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterolün miktarı arttıkça partikülün boyutu artar ve HDL-2 meydana gelir. HDL-2 kolesterol esterleri tarafından daha da zenginleşebilir ve aynı zamanda Apo E edinebilir. Bu Apo E içeren partikül (HDL-1) aslında HDL'nin az bir kısmını oluşturur fakat metabolik olarak aktif bir alt sınıftır (117).

HDL antiaterojenik bir lipoproteindir. Bu lipoprotein, LDL'nin aksine, dokulardaki fazla kolesterolü karaciğere aktardığından ters kolesterol transportu işlevi görür ki, bu yüzden antiaterosklerotik lipoprotein olarak tanınır. HDL siklusu olarak adlandırılan bu süreç periferik dokulardan kolesterolün alınıp karaciğere götürülmesinde önem taşır. Kandaki miktarının yüksekliği değil, düşüklüğü bir risk faktörüdür. Başlangıçta bir disk yapısı gösteren HDL partikülünde glikoprotein yapısında bir enzim olan LCAT etkisi ile lesitindeki bir yağ asiti kolesterolle esterleştirerek ester kolesterol oluştururken, lesitini lizolesitin haline çevirir. Esterleşerek tamamen polaritesini kaybeden kolesterol diskoid yapı içine saklanarak birikir ve lipoprotein partikülü gittikçe küresel bir şekil alır. Buna HDL-3 ismi

verilir. LCAT enzimi, HDL partikülünde bulunan Apo A-I tarafından aktifleştirilir. HDL, VLDL'ye kendi ester kolesterolünü aktarırken ondan da TG'leri alır. Bu değiş-tokuş olayı karaciğerde sentezlenen kolesterol ester transfer protein (CETP) etkisi ile gerçekleşir (117, 118).

TG'den zenginleşen HDL'nin (HDL-3'ün) partikül büyüklüğü gittikçe artarak, HDL-2 şekline döner. HDL-2 karaciğerde, TG'lerini karaciğere bırakır, partikül büyüklüğü küçülerek karaciğer tarafından alınır, bir miktarı ise pre-beta HDL adı altında dolaşır, diğer hücrelerden fazla kolesterolü temizlemeye devam eder.

HDL'nin önemli bir özelliği de, yapısında PON1 enzimini bulundurmasıdır (117, 118).

2.12.3. Trigliseritler(Triaçilgliseroller)

Vücutta protein ve karbonhidrat metabolizması sırasında oluşan enerjinin fazlası, yağ asitlerinin sentezinde ve bunların trigliserit şeklinde yağ dokusu hücrelerinin sitozolünde depolanmasında kullanılmaktadır. Ayrıca besinlerle alınan yağlardan serbestleşen yağ asitleri de enerjiye gereksinim olduğunda kullanılmak üzere gliserole dönüştürülerek depolanır. Triaçilgliserol, başlıca karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenir (80).

Endojen triaçilgliserollerin büyük kısmı VLDL bileşiminde, besinlerle alınan triaçilgliseroller ise şilomikron formunda genel dolaşıma katılmaktadır. Lipoprotein lipaz etkisi ile VLDL ve şilomikrondaki triaçilgliserollerden serbestleşen yağ asitleri, periferel dokular tarafından alındıktan sonra tekrar gliserolle esterleştirilerek triaçilgliserol halinde depolanır (80, 118).

2.12.4 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a), glikoprotein yapısında Apo A-1 içeren LDL benzeri bir lipoproteindir. 1.055-1.085 kg/L dansite aralığındadır. %27'si protein, %65'i lipid ve %8'i de karbonhidrattan oluşmuştur. Yapı olarak LDL'ye çok benzer ancak çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Karaciğerde sentezlenir. Lp (a)'nın apolipoprotein komponentleri ApoB ve Apo A1 olup birbirlerine disülfid bağları ile bağlıdırlar. Apo A1, oldukça heterojen bir yapıda olup 20'den fazla izoformu vardır.

Lp (a)'nın elektroforetik mobilitesi sıklıkla pre- β bölgesi olup, LDL ile albumin arasında değişebilir (118).

Lp (a) yapısal yönden plazminojene benzerliğinden dolayı tromboza neden olur. Hücreye bağlanma yeri için plazminojenle yarışır.

Koroner arter hastalığı riski ile plazma Lp (a) yüksekliği çok yakın bir ilişki gösterir. Aterosklerotik lezyonda yüksek düzeyde Lp (a) bulunur. Hücre içine kolesterol girmesine ve birikmesine neden olur. Lp (a)'nın 30 mg/dL'nin üzerinde olmasının koroner kalp hastalığı(KKH) riskini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Lp (a)'nın KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. LDL referans aralığı içinde olsa bile, Lp (a) yüksekliği KKH riskini arttırmaktadır. Lp (a) yüksekliğine LDL yüksekliğinin eşlik etmesi ise bu riski belirgin olarak arttırır (80, 118).

2.13. Apolipoproteinler

Lipoproteinlerin yüzey proteinlerine “apolipoprotein” denir. Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yapısal stabilitesini sağlarlar. Apolipoproteinler; kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin çözünür hale geçmesine yardım ederler. Kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin, LCAT, lipoprotein lipaz ve hormona duyarlı lipaz gibi enzimlerle reaksiyonlarını düzenlerler. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve lipoprotein partikülünün metabolik yolunu belirlerler (80, 118).

2.13.1 Apolipoprotein A1

Apolipoprotein A1 (Apo A1), 29 kD ağırlığında bir proteindir. Kromozom 11'in uzun kolunda bulunan bir gen tarafından kodlanır. 243 amino asitten oluşan tek zincir halinde bir polipeptittir. İnsan bağırsak ve karaciğerinde sentezlenir. Şilomikronların ve HDL'nin yapısında bulunur. Dolaşımdaki yarı ömrü 5-6 gündür. İnsan plazmasındaki Apo A1'in %90'ı HDL üzerindedir. Apo A1, periferik dokulardan serbest kolesterolün uzaklaştırılmasında rol oynar. HDL'nin yapısal bütünlüğünü koruduğu gibi, hücre tarafından tanınmasını ve HDL reseptörü ile etkileşmesini sağlar. LCAT'ı aktive eder. LCAT, HDL partikülleri üzerinde bulunan serbest kolesterolü esterleştirir (118).

2.13.2. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B (Apo B), ikinci kromozomun kısa kolunda yer alan ve 43 000 baz çiftinden oluşan bir gen tarafından kodlanır. 4536 amino asitten oluşan bu polipeptit, LDL'yi oluşturan başlıca proteindir ve LDL'nin reseptörüne bağlanmasına aracılık eder. Apo B, kanda B100 ve B48 olarak adlandırılan iki halde bulunur. Karaciğerde üretilen Apo B100, VLDL'nin oluşturulması için gereklidir. Ayrıca, IDL ve LDL'nin başlıca protein içeriğidir. Yapısal rolüne ilaveten Apo B100, LDL reseptörü için bir ligand olarak görev yapar. Apo B48 ise ince barsakta sentezlenir ve şilomikronların yapısal bileşenidir. Her şilomikron bir Apo B48 molekülü içermektedir. Apo B48 yapısal olarak ismini aldığı Apo B100'ün molekül ağırlığının %48'ne eşittir. Apo B100'ün karboksil terminalini içermediği için, ApoB48 LDL reseptörüne bağlanamaz.

Apo B100, VLDL ve IDL'nin de yapısında bulunmasına rağmen, bu lipoproteinlerin reseptör aracılığıyla temizlenmesinde önemli bir rol oynamaz. VLDL ve IDL'nin lipid veya apolipoprotein içeriğinin, Apo B100'ün reseptöre bağlanma bölgesinin konformasyonunu maskeleyiği ya da değiştirdiği tahmin edilmektedir. Apo B100, LDL'nin tek protein partikülüdür ve LDL'nin reseptör yoluyla plazmadan temizlenmesinden sorumludur (80, 118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve psoriasis tanısı konan 33 hasta ve kontrol grubu olarak hastalarla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 35 sağlıklı birey dahil edildi. Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun, 26.02.2009 tarih ve 2009/03/17 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı.

Psoriasis kesin tanısı, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından fizik muayene bulguları ile konuldu.

Hasta ve kontrol gruplarının her ikisi için de; hiperhomosisteinemiye neden olduğu bilinen ilaç (fenitoin, karbamazepin, teofilin, oral kontraseptifler, azotiyopirin, metformin, tiazid diüretikleri) kullanımı, herhangi başka bir sistemik hastalık mevcudiyeti ve bu nedenle ilaç kullanımı, gebelik ve sigara içimi çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak kabul edildi.

Kriterlere uygun hastalar araştırma hakkında bilgilendirildi ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' nun okutulup, onay alınmasının ardından çalışmaya dahil edildi.

12 saatlik açlık süresinin ardından; serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel seperatörlü tüpe 5 ml, plazma eldesi için de EDTA ve sodyum sitrat içeren tüplere 2'şer ml venöz kan örneği alındı. Jel seperatörlü tüpde pıhtılaşma oluşması için 30 dk beklendi, sitratlı plazma elde edilecek kan örneği oda sıcaklığında, EDTA'lı plazma elde edilecek kan örneği ise +4 °C de 3500 g'de 15 dakika santrifüj edildi, elde edilen plazmalar eppendorf tüplere konularak, sodyum sitratlı plazma örneklerinden; D-dimer, fibrinojen, antitrombin III, protein S, protein C ve EDTA'lı plazma örneklerinden homosistein çalışılmak üzere -80 °C'de muhafaza edildi. Jel seperatörlü tüpte pıhtılaşma tamamlandıktan sonra örnek, oda sıcaklığında 3500 g'de 15 dakika santrifüj edildi, elde edilen serum örneğinden aynı gün içinde; total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) ölçümleri yapıldı. Serum örneklerinin bir kısmı da daha sonra yapılacak olan; ADMA, nitrik oksit, paraoksonaz, B12 vitamini, folik

asit ve hs-CRP analizlerinde kullanılmak üzere eppendorf tüplere konularak -80 °C’de muhafaza edildi.

Laboratuvar çalışmaları Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yapıldı.

Manuel ölçümler esnasında kullanılan cihazlar:

1. Spektrofotometre: Shimadzu UV 1601 (Kyoto, Japonya)
2. Vorteks: Velp Scientifica (EU)
3. Santrifüj: Jouan Cr 4 – 22 (Herblain, Fransa)
4. Hassas terazi: Scaltec (Almanya)
5. pH metre: Toledo MP220 (Schwerzenbach, İsviçre)

Kullanılan kimyasal maddeler:

1. Sulfanilamid: Sigma (Almanya)
2. Sodyum nitrit (NaNO_2): Merck (Almanya)
3. N – naftiletilen diamin: Fluka (İsviçre)
4. Çinko sülfat (ZnSO_4): Merck (Almanya)
5. Bakır sülfat (CuSO_4): Merck (Almanya)
6. Sodyum hidroksit (NaOH): Riedel de Haen (Almanya)
7. Glisin: Merck (Almanya)
8. Kadmiyum granül: Merck (Almanya)
9. Kalsiyum klorür (CaCl_2): Sigma (Almanya)
10. Paraokson: Riedel de Haen (Almanya)
11. Hidroklorik asit (HCl): Merck (Almanya)
12. Tris aminometan: Merck (Almanya)

3.1. Nitrik Oksit Ölçümü

Nitrik oksit, üretildiği bölgede hızla önce nitrite ve daha sonrada nitrata dönüşür. Bu sebeple serumdaki total nitrat analizi doğrudan NO’in göstergesi olacaktır. Total nitrat tayini Cortas ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı (152). Metodun temel prensibi; aktive edilen kadmiyum granüllerinin ortamdaki nitrata, nitrite indirgemesi ve oluşan nitritin Greiss reaktifi ile kırmızımsı bir renk oluşturması ve bu rengin 545 nm’de okunması esasına dayanmaktadır.

Kullanılan reaktifler:

- Kadmiyum granülleri: 2,5 – 3 g
- Glisin – NaOH tampon: Glisin (15 g/L), NaOH (2 mol/L), distile su ile çözülen glisinin pH'sı NaOH ile 9,7'ye getirilerek 1 L'ye tamamlandı.
- Sulfanilamid: 5 g sülfanilamid, 500 ml 3M HCL ile çözüldü.
- N-Naftiletilen diamin: 50 mg'ı 250 ml distile su içinde çözüldü.
- Standart: NaNO₂ 200 µmol/L
- Deproteinizasyon için: ZnSO₄ (75 mmol/L), NaOH (55 mmol/L)
- CuSO₄: 5 mmol/L glisin-NaOH tampon içinde çözüldü.

Çalışma yöntemi:

1. Deproteinizasyon: Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: NO serum deproteinizasyonu.

	Örnek
Serum	500 µl
ZnSO ₄	2000 µl
Vorteksle karıştırıldı.	
NaOH	2500 µl
Son pH 7-7,5'e getirildi, 10 dakika beklendi ve santrifüj edildi.	

2. Kadmiyum granüllerinin aktivasyonu: Granüller 3 kez distile su ile yıkandı. Daha sonra, glisin-NaOH içinde çözülen CuSO₄ ile 1-2 dakika çalkalandı. Üç kez glisin tampon ile yıkanarak CuSO₄'den arındırıldı ve kurutuldu. Cu ile kaplanmış granüller, uzun süre havaya maruz kaldığında özelliğini kaybettiği için 10 dakika içinde kullanıldı.

3. Çalışma yöntemi: Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Total nitrat çalışma yöntemi.

	Örnek	Kör	Standart
Deproteinize serum	1 ml	-	-
Distile su	-	1 ml	-
NaNO ₂	-	-	1 ml
Glisin tampon	1 ml	1 ml	1 ml
Distile su	2 ml	2 ml	2 ml
Kadmiyum granül	2,5 – 3 g	2,5 – 3 g	2,5 – 3 g
Karışım vortekslendi, 90 dakika bekletildi.			
Karışımdan başka tüpe	2 ml	2 ml	2 ml
Sülfanamid	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
N-Naftilen diamin	1 ml	1 ml	1 ml

Karışım vortekslendikten sonra absorbanslar, 20 – 60 dakika içinde 545 nm’de spektrofotometre ile okundu. Konsantrasyon aralığı 25-200 µmolar olan, 4 farklı standarttan (NaNO₂), elde edilen eğri üzerinde absorbanslara karşılık gelen noktalar ile sonuçlar µmol/L olarak hesaplandı.

3.2. Paraoksonaz Ölçümü

Paraoksonaz düzeyleri, Gan ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (153). Bu metodun prensibi, paraokson’un paraoksonaz enzimi ile p-nitrofenol ve asetik asite parçalanmasına dayanmaktadır. Paraoksonaz çalışma yöntemi Tablo 7’de özetlenmiştir.

Çalışma reaktifi:

100 mM Tris-HCL (pH: 8.0), 1 mM CaCl₂, 1 mM Paraokson.

Tablo 7: Paraoksonaz çalışma yöntemi.

	Örnek
Serum	10 µl
Çalışma reaktifi	1000 µl

Reaksiyon sonucu oluşan p-nitrofenolün 405 nm'deki absorbansı, 30. saniyede (A_1) ve 5.5. dakikada (A_2) spektrofotometre cihazında ölçülerek, Paraoksonaz aktivitesi Şekil 15'de verilmiş olan formül ile IU/L olarak hesaplandı.

$$\Delta A = A_2 - A_1$$

$$\text{IU/L } (\mu\text{mol/dk/L}) = \Delta A / \text{dk} \times \text{TV (ml)} \times 10^6 / \Sigma \times \text{Işık yolu} \times \text{NV (ml)}$$

Σ : Ekstinsiyon katsayısı (1700 L/mol/cm) ΔA : Ölçülen absorbansların farkı
NV: ml cinsinden reaksiyona katılan numune hacmi TV: Toplam numune hacmi

Şekil 15: Paraoksonaz aktivitesinin hesaplanması

3.3. ADMA Ölçümü

Serum ADMA analizleri DLD Diagnostika (Almanya) firmasına ait ELISA kiti kullanılarak kompetatif ELISA metodu ile yapıldı.

Kullanılan reaktifler:

- Mikrokuyucuklu strip: 96 kuyucuğa sahip ve ADMA antijeni ile kaplanmış strip.
- Standart solusyonları: Tablo 8'de gösterilen 6 adet standart solusyonu.

Tablo 8: ADMA standart solusyonları

Standart No	1	2	3	4	5	6
Konsantrasyon($\mu\text{mol/L}$)	0	0.1	0.3	0.6	1.0	5.0

- Kontrol solusyonları: Kontrol 1 : 0.44 $\mu\text{mol/L}$ (0.24 – 0.58 $\mu\text{mol/L}$)
Kontrol 2: 0.81 $\mu\text{mol/L}$ (0.6 – 1.0 $\mu\text{mol/L}$)
- Açılasyon tamponu
- Açılasyon reaktifi
- Antiserum: Tavşanlardan elde edilmiş anti-N- açıl-ADMA
- Enzim konjugatı: Keçilerden elde edilmiş anti-tavşan-IgG-peroksidaz

- Yıkama solusyonu
- Substrat: TMB solusyonu
- Stop solusyonu: 0.3 M sülfirik asit
- Reaksiyon plate
- Eşitleme reaktifi
- Solvent: Aseton/DMSO çözeltisi

1. Açılasyon prosedürü: Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9:ADMA Açılasyon prosedürü

Reaksiyon plate üzerindeki kuyucuklara	Standart	Kontrol	Örnek
Standart 1 - 6	20 µl	-	-
Kontrol 1 ve 2	-	20 µl	-
Numune	-	-	20 µl
Açılasyon tamponu	25 µl	25 µl	25 µl
Eşitleme reaktifi	200 µl	200 µl	200 µl
10 saniye karıştırıldı.			
Açılasyon reaktifi	50 µl	50 µl	50 µl
90 dakika oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde inkübe edildi.			

2. ELISA prosedürü: Açılasyon prosedürü ile hazırlanan; Standart, kontrol ve örneklerden 50’şer µl alınarak Tablo 10’de gösterilen ELISA prosedürüne geçildi.

Tablo 10:ADMA ELISA prosedürü

Mikrokuyucuklu strip üzerindeki kuyucuklara	Standart	Kontrol	Örnek
Standart 1 – 6	50 µl		
Kontrol 1 ve 2		50 µl	
Numune			50 µl
Antiserum	50 µl	50 µl	50 µl
4 – 5 saniye orbital karıştırıcı üzerinde karıştırıldı.			
Striplerin üzeri kapatılarak 24 saat 2 – 8 °C’de inkübe edildi.			
Otomatik yıkayıcıda, 4 kez 250µl yıkama solusyonu ile yıkandı.			
Enzim konjugatı	100 µl	100 µl	100 µl
60 dakika oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde inkübe edildi.			
Otomatik yıkayıcıda, 4 kez 250µl yıkama solusyonu ile yıkandı.			
Substrat	100 µl	100 µl	100 µl
30 dakika oda ısısında orbital karıştırıcı üzerinde inkübe edildi.			
Stop solusyonu	100 µl	100 µl	100 µl

3. Absorbansların ELISA cihazında okutulması (Biotek – USA) ve sonuçların hesaplanması.

Sonuçlar, kalibrasyon grafiği kullanılarak µmol/L biriminden hesaplandı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 0.4 – 0.75 µmol/L idi.

3.4. Homosistein ölçümü

Homosistein ölçümü, Shimadzu (Tokyo,Japonya) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazında Recipe (Münih,Almanya) firmasına ait ticari kitlerle floresans ölçüm metodu ile yapıldı. Analiz sırasında akış hızı 1 ml/dk idi. Dedektör, eksitasyon 385 nm, emisyon 515 nm olarak ayarlandı. Sonuçlar, kalibratöre ait kromatogram kullanılarak µmol/L biriminden hesaplandı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 6-15 µmol/L idi.

3.5. B12 Vitamini Ölçümü

B12 vitamini ölçümü, Siemens Immulite 2000 (USA) analizörü üzerinde aynı firmaya ait ticari kitler kullanılarak kompetatif kemiluminesans enzim immünölçüm yöntemi ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 160–982 pg/ml idi.

3.6. Folik Asit Ölçümü

Folik asit ölçümü, Siemens Immulite 2000 (USA) analizörü üzerinde aynı firmaya ait ticari kitler kullanılarak kompetatif kemiluminesans enzim immünölçüm yöntemi ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 3 – 17 ng/ml idi.

3.7. Lipoprotein (a) Ölçümü

Lipoprotein a ölçümü, Siemens Advia 2400 (Tokyo, Japonya) otoanalizöründe Randox (UK) firmasına ait ticari kit kullanılarak immünturbidimetrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı <30 mg/dl idi.

3.8. Apolipoprotein A1 Ölçümü

Apolipoprotein A1 ölçümü, Siemens Advia 2400 (Tokyo, Japonya) otoanalizöründe, Siemens medical diagnostics (Avusturya) firmasına ait ticari kit kullanılarak PEG ile güçlendirilen immünturbidimetrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 79-169 mg/dl idi.

3.9. Apolipoprotein B Ölçümü

Apolipoprotein B ölçümü, Siemens Advia 2400 (Tokyo, Japonya) otoanalizöründe, Siemens medical diagnostics (Avusturya) firmasına ait ticari kit kullanılarak PEG ile güçlendirilen immünturbidimetrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 40-174 mg/dl idi.

3.10. Trigliserit Ölçümü

Trigliserit ölçümü, Siemens Advia 2400 (Tokyo, Japonya) otoanalizöründe, Siemens medical diagnostics(Avusturya) firmasına ait ticari kit kullanılarak

enzimatik kolorimetrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı <150 mg/dl idi.

3.11. Total Kolesterol Ölçümü

Total kolesterol ölçümü, Siemens Advia 2400 (Tokyo, Japonya) otoanalizöründe, Siemens medical diagnostics (Avusturya) firmasına ait ticari kit kullanılarak enzimatik kolorimetrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı <200 mg/dl idi.

3.12. HDL-Kolesterol Ölçümü

HDL-kolesterol ölçümü, Siemens Advia 2400 (Tokyo, Japonya) otoanalizöründe, Siemens medical diagnostics (Avusturya) firmasına ait ticari kit kullanılarak enzimatik kolorimetrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 40-80 mg/dl idi.

3.13. LDL-Kolesterol Ölçümü

Numunelerin LDL-kolesterol konsantrasyonları Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı. Formül Tablo 11’de gösterilmiştir. Prensibin referans aralığı <160 mg/dl idi.

Tablo 11: Friedewald formülü

$$\text{LDL-KOLESTEROL} = \text{TOTAL KOLESTEROL} - (\text{HDL-KOLESTEROL} + \text{TRİGLİSERİT} / 5)$$

3.14. Fibrinojen Ölçümü

Fibrinojen ölçümü, Amax 200 (Almanya) koagulasyon cihazında, Clauss metodu kullanılan Trinity Biotech (İrlanda) firmasına ait ticari kitle pıhtılaşma zamanı ölçümü yöntemi ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı 175-400 mg/dl idi.

3.15. D-Dimer Ölçümü

D-Dimer ölçümü, Amax 200 (Almanya) koagulasyon cihazında, Trinity Biotech (İrlanda) firmasına ait ticari kitle mikropartikül aglütinasyon ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı <147 ng/ml idi.

3.16. Antitrombin III Ölçümü

Antitrombin III ölçümü, Amax 200 (Almanya) koagulasyon cihazında, Trinity Biotech (İrlanda) firmasına ait ticari kitle, kromojenik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı %79-%125 idi.

3.17. Protein S Ölçümü

Protein S ölçümü, Amax 200 (Almanya) koagulasyon cihazında, Trinity Biotech (İrlanda) firmasına ait ticari kitle, pıhtılaşma zamanı ölçümü metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı %55 - %160 idi.

3.18. Protein C Ölçümü

Protein C ölçümü, Amax 200 (Almanya) koagulasyon cihazında, Technoclone (Avusturya) firmasına ait ticari kitle, fotometrik olarak yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı, %70 - %130 idi.

3.19. hs-CRP Ölçümü

hs-CRP ölçümü Dade Behring BN ProSpec (USA) cihazında aynı firmaya ait ticari kitle immünonefelometrik ölçüm metodu ile yapıldı. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı <5 mg/L idi.

3.20. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki

değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelendi. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanamadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan psoriazisli'li 33 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 35 sağlıklı olgunun demografik özellikleri Tablo 12'de verilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.

Grup		Hasta n=33		Kontrol n=35		p değeri
Yaş (yıl)		45.0 ± 14.9		46.2 ± 13.7		0.745
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	21	63.6	23	65.7	0.858
	Kadın	12	36.4	12	34.3	

Hasta ve kontrol gruplarının nitrik oksit değerleri Tablo 13'de gösterilmektedir. Nitrik oksit değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.126).

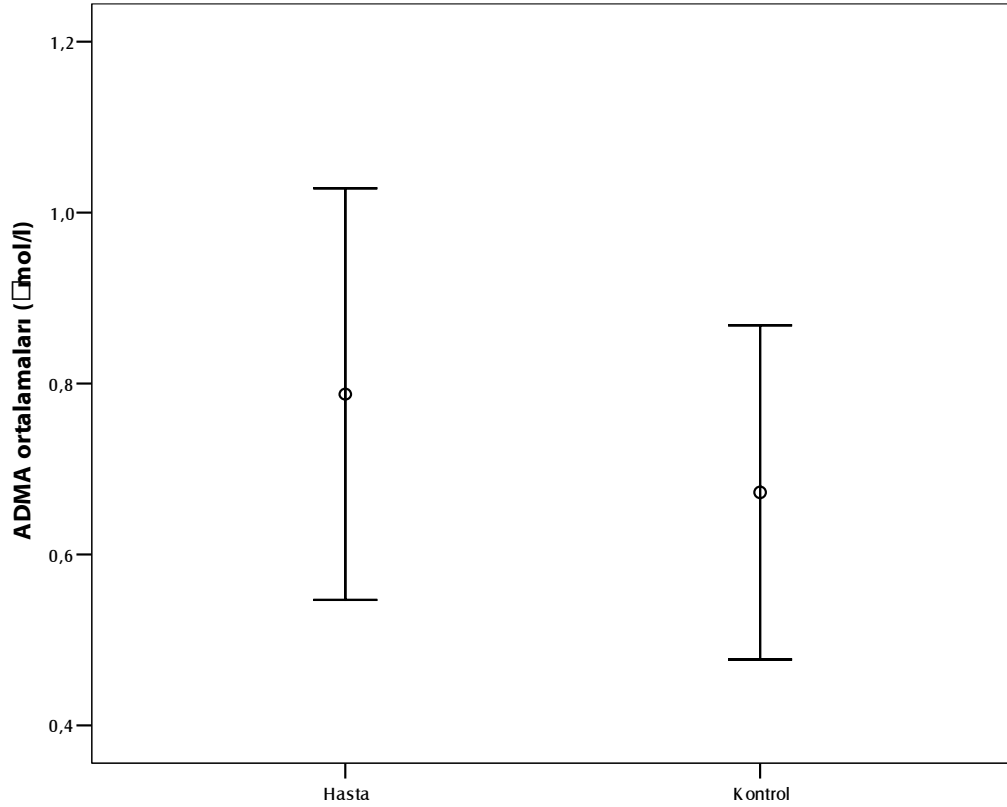
Tablo 13: Hasta ve kontrol grupları nitrik oksit değerleri.

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
Nitrik oksit (µmol/l)	35.5 ± 1.7	34.7 ± 2.4	0.126

Hasta ve kontrol gruplarının ADMA değerleri Tablo 14’de gösterilmektedir. ADMA değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). ADMA değerlerinin gösterildiği grafik Şekil 16’da verilmektedir.

Tablo 14: Hasta ve kontrol grupları ADMA değerleri

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.78 ± 0.12	0.67 ± 0.09	<0.001

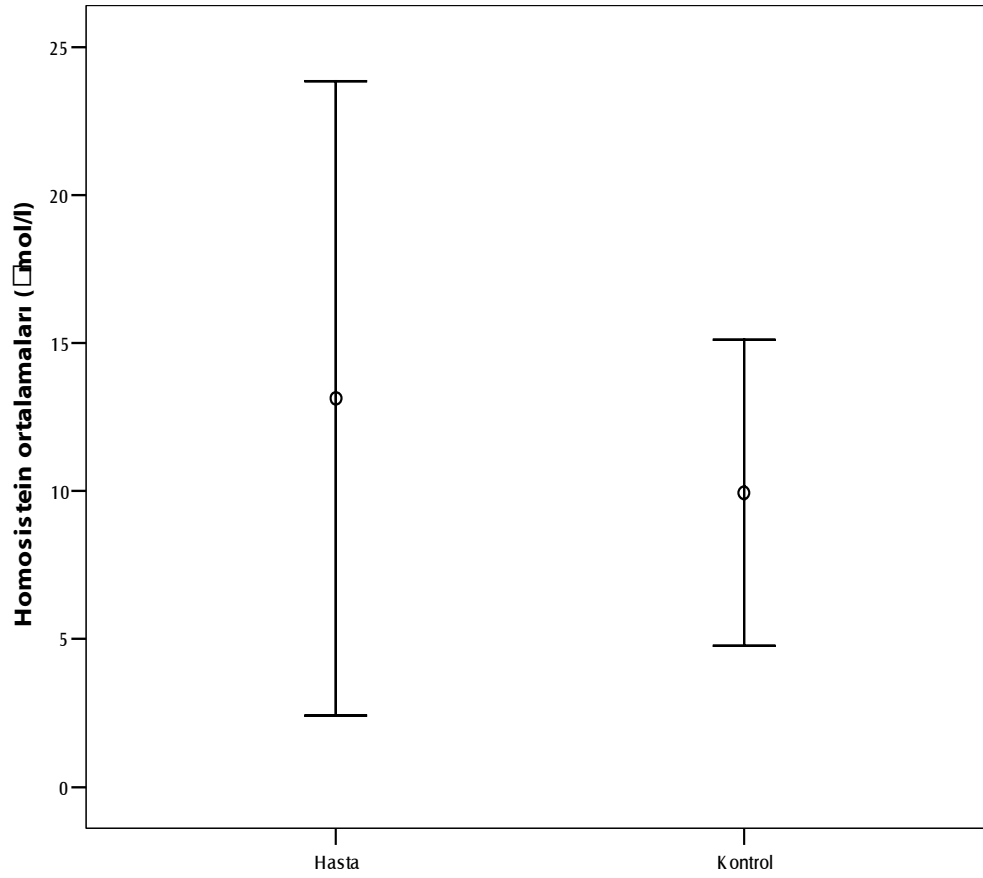


Şekil 16: ADMA hata çubukları grafiği

Hasta ve kontrol gruplarının homosistein değerleri Tablo 15’de gösterilmektedir. Homosistein değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Homosistein değerlerinin gösterildiği grafik Şekil 17’de verilmektedir.

Tablo 15: Hasta ve kontrol grupları homosistein değerleri.

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	13.1 ± 5.3	9.9 ± 2.5	0.001



Şekil 17: Homosistein hata çubukları grafiği

Paraoksonaz değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.008$). Hasta ve kontrol gruplarının paraoksonaz değerleri Tablo 16’da gösterilmektedir

Tablo 16: Hasta ve kontrol grupları paraoksonaz değerleri.

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
Paraoksonaz (U/l)	147 $\pm$ 36	122 $\pm$ 37	0.008

B12 vitamini değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$). Folik asit değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.286$). Hasta ve kontrol gruplarının B12 vitamini ve folik asit değerleri Tablo 17’de gösterilmektedir.

Tablo 17: Hasta ve kontrol grupları B12 vitamini ve folik asit değerleri.

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
B12 vitamini (pg/ml)	252.0 $\pm$ 173.1	352.0 $\pm$ 208.2	0.002
Folik asit (ng/ml)	7.8 $\pm$ 3.3	7.9 $\pm$ 4.9	0.286

Hasta ve kontrol gruplarının kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve Lp(a) değerleri Tablo 18’de gösterilmektedir. Total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, Apolipoprotein B ve Lp (a) değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.025$, $p<0.001$, $p=0.010$, $p=0.008$). HDL- kolesterol ve Apolipoprotein A1 değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.385$, $p=0.296$).

Tablo 18: Hasta ve kontrol grupları total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) değerleri.

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	195.0 ± 40.0	165.0 ± 31.0	0.001
Trigliserit (mg/dl)	119.0 ± 162.0	122.0 ± 71.0	0.025
LDL-kolesterol (mg/dl)	119.0 ± 31.0	94.0 ± 22.0	<0.001
HDL-kolesterol (mg/dl)	41.8 ± 10.5	44.4 ± 13.5	0.385
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	127.5 ± 17.9	133.5 ± 27.2	0.296
Apolipoprotein B (mg/dl)	95.8 ± 26.0	81.2 ± 17.8	0.010
Lipoprotein (a) (mg/dl)	27.5 ± 23.0	15.6 ± 9.1	0.008

Fibrinojen değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). D-dimer, antitrombin III, protein S ve protein C değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.310$, $p=0.694$, $p=0.568$, $p=0.608$, $p=0.483$). Hasta ve kontrol gruplarının fibrinojen, D-dimer, antitrombin III, protein S ve protein C değerleri Tablo 19’da gösterilmektedir.

Tablo 19: Hasta ve kontrol grupları fibrinojen, D-dimer, antitrombin III, protein S ve protein C değerleri.

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
Fibrinojen (mg/dl)	357 ± 86	270 ± 57	<0.001
D-dimer (ng/ml)	167 ± 131	140 ± 62	0.310
Antitrombin III (%)	106 ± 11	105 ± 13	0.694
Protein S (%)	86 ± 34	89 ± 17	0.568
Protein C (%)	96± 25	99 ± 21	0.608

hs-CRP değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Hasta ve kontrol gruplarının hs-CRP değerleri Tablo 20’de gösterilmektedir.

Tablo 20: Hasta ve kontrol grupları, hs-CRP değerleri

Grup	Hasta (n=33)	Kontrol (n=35)	p değeri
hs-CRP	3.60 ± 0.53	3.53± 0.49	0.645

5. TARTIŞMA

Psoriasis, vücudun özellikle ekstansör yüzlerini ve skalpı etkileyen eritroskuamöz plaklarla karakterize bir hastalıktır. Cilt eritemi, hastalığın vasküler tutulumunun önemli bir göstergesidir. Psoriasis hastalarındaki artmış ateroskleroz insidansı ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Psoriasis ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olabileceği fikri ilk olarak 36 yıl önce öne sürülmüştür (145). Mehta ve arkadaşları, ciddi lezyonları olan 3603 psöriazis hastasını 15 yıl boyunca izledikleri çalışmalarında bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm riskinin genel popülasyona oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (122). Neimann ve arkadaşlarının 130000 psoriasis hastasını yaşam boyu izledikleri çalışmalarında ise psoriasis hastalarındaki diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve sigara içimi insidansının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (125). İsrail’de 46000 psoriasis hastasının 7 yıl süresince izlendiği bir çalışmada bu hastalarda diyabet insidansı ile birlikte ateroskleroz insidansının da arttığı gösterilmiştir (126). Gelfand ve arkadaşlarının çalışmalarında ise hafif lezyonları olan hastalarda miyokard infarktüsü riskinin 1.29 kat, ciddi lezyonları olan hastalarda ise 3.1 kat arttığı gösterilmiş ve psoriasisin miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (127).

Hastanede yatarak tedavi gören 8991 ve ayakta tedavi edilen 19757 psöriazis hastalarının incelendiği başka bir çalışmada ise ayakta tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile ölümlerde bir artış görülmezken, yatarak tedavi gören hastalardaki kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile ölüm oranının genel popülasyondan %50 daha yüksek olduğu ve bu oranın hastaneye yatış sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (123). Psoriasis hastaları kardiyovasküler hastalık gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilen koroner arter kalsifikasyonu açısından incelendiğinde psoriasis hastalarındaki kalsifikasyonun sıklık ve şiddetinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğu gösterilmiştir (124). Sonuçları bu çalışmalarla çelişen bir araştırma ise Stern ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 1380 psoriasis hastası 10 yıl boyunca izlenmiş, sonuçta hastalardaki kardiyovasküler hastalık görülme sıklığında bir artış saptanmamıştır (155).

Aterotromboz, arteriyal sistemi etkileyen yaygın sistemik bir hastalıktır. Aterotrombozun temel mekanizması, aterosklerotik plağın hızla büyümesi, trombositler zengin trombus kitlesinin yırtılması ve distal emboliler yapmasıdır. Plak rüptürü en sık tromboz tetikleyicisidir. Bu tıkaçıcı trombus kitlesinin bulunduğu yere göre serebral, koroner veya periferik arteriyal sisteme ait bulgular ortaya çıkar (164). Aterotromboz toplumda sık rastlanan hastalık olup, sakatlanmaya ve ölüme yol açar. Aterotrombotik süreç bilinen klasik risk faktörlerinin endotel fonksiyonlarını bozmasıyla başlar. İnflamasyon, hem bu sürecin ilerlemesini hem de komplikasyona açık, hasara yatkın bir biçime dönüşmesini sağlar. Endotelin yanı sıra monositler/makrofajlar, lenfositler ve trombositler aterotrombogeneizde rol oynayan başlıca hücrelerdir (163, 164).

ADMA, NOS'un doğal olarak oluşan bir inhibitörüdür. Kardiyovasküler sistem içindeki düz kas hücreleri, vasküler endotel hücreleri gibi birçok hücre tipi tarafından sentez edilir (35). ADMA ile endotel disfonksiyonu ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olmakla birlikte mekanizma tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (35). Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan, otuz vasküler ve otuz mukokutanöz tutulumlu altmış Behçet hastasının serum ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki hasta grubundaki ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve vasküler tutulumu bulunan hastalardaki ADMA artışının, mukokutanöz tutulumu olanlardan daha belirgin olduğu gösterilmiştir (128). Sistemik skleroz hastalarında ADMA seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, sadece raynoud fenomeninin görüldüğü ve başka bir klinik bulgu göstermeyen hastalardaki ADMA seviyeleri kontrol grubu ile benzerlik gösterirken, sınırlı veya diffüz cilt tutulumu var olan hastalardaki ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur (129,130).

ADMA üzerine olan araştırmalar dermatolojik hastalıklarla birlikte farklı organ ve sistemleri etkileyen hastalıklar üzerinde de devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet gibi metabolik hastalıklar, gebelik toksemileri ve diğer birçok hastalıkta serum ADMA düzeylerinde artış olduğu ve bunun hastalıkların özellikle vasküler bileşenlerinin patofizyolojisinde rol aldığı görüşü gittikçe kuvvetlenmektedir (35). Zoccali ve arkadaşları tarafından akut bakteriyel

enfeksiyonlu onyeddi hasta ile yapılan bir çalışmada, enfeksiyonun başlangıcında düşük ADMA seviyeleri gözlemlenirken, enfeksiyon ve inflamasyonun azaldığı geç dönemde ADMA düzeylerinde artış görülmüştür (146).

Bizim çalışmamızda da, psöriazis hastalarındaki serum ADMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Literatürde, psöriazis hastalarında serum ADMA düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamakla birlikte, başka dermatolojik hastalıklarda yapılan ve artmış ADMA düzeylerinin bulunduğu araştırmalar vardır. Bizim hastalarımızda inflamasyonun göstergesi olan hs-CRP seviyelerinin kontrol grubu ile farklılık göstermemesi ve ADMA düzeylerinin yüksek oluşu, Zoccali ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermekte ve ADMA artışının inflamasyonun azalmasına bağlı ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak NOS inhibisyonuna neden olan artmış ADMA düzeylerinin, psöriatik hastalardaki aterotromboza bağlı komplikasyonların ortaya çıkışında rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Psöriazis hastalarında serum NO düzeylerinin incelendiği, Gokhale ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hastalardaki serum NO seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (131). Metotreksat ile tedavi edilen aktif dönemdeki psöriazis hastalarındaki NO düzeylerinin incelendiği bir çalışmada ise, NO seviyelerinin tedavi sonrasında anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir (132). Yirmidokuz psöriazis hastasının, idrar nitrat ve DNA oksidasyonu ürünü olan 8-hidroksideoksiguanozin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki molekülün idrar düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (147). Lowes ve arkadaşları, çalışmalarında psöriazis lezyonlarında iNOS ve TNF- α aktivitesinin arttığını ve artan iNOS aktivitesinin NO düzeylerinde artışa neden olabileceğini göstermişlerdir (148). Abeyakirthe ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise psöriatik lezyonlarda arginaz enzim aktivitesinde artış olduğu gösterilmiş ve bunun iNOS'un substratı olan arginini parçalayarak NO seviyelerinde azalmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (149). NO fizyolojik konsantrasyonlarda, hem güçlü bir vazodilatör hem de hücreler arası haberci olarak önemli bir moleküldür. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlarda etkileri değişmekte ve peroksinitrit ile hidroksil radikalleri gibi serbest radikallerin oluşumuna ve oksidatif hücre hasarına neden olmaktadır. Hastalarımızdaki ADMA

düzeylerinde anlamlı bir yükseklik olmakla birlikte, ADMA'nın yapımını inhibe ettiği NO'nun serum düzeylerinde kontrol grubuna anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Hastalarımızdaki NO düzeylerinde artış görülmemesi, artmış ADMA düzeylerinin neden olduğu NOS inhibisyonuna ve artan arginaz aktivitesinin, arginine bağlanmak için iNOS ile yarışarak, NO oluşumu için gerekli substrat miktarında azalmaya neden olmasına bağlı olabilir.

Hiperhomosisteineminin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, inme, periferik arteriyel oklüzif hastalıklar ve venöz tromboz için risk artışına neden olduğu bilinmektedir (69). Homosistein metabolizmasında, homosisteinin metiyonine remetilasyonu sırasında meydana gelen reaksiyonlarda görev alan B12 vitamini ve folik asitin kan düzeyleri ile homosistein serum seviyelerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kural ve arkadaşları tarafından yapılan ve otuz psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmada, hasta grubunda B12 vitamini ve folik asit seviyelerinde kontrol grubuna göre düşüklük, homosistein seviyelerinde ise yükseklik olduğu, homosistein ve B12 vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (70). Benzer bir çalışma da 40 psoriasis hastası, kontrol grubu ile homosistein, folik asit ve B12 vitamini düzeyleri bakımından karşılaştırılmış, hastalarda homosistein düzeylerinde yükseklik ve folik asit düzeylerinde düşüklük gözlenirken B12 vitamini düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (134). Karabudak ve arkadaşları tarafından yapılan, yirmi psoriasis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, bu hastalardaki homosistein düzeyleri yüksek ve folik asit seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Hastaların B12 vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (121).

Bizim çalışmamızda, psoriasis hastalarındaki homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, B12 vitamini seviyeleri anlamlı ölçüde düşük bulundu. Folik asit seviyelerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Biz hastalardaki homosistein yüksekliği ile B12 vitamini düşüklüğünün ve psoriasis patogenezinin bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca homosistein düzeylerinin genetik ve kazanılmış bazı faktörlerden de etkilendiği bilinmektedir. Psoriasis hastalarında gözlemlediğimiz homosistein yüksekliği protrombotik bir ortam

yaratarak ve oluşturduğu oksidatif hasar ile endotel disfonksiyonunu hızlandırarak aterotromboz gelişimine katkıda bulunabilir.

PON, HDL ile ilişkili bir antioksidan enzim olup HDL ve LDL'nin oksidatif hasardan korunmasında rol oynar. Şimdiye kadar yapılan, farklı dermatolojik hastalıklardaki PON enzim aktivitesinin incelendiği çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Sistemik skleroz hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalardaki HDL-kolesterol düzeyleri düşük, PON enzim aktiviteleri ise yüksek bulunmuştur (135). Mungan ve arkadaşlarının yaptığı ve kırkaltı Behçet hastasının dahil edildiği çalışmada ise hastalardaki serum PON enzim aktivitelerinin, hem aktif hem de inaktif dönemde kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (136). Literatürde psoriasis hastalarında PON enzim aktivitelerinin incelendiği tek araştırma olan ve otuz psoriasis hastası ile yapılan bir çalışmada ise hastalardaki PON enzim aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş fakat HDL-kolesterol için iki grup arasında fark bulunamamıştır (137).

Bizim çalışmamızda hasta grubundaki PON enzim aktiviteleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Fakat HDL-kolesterol ve Apo A1 düzeylerinde bir farklılık bulunmadı. PON enzim aktivitesindeki artış, okside LDL oluşumunu azaltarak buna bağlı endotel hasarının gelişimini önleyebilir.

Literatürde psoriasis hastalarındaki lipid profili değişikliklerini ve bu değişikliklerin etkilerinin araştırıldığı ve farklı sonuçlar alınmış çalışmalar vardır. Hastaların total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaların birçoğunda hasta grubunda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur (71, 72) ancak literatürde normal (73, 74) ve düşük (75) sonuçların alındığı çalışmalar da vardır. Literatürdeki serum trigliserit düzeyleri incelendiğinde yüksek (73, 74, 75), normal (92) ve düşük (73, 74) sonuçlar bulunmaktadır. Bunlara ek olarak serum HDL-kolesterol seviyeleri araştırıldığında, yüksek (91), normal (73, 75) ve düşük (71, 74) sonuçlar görölmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik gözlemlendi. HDL-kolesterol seviyelerinde ise iki grup arasında bir farklılık ortaya çıkmadı. Sonuçlarımıza göre, psoriasis hastalarındaki artmış aterotromboza bağlı olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı, bu hastalarda gelişen dislipidemiye bağlanabilir.

Psoriasis hastalarındaki apolipoprotein A1 ve apolipoprotein B düzeylerinin incelendiği, Rocha-Pereira ve arkadaşları ile Mallbris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda her iki apolipoprotein düzeyi de kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (133, 138). Tam ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir araştırmada ise apolipoprotein A seviyelerinde yükseklik gözlenirken apolipoprotein B'de bir farklılık bulunamamıştır (75). Uyanık ve arkadaşlarının çalışmasında apolipoprotein B düzeylerinde kontrol grubuna göre yükseklik gözlenirken, apolipoprotein A1 düzeylerinde bir farklılık bulunmamıştır (139). Bizim çalışmamızda da Uyanık ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak apolipoprotein B düzeylerinde kontrol grubuna göre yükseklik gözlenirken, apolipoprotein A1 düzeylerinde bir farklılık bulunmadı. Hastalardaki apolipoprotein B artışı, vasküler endotel hücre hasarına yol açarak, aterotromboz progresyonunu hızlandıran bir faktör olabilir.

Psoriasis hastalarındaki Lp (a) düzeylerinin incelendiği araştırmalardan ilki olan Seçkin ve arkadaşlarının çalışmasında Lp (a) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (91). Yapılan başka çalışmalarda ise, hastaların Lp (a) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (133, 139). Jones ve arkadaşları ise çalışmalarında, psoriatik artritli hastalardaki Lp (a) düzeylerini kontrol grubuna göre hafifçe yükselmiş olarak bulmuşlar, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edememişlerdir (92). Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarındaki Lp (a) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Hastalardaki Lp (a) artışı, endotel disfonksiyonuna ve fibrinolitik aktivitede azalmaya neden olarak aterotromboz olaylarında artışa neden olabilir.

Psoriasis hastalarındaki artmış tromboz eğiliminin nedenlerinin araştırılması amacıyla koagülasyon parametrelerinin incelendiği bazı araştırmalar yapılmıştır. Karabudak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, protein C ve protein S ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermezken AT-III düzeylerinde düşüklük gözlenmiştir (121). Otuz psoriasis hastası ile yapılan bir çalışmada ise, hasta grubunda fibrin yıkım ürünleri olan fibrinopeptid A ve B düzeylerinde artışla birlikte protein C, plazminojen ve antiplazminde düşüş gösterilmiştir. Bu çalışmada fibrinojen ve AT-III seviyeleri, kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Bu

sonuçlar psoriasisin subklinik tüketim koagulopatisine neden oluşunu destekler niteliktedir (144). Kural ve arkadaşlarının çalışmasında ise hasta grubunda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinde yükseklik, tPA düzeylerinde ise düşüklük bulunmuş ve bu değişimlerin artan aterotromboz riski ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (70).

Bizim alışmamızda protein C, protein S, AT-III ve D-dimer düzeyleri bakımından hasta grubu ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmadı. Çalışma grubumuz yeni tanı almış hafif ve sınırlı lezyonları olan hastalardan oluştuğundan bu bulgular hafif lezyonları olan hastalarda sekonder subklinik tüketim koagulopatisi gelişmediğini düşündürmektedir. Fibrinojen düzeyleri ise hasta grubunda yüksek bulundu. Fibrinojen, aynı zamanda pozitif akut faz reaktanı özelliğine sahip olduğundan, artışının nedeni olarak, psoriasisdeki inflamatuvar olayların bir bileşeni oluşu gösterilebilir. Ayrıca yüksek fibrinojen düzeyleri bu hastalardaki aterotrombotik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabilir.

Çalışma grubumuzun sadece hafif ve sınırlı lezyonları olan hastalardan oluşması ve araştırmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Ayrıca psoriasisin aterotrombotik etkilerini araştırmak için daha uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Psoriasis hastalarındaki aterotrombotik belirteçleri incelediğimiz çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

- 1- Hastalardaki artmış serum ADMA düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Şu anda bu hastalardaki ADMA seviyeleri ile ilgili yeterli araştırma olmamakla birlikte, yapılacak geniş çaplı araştırmalar; yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve psoriasis hastalarındaki kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölüm oranının düşürülmesine katkı sağlayabilir.
- 2- Çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmalarda sonuçlarla uyumlu olarak psoriasis hastalarındaki plazma homosistein seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ateroskleroz gelişimi açısından iyi bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin kontrolüne yönelik tedaviler, hastalardaki ateroskleroz gelişiminin sınırlandırılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, psoriasis ve hiperhomosisteinemi arasındaki muhtemel genetik bağlantılar yeni bir araştırma konusu olabilir.
- 3- Psoriasis hastalarındaki artmış total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, lipoprotein (a) ve apolipoprotein B düzeyleri endotel hasarı, tromboz ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Hastaların lipid profillerinin düzenli takibi ve bozulduğu durumlarda tedavisi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelen mortalite ve morbidite oranlarını düşürebilir.
- 4- Psoriasis hastalarında gözlemlediğimiz PON enzim aktivitesindeki artış, okside LDL oluşumunu azaltarak buna bağlı endotel hasarının gelişimini azaltabilir.
- 5- Çalışmamızda fibrinojen düzeyleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Yüksek fibrinojen düzeyleri bu hastalardaki aterotrombotik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle fibrinojen, psoriasisli hastaların takibinde göz önünde bulundurulması gereken bir faktör olarak değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tüzün Y, Kotoyan A, Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji: 315-332. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1994.
2. Karaduman A. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Özel, Psoriasis özel sayısı: 3-21, 2008.
3. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 140(54):1-7, 1999.
4. Schön M, W. Boehncke H. Psoriasis. N Eng J Med 352: 1899 – 1912, 2005.
5. Christopher E, Griffiths M, Kirby B. Psoriasis- Pocketbook. Martin Dunitz Ltd: 8-22, 1999.
6. Lyell A. Leprosy and psoriasis. J Am Acad Dermatol 16: 620-622, 1987.
7. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. J Eur Acad Dermatol Venereol 15: 16-7, 2001.
8. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. Am J Clin Dermatol 1: 159-65, 2000.
9. Smith CH, Barker JN. Psoriasis and its management BMJ 333:380-384, 2006.
10. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 370(9583): 263-71, 2007.
11. Özbilir Ö, Gülekon A. Psöriaziste biyolojik tedaviler. Türkderm:233-240, 2005.
12. Weinstein GD, Krueger JG. Therapy of Moderate-to-severe psoriasis: 18-39 Marcel Dekker publishing, 1993.
13. Gottlieb A, Krueger J, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke P. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: Immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. Arch Dermatol 138: 591-600, 2008.
14. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 135(1):1-8, 2005.
15. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. Immunol Today 20:40-6, 1999.
16. Kerkhof PCM, Gerritsen MJP, Jong EMG. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. Clin Exp Dermatol 21:323-9, 1996.

17. Yazıcı AC, Karabulut A. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* org:1-5, 2003.
18. Gürer MA, Adı en E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji, *Türkderm özel* sayısı: 15-18, 2008.
19. Bilen N. Non-püstüler psoriazis. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 1:27-31, 2005.
20. Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriaziste tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 1:62-76, 2005.
21. Van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MY. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 197:326-34, 1998.
22. Pettey AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 49:271-5, 2003.
23. Şanlı H. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 1:39-45, 2005.
24. Aktaş A. Püstüler psöriazis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 1:27-31, 2005.
25. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 26:333-7, 2001.
26. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 166:2878-86, 2001.
27. Jones SM, Armas J, Cohen M, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 33:834-9, 2004.
28. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, 6th edition. New York, McGraw-Hill 407-27, 2004.
29. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topikal preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 146:351-36, 2002.

30. Lebwohl M, Ting P, Koo JYM. Psoriasis treatment: traditional therapy Ann Rheum Dis 64(Suppl II):83–86, 2005.
31. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. J Am Acad Dermatol 45:649-51, 2001.
32. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis. Where are we now? J Am Acad Dermatol 49:66-77, 2003.
33. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. Arch Dermatol 138:657-63, 2002.
34. Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? Kidney Int Suppl (84):37-40, 2003.
35. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24:1023-1030, 2004.
36. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NGdimethylargininedimethylaminohydrolase from rat kidney. J Biol Chem. 264:10205–10209, 1989.
37. Rainer H. Böger. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor, J. Nutr. 134:2842.-2847, 2004.
38. Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis, Clinics (Sao Paulo). 64(5):471-8, 2009.
39. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 99:3092-5, 1999.
40. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation. 106:987-92, 2002.
41. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol 13:490-96, 2002.

42. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358: 2113-17, 2001.
43. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842-7, 1998.
44. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104:2569-75, 2001.
45. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27(4):313-9, 2000.
46. Bian K, Murad F. Nitric oxide (NO) biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Front Biosci* 8:264-78, 2003.
47. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 120: 227-37, 1994.
48. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksit'in etkileri ve patolojik rolleri. *JUMF* (4):453-462, 1997.
49. Aurelio M, Joanielson S, Leal WG, Pereira A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Front Neurosci* 3(2):175-81, 2009.
50. Mendes-Ribeiro AC, Mann GE, de Meirelles LR, Moss MB, Matsuura C, Brunini TM. The role of exercise on L-arginine nitric oxide pathway in chronic heart failure. *Open Biochem J* 13;3:55-65, 2009.
51. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci* 1;14:1-18, 2009.
52. Sakurada M, Shichiri M, Imamura M, Azuma H, Hirata Y. Nitric oxide upregulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 via cyclic GMP induction in endothelial cells. *Hypertension* 52:903-909, 2008.
53. Çekmen M, Turgut M, Türköz F. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patolojik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 10:226-235, 2001.

54. Brustolin S, Giugliani R, Felix TM. Genetics of homocystein metabolism and associated disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 43: 1-7, 2010.
55. Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *Journal of physiology and pharmacology* 59:155-167, 2008.
56. Almeida P, McCaul K, Hankey JG. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 65(11):1286-1294, 2008.
57. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk. *J Appl Genet* 49(3): 267–282, 2008.
58. Ballal RS, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine: update on a new risk factor. *Cleve Clin J Med*.64(10):543-9, 1997.
59. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med* 71(9):729-34, 2004.
60. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death and Differentiation* 11:56–64, 2004.
61. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*.37(1):1-31, 1985.
62. Friedman A, Bostom A, Selhub J. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 12: 2181–2189, 2001.
63. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, Jacobsen DW, Brattström L, Wilcken B, Wilcken DE, Blom HJ, Stabler SP, Allen RH, Selhub J, Rosenberg IH. Homocysteine and its disulfide derivatives a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1704-1706, 2000.
64. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. N Engl J Med. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. 25;324(17):1149-55, 1991.
65. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 334: 759–762, 2006.

66. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N. Engl. J. Med* 332: 286–291, 2007.
67. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA and Vollset SE (2000) The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr* 72: 324–332, 2006.
68. Buemi M, Marino D, Di Pasquale G, Floccari F, Ruello A, Aloisi C, Corica F, Senatore M, Romeo A, Frisina N. Effects of homocysteine on proliferation, necrosis, and apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture and influence of folic acid. *Thrombosis research* 104(3):207-13, 2001.
69. Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. *Clin Chem Lab Med.* 39(8):666-74, 2001.
70. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta.* 332(1-2):23-30, 2003.
71. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 21(10):1330-2, 2007.
72. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR, Iqbal MP. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J Pak Med Assoc.* 59(8):512-5, 2009.
73. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akçay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2009 Apr;27(3):176-80.
74. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidemia: a population based study. *Acta Derm Venereol.* 88(6): 561-5, 2008.
75. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC, Kun EW, Li EK. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 47(5):718-23, 2008.
76. Moens AL, Vrints CJ, Claeys MJ, Timmermans JP, Champion HC, Kass DA. Mechanisms and potential therapeutic targets for folic acid in cardiovascular disease *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(5):1971-7, 2008.

77. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update*.13(3):225-38, 2007.
78. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr*. 83(5):993-1016, 2006.
79. A Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 87:517–33, 2008.
80. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper'in *Biyokimyası*:292-325, 702-703, Barı Kitabevi, 1993.
81. Durand P, Prost M, Blache D. Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis* 121: 231–243, 1996.
82. Henning SM, Swendseid ME, Ivandic BT, Liao F. Vitamins C, E and A and heme oxygenase in rats fed methyl/folate-deficient diets. *Free Radic Biol Med* 23: 936–942, 1997.
83. Wilmlink HW, Stroes ES, Erkelens WD, Gerritsen WB, Wever R, Banga JD, Rabelink TJ. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 185–188, 2000.
84. Mangoni AA, Arya R, Ford E, Asonganyi B, Sherwood RA, Ouldred E, Swift CG, Jackson SH. Effects of folic acid supplementation on inflammatory and thrombogenic markers in chronic smokers. A randomised controlled trial. *Thromb Res* 110: 13–17, 2003.
85. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica*.91(11):1506-12, 2006.
86. Kristiansen M, Kozyraki R, Jacobsen C, Nexø E, Verroust PJ, Moestrup SK. Molecular dissection of the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, discloses regions important for membrane association and ligand binding. *J Biol Chem* 274:20540-4, 1999.
87. He Q, Madsen M, Kilkenney A, Gregory B, Christensen EI, Vorum H, et al. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood* 106:1447-53, 2005.

88. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int.* 105(40):680-5, 2008.
89. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Vitamin B12 and health. *Can Fam Physician.* 54(4):536-41, 2008.
90. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 93:439–453, 2006.
91. Seçkin D, Tokgözoğlu L, Akkaya S. Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 31(3): 445-9, 1994.
92. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis.* 59(11): 904-9, 2000.
93. Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Dosw* 63: 668-677, 2009.
94. van Himbergen TM, van Tits LJ, Roest M, Stalenhoef AF. The story of PON1: how an organophosphate hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 64(2):34-8, 2006.
95. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(4):473-80, 2001.
96. Gülcü MF, Gürsu F. Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi* 28 (2): 45-49, 2003.
97. Jakubowski H. Calcium-dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase 275: 3957–3962, 2000.
98. Rosenblat M, Aviram M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *Biofactors.* 35(1):98-104, 2009.
99. Jesty J, Beltrami E. Positive feedbacks of coagulation their role in threshold regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25(12):2463-9, 2005.
100. Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26(1):41-8, 2006.
101. Ware LB, Bastarache JA, Wang L. Coagulation and fibrinolysis in human acute lung injury – New therapeutic targets? *Keio J Med.* 54(3):142-9, 2005.

102. Furie B. and Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J. Clin. Invest.* 115:3355–3362, 2005.
103. Davie EW. A Brief Historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation. *J Biol Chem.*278(51):50819-32, 2003.
104. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease in the Elderly *Arq Bras Cardiol* 92(3):221-8, 2009.
105. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*29(3):332-6, 2009.
106. Martini WZ. Fibrinogen metabolic responses to trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*17(1):2-8, 2009.
107. Wolberg AS, Campbell RA. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfus Apher Sci.*38(1):15-23, 2008.
108. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc.*2(1):34-43, 2005.
109. Adam S, Key N, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 113: 2878-2887, 2006.
110. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* :1087-1092, 2003.
111. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J.* 20(4): 319-25, 2003.
112. Kline JA, Johns KL, Colucciello SA, Israel EG. New Diagnostic Tests for Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med.* 35(2):168-80, 2000.
113. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 32(4): 274-278, 2000.
114. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 531-52, 1994.
115. Muir WK, Weir CJ, Alwan W, et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 30: 981-985, 1999.
116. Bachas LG. Binding proteins, www.chem.uky.edu, 2009
117. Freeman DJ, Griffin BA, Murray, E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, shepherd J. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 23(10) :630-640, 2002.

118. Rifai N, Warnicke GR, Dominiczak MH. Handbook of lipoprotein testing (1st ed). AACC Pres. Washington, 1997.
119. Butenas S, Mann G, Blood Coagulation. *Biochemistry (Moscow)*67:3-12, 2002.
120. King MW, www.themedicalbiochemistrypage.org/images/coagulationcascade, 1996
121. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol.* 88(4):337-40, 2008.
122. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 31(8):1000-6, 2010.
123. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Stahle-Backdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.*19(3):225-30, 2004.
124. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 156(2):271-6, 2007.
125. Neimann AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 55:829–35, 2006.
126. Shapiro J, Cohen AD, David M et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case–control study. *J Am Acad Dermatol* 56: 629–34, 2007.
127. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 296:1735–41, 2006.
128. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, Yilmaz N. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet’s disease. *Ann Clin Lab Sci.*36(4):449-54, 2006.
129. Dooley A, Gao B, Bradley N, Abraham DJ, Black CM, Jacobs M, Bruckdorfer KR. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology.* 45(6):676-84, 2006.

130. Blaise S, Maas R, Trocme C, Kom GD, Roustit M, Carpentier PH, Cracowski JL. Correlation of biomarkers of endothelium dysfunction and matrix remodeling in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*.36(5):984-8, 2009.
131. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 71(3):175-8, 2005.
132. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm*.(3):16-22, 2006.
133. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 303(1-2):33-9, 2001.
134. 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*.155(6):1165-9, 2006.
135. Ergüder IB, Erten S, Devrim E, Turgay M, Durak I. Plasma paraoxonase activity in patients with systemic sclerosis. *Indian J Med Res*.129(5):609-12, 2009.
136. Mungan AG, Can M, Açıköz S, Eştürk E, Altinyazar C. Lipid Peroxidation and homocysteine levels in Behcet's disease. *Clin Chem Lab Med*. 44(9): 1115-8, 2006.
137. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akçay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct*. 27(3):176-80, 2009.
138. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 54(4):614-21, 2006.
139. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, Gündüz K, Tanülkü S, Durkan K. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med*. 40(1):65-8, 2002.
140. Pietrzak A, Kadzielewski J, Janowski K, Rolinski J, Krasowska D, Chodorowska G, Paszkowski T, Kapec E, Jastrzebska I, Tabarkiewicz J, Lotti T. Lipoprotein (a) in patients with psoriasis: associations with lipid profiles and disease severity. *Int J Dermatol*.48(4):379-87, 2009.

141. Ross R, Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369–377. 1976.
142. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9:441, 1998.
143. Tokgözoğlu L. Aterotromboz ve korunma. *Türk kardioloji Seminerleri Dergisi. Temel bilimlerden kliniğe aterotromboz.* 4:204-13, 2004.
144. Marongiu F, Sorano GG, Bibbo C, Pistis MP, Conti M, Mulas P, Balestrieri A, Biggio P. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis. *Dermatology*.189(1):32-7, 1994.
145. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 288:912, 1973.
146. Zoccali C, Maas R, Cutrupi S, Pizzini P, Finocchiaro P, Cambareri F, Panuccio V, Martorano C, Schulze F, Enia G, Tripepi G, Boger R. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. *Nephrol Dial Transplant.* 22(3):801-6, 2007.
147. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, Moriue J, Moriue T, Kosaka H, Kubota Y. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 23(12): 1405-8, 2009.
148. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R, Novitskaya I, Carbonaro H, Cardinale I, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Wittkowski KM, Papp K, Garovoy M, Dummer W, Steinman RM, Krueger JG. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci* 102(52):19057-62, 2005.
149. Abeyakirthi S, Mowbray M, Bredenkamp N, van Overloop L, Declercq L, Davis PJ, Matsui MS, Weller RB. Arginase is overactive in psoriatic skin. *Br J Dermatol.* Mar 17 2010.
150. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol.*150(5):917-28, 2004.

151. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RB, McCarthy A, Toker L, Silman I, Sussman JL. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arh Hig Rada Toksikol.* 58(3):347-53, 2007.
152. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem.* 36(8 Pt 1):1440-3, 1990.
153. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos.* 19(1):100-6, 1991.
154. Jonasson TF, Hedner T, Hultberg B, Ohlin H. Hyperhomocysteinaemia is not associated with increased levels of asymmetric dimethylarginine in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Clin Invest.* 33(7):543-9, 2003.
155. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol* 1988; 91:197–201.
156. Libby P, Ridker M, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135–1143, 2002.
157. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104:2673–8, 2001.
158. Vita J, Loscalzo J. Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation* 106: 164–166, 2002.
159. Steinberg D, Carew T.E, Khoo J.C, Witztum J.L. Beyond cholesterol. modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity, *N Engl J Med* 320: 915–924, 1989.
160. Khalil M.F, Wagner W.D. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 2211–2218, 2004.
161. Scotland R.S, Vallance P.J. Endogenous factors involved in regulation of tone of arterial vasa vasorum implications for conduit vessel physiology, *Cardiovasc Res* 46: 403–411, 2000.
162. Kolodgie F.D, Virmani R, Burke A.P. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque, *Heart* (12): 1385–1391, 2004.

163. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.*11:1-6, 2002.
164. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.*247(3):349-58, 2000.

8. EKLER

Ek 1. Etik kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 26.02.2009
TOPLANTI NO : 2009/03

KARARLAR :

17- Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığının "Psöriazis Hastalarında Aterotrombotik Belirteçler" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Banu D. GÜN", is written over a faint circular stamp.

Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı