



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**HAFİF VE ORTA şİDDETLİ PSÖRİAZİS(PASI<10)
HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLARI VE
ADROPİN DÜZEYLERİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Necat Alper eliker

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**HAFİF VE ORTA şİDDETLİ PSÖRİAZİS(PASI<10)
HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLARI VE
ADROPİN DÜZEYLERİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Necat Alper eliker

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Nalan Okuroğlu

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üstün bilgi ve tecrübeleriyle iyi bir hekim olabilmem için bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Özdemir'e;

Asistanlığımın her aşamasında yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, her konuda yardımcı olan Uzm. Dr. Nalan Okuroğlu'na; Mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Aydın Atakan'a;

Tezimde yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Emel Eylem Arıkan'a

Asistanlığa başladığım dönemlerde ortama alışmama yardımcı olan, bilgilerine çok güvendiğim, bilgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen Dr. Yener Gün ve Dr. Burkan Akyıldız'a

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, kadim dostlarım Dr. Mert Ortaç ve Dr. Muhittin Doruk Tatlı'ya, tezimin her aşamasında yardımcı olan, tezimin oluşmasında büyük emekleri olan Dr. Hatice Cansu Er'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve saygı çerçevesinde çalıştığım kliniğim hemşire ve diğer çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ailemeiçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Necat Alper Çeliker

İSTANBUL/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PSÖRIAZİS	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	3
2.1.4.1. Genetik Yatkınlık	3
2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler	3
2.1.4.2.1. Enfeksiyon	3
2.1.4.2.2. Fiziksel Travma	3
2.1.4.2.3. Endokrin Faktörler	4
2.1.4.2.4. Psikojenik Stres	4
2.1.4.2.5. İlaçlar	4
2.1.4.2.6. Güneş Işığı.....	4
2.1.4.2.7. Sigara Alışkanlığı, Alkolizm ve Obezite.....	4
2.1.5. Patogenez	5
2.1.6. Klinik	5
2.1.6.1. Psöriazis Vulgaris	6
2.1.6.2. Guttat Psöriazis (Erüptif Psöriazis)	7
2.1.6.3. Eritrodermik Psöriazis.....	7
2.1.6.4. Püstüler Psöriazis	8
2.1.6.4.1. Akut Generalize Püstüler Psöriazis (Von Zumbusch).....	8

2.1.6.4.2. Gebeliğin Generalize Püstüler Psöriazisi (İmpetigo Herpetiformis)	8
2.1.6.4.3. Palmoplantar Püstüler Psöriazisi (Barber'in Püstüler Psöriazisi) ..	9
2.1.6.4.4. Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası (Dermatitis Repens) ..	9
2.1.7. Özel Yerleşim Yerleri	10
2.1.7.1. Palmoplantar Psöriazisi	10
2.1.7.2. Saçlı Deri Psöriazisi	10
2.1.7.3. Fleksural (İnvers/İntertrijinöz) Psöriazisi	10
2.1.7.4. Yüz Psöriazisi	10
2.1.7.5. Oral Mukoza	10
2.1.7.6. Tırnak Tutulumu	10
2.1.7.7. Psöriatik Artrit	11
2.1.7.7.1. Distal İnterfalangeal Artrit	12
2.1.7.7.2. Periferik Mono veya Asimetrik Oligoartrit	12
2.1.7.7.3. Arthritis Mutilans	12
2.1.7.7.4. Romatoid Artrit Benzeri Tutulum	12
2.1.7.7.5. Aksiyel Artrit	12
2.1.8. Psöriazisi ve Komorbiditeler	13
2.1.8.1. Obezite	13
2.1.8.2. Diyabetes Mellitus	13
2.1.8.3. Hipertansiyon	13
2.1.8.4. Dislipidemi	13
2.1.8.5. Metabolik Sendrom	14
2.1.8.6. Kardiyovasküler Hastalık	14
2.1.8.7. Psikososyal Etkiler	15
2.1.8.8. Malignite	15
2.1.8.9. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	15
2.1.9. Klinik Skoring	15
2.1.10. Tedavi	17
2.1.10.1. Topikal Tedavi	17
2.1.10.2. Foto(kemo)terapi ve sistemik konvansiyonel tedaviler	17
2.1.10.3. Hedefe yönelik tedaviler (biyolojik ajanlar)	18

2.2. ADROPİN	18
2.2.1. Adropin Yapı ve Karakterizasyonu	18
2.2.2 Adropin Ekspresyonu, Ekspresyonun Düzenlenmesi ve Konsantrasyonu	19
2.2.3 Adropinin Biyokimyasal Etkileri	20
MATERYAL METOD	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA	24
SONUÇ	26
KAYNAKÇA	27
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



SİMGELER VE KISALTMALAR

BCG: Bacille Calmette-Guérin

CH: Crohn Hastalığı

DGD: Doktor Global Değerlendirme

DIF: Distal İnterfalingeal Eklem

DM: Diabetes Mellitus

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

eNOS :Endothelial Nitric Oxide Synthase

EULAR:The European Alliance of Associations for Rheumatology

HDL: High Density Lipoprotein

HLA: Human Leukocyte Antigen

HT: Hipertansiyon

IBH: İrritabl Barsak Hastalığı

IFN: Interferon

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Low Density Lipoprotein

NCEP: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel

MI: Miyokard İnfarktüsü

MKF: Metakarpofalingeal Eklem

mRNA :messenger RNA

MTX: Metotrexat

PASI:Psöriazis Area Severity Index

PPP: Palmopantar püstüler psöriazis

PsA: Psöriatik Artrit

SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

SIB: Self Injurius Behavior

Treg : Regulatory T Cells

UK: Ülseratif Kolit

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Factor

VKI: Vücut Kitle İndexi

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1 : Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 2 : Psöriazis Tipleri Genel Bakış

Tablo 3: Psöriazis ve kontrol grubunun demografik özellikleri, biyokimyasal değerleri, adropin düzeyleri ve risk skorları

Şekiller

Şekil 1 : Köbner Fenomeni

Şekil 2: Plak psöriazis (Psöriazis Vulgaris). (a) Psöriasis Vulgaris hastalığının bir fotoğrafı , (b) Psöriasis Vulgaris hastalığının görüldüğü yerler.

Şekil 3: Guttat psöriazis

Şekil 4: Eritrodermik psöriazis

Şekil 5 : İmpetigo Herpetiformis

Şekil 6: Tırnak psöriasizi (psöriatik onikokistrofi)

Şekil 7: Psöriatik artrit

Şekil 8: Psöriazis Şiddet Skalası

Şekil 9: Psöriazis Lezyonları Değerlendirme

Şekil 10: Adropinin aminoasit sıralaması

Şekil 11: Adropinin İmmun Sistem ve Anti inflamatuar Etkileri

ÖZET

AMAÇ:

Psöriazis otoimmün, kronik ve tekrarlayıcı sistemik inflamatuvar deri hastalığıdır ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Psöriaziste KVH oranının artmış olduğu bilinmektedir. Hastalık aktivitesi yüksek seyreden Psöriazisli hastaların yüksek KVH riski için erken değerlendirmeleri önerilmektedir. Ancak hafif ve orta şiddette seyreden psöriazis hastalarında Framingham gibi geleneksel skrolama sistemlerinin yetersiz olduğu öne sürülmüştür.

Adropin metabolik hemostaz ile ilişkili bir proteindir. Düşük adropin seviyeleri endotel hasarı ve disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Psöriazis hastalarında risk skrolama sistemleri özellikle yeni tanılı ve hastalık şiddeti düşük olan hastalarda KVH riskini belirlemekte yetersiz kalabilir. Bu hastalık grubunda aterogenez ve kardiyovasküler hastalıkla yakından ilgili endotel disfonksiyonu göstergesi olarakta kabul edilen adropin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmada amaç PASI skoru düşük(<10) olan psöriazis hastalarla sağlıklı popülasyon arasında Framingham ve SCORE yöntemleri kullanarak kardiyovasküler risk ölçümü ve adropin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya hastanemize başvuran ve PASI skoru düşük(<10) 40 psöriazis hastası ile hastanemize check-up amaçlı başvuran komorbiditesi olmayan 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların yaşı, cinsiyeti, bel çevresi, boy-kilo indexleri, sigara öyküleri, medikal özgeçmişleri sorgulandı, tansiyon ölçümü yapıldı. Hastaların kan sayımı, transaminaz, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol düzeyleri not edildi. Hastaların adropin ölçümü için ELISA yöntemi kullanıldı. Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde Framingham Risk Skoru ve SCORE kullanıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya alından psöriazis ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzer saptandı ($p=0,333$). Psöriazis grubundaki 40 hastanın 23ü erkek, 17si kadın, kontrol grubundaki 40 hastanın 22si erkek, 18i kadın idi. Cinsiyetler arasında bakıldığında erkeklerin adropin düzeyi $204,16 \pm 216,30$ pg/dl, kadınların adropin düzeyi $219,78 \pm 196,77$ pg/dl olarak ölçüldü ve anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,645$).

Psöriazis grubunun adropin düzeyi $210,79 \pm 205,77$ pg/dl, kontrol grubunun adropin düzeyi $362,59 \pm 215,12$ pg/dl olarak saptandı ve anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

Adropin düzeyi ile PASI arasında negatif yönde anlamlılığa ulaşmayan ($r=-0,178$; $p=0,273$) ilişki saptandı. Adropin düzeyi ile Framingham ve SCORE arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PASI ile SCORE arasında anlamlı pozitif ilişki ($r=0,395$; $p=0,012$) saptandı.

SONUÇ:

Çalışmamızda kontrol grubu ile psöriazis grubunun Framingham ve SCORE arasında anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, adropin seviyelerinin psöriazis grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Psöriazis hastalığında hastaların kardiyovasküler riskinin arttığı bilindiğinden, bu hasta gruplarında adropin seviyesi kardiyovasküler riskin belirlenmesinde Framingham ve SCORE den daha iyi belirteç olabilir. Bunun belirlenmesinde daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER:

Adropin, Framingham, SCORE

ABSTRACT

AIM:

Psoriasis is an autoimmune, chronic and recurrent systemic inflammatory skin disease and is associated with oxidative stress. It is known that the rate of CVD is increased in psoriasis. Early evaluation of patients with psoriasis with high disease activity is recommended for high CVD risk. However, it has been suggested that traditional scoring systems such as Framingham are insufficient in patients with mild to moderate psoriasis.

Adropine is a protein associated with metabolic hemostasis. Low levels of adropine have been associated with endothelial damage and dysfunction.

Risk scoring systems in psoriasis patients may be insufficient to determine CVD risk, especially in newly diagnosed patients with low disease severity. In this disease group, the relationship between adropine levels, which is considered to be an indicator of endothelial dysfunction closely related to atherogenesis and cardiovascular disease, has not been evaluated.

The aim of this study is to investigate the relationship between cardiovascular risk measurement and adropine levels using Framingham and SCORE methods between psoriasis patients with a low PASI score (<10) and healthy population.

MATERIAL AND METHODS:

A total of 80 patients, 40 psoriasis patients with low PASI score (<10) and 40 healthy controls who were admitted to our hospital for check-up were recruited the study. After obtaining written informed consent form, the patients' age, gender, waist circumference, height-weight indexes, smoking histories, medical history were questioned and blood pressure was measured. Blood count, liver function tests, fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol levels of the patients were noted. Serum concentrations of adropin were measured using ELISA method. Framingham Risk Score and SCORE were used to determine cardiovascular risk.

RESULTS:

The mean age of the psoriasis and control groups included in the study was found to be similar ($p = 0.333$). Of the 40 patients in the psoriasis group, 23 were male, 17 were female, and the 40 patients in the control group were 22 male and 18 female. When examined between the genders, the adropin level of men was measured as 204.16 ± 216.30 pg/dl, and the adropin level of women was measured as 219.78 ± 196.77 pg/dl, and no significant difference was found ($p = 0.645$).

There was a significant difference in serum adropin levels among the psoriasis group and the healthy controls (210.79 ± 205.77 pg/dl and 362.59 ± 215.12 pg/dl, respectively, $p = 0.001$).

A non-significant negative correlation was found between adropine level and PASI ($r = -0.178$; $p = 0.273$). There was no significant relationship between adropine level and Framingham and SCORE. A significant positive correlation ($r = 0.395$; $p = 0.012$) was observed between PASI and SCORE.

CONCLUSION:

Although no significant difference was found between Framingham and SCORE in the control group and the psoriasis group in our study, adropine levels were found to be significantly lower in the psoriasis group. Since it is known that the cardiovascular risk of patients with psoriasis is increased, low adropine levels may be a better predictor than Framingham and SCORE in determining cardiovascular risk in these patient groups. Further larger scale studies are needed to evaluate the significance of these findings.

KEY WORDS:

Adropin, Framingham, SCORE

GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis otoimmün, kronik ve tekrarlayıcı sistemik inflamatuvar deri hastalığıdır ve oksidatif stres ile ilişkilidir. En karakteristik deri lezyonları kırmızı, keskin sınırlı kepekli, endüre plaklardır. Psöriazisin hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(1).

KVH öncüsü olan ateroskleroz, kan damarlarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Psöriazis de aynı şekilde kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ortak mediatörler, psöriazis ve KVH arasında bağlantı olabileceğini göstermektedir. Psöriaziste hem bu yüzden, hem de hastaların hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve diyabet riskleri arttığından, KVH oranının artmış olduğu görülmektedir(2).

Bu geleneksel KVH riskler dışında psöriazise bağlı hastalık süresi ve şiddetinde KVH gelişimini arttırabileceği gösterilmiştir(3).

Bunun sebebi olarak psöriazise eşlik eden sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyon ve artmış ateroskleroz gelişiminde rol oynar(4).

Daha önceki çalışmalarda hastalık aktivitesi yüksek seyreden psöriazisli hastaların yüksek KVH riski için erken değerlendirmeleri önerilmektedir. Ancak hafif ve orta şiddette seyreden psöriazis hastalarında Framingham gibi geleneksel skorlama sistemlerinin yetersiz olduğu öne sürülmüştür. Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (EULAR) ise tüm inflamatuvar hastalıklarda KVH risk değerlendirmesini gerektiğini ve skorlama olarak Sistemik Koroner Risk Tahmini-Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) kullanımını önermektedir(5).

Adropin metabolik hemostaz ile ilişkili bir proteindir. Enerji hemostazı, insülin direnci ve aterogenez gelişimi ve ilerlemesi ile yakından ilişkilidir. Düşük adropin seviyeleri endotel hasarı ve disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Endotelial disfonksiyon ise aterogenez ve kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynar(6).

Bir çalışmada Psöriazis hastalarında sağlıklı benzer popülasyona göre adropin seviyesi düşük bulunmuş, Psöriazis tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise metabolik sendromu olan hastaların metabolik sendromu olmayan hasta grubuna göre daha düşük adropin seviyesi olduğu saptanmıştır(7).

Psöriazis hastalarında risk skorumlama sistemleri özellikle yeni tanılı ve hastalık şiddeti düşük olan hastalarda KVH riskini belirlemekte yetersiz kalabilir. Bu hastalık grubunda aterogeneze ve kardiyovasküler hastalıkla yakından ilgili endotel disfonksiyonu göstergesi olarak kabul edilen adropin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Biz bu çalışmamızda PASI skoru düşük(<10) olan psöriazis hastalarla sağlıklı popülasyon arasında Framingham ve SCORE yöntemleri kullanarak kardiyovasküler risk ölçümü ve adropin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİAZİS

2.1.1. Tanım

Psöriazis; keskin sınırlı, sedefi-beyaz renkli skuamlarla kaplı, eritemli papül veya plaklarla karakterize, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir. Psöriatik lezyonlar vücudun herhangi bir yerine yerleşebilmekle beraber sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, lumbosakral bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmektedir (8).

2.1.2. Tarihçe

Psöriazis terimini ilk kez Bergamalı Galenus, genital bölgede pruritik deri hastalıklarını tanımlamak için kullanmıştır. Ferdinand von Hebra 1841’de hastalığı tanımlamış ve “psöriazis” adını vermiştir(9).

2.1.3. Epidemiyoloji

Cildiye polikliniklerine başvuruların %7'sini sedef hastaları oluşturmaktadır (10). Hastalığın dünya genelinde prevalansı %1-3 olarak belirtilmektedir(10). Psöriazis her yaşta görülebilmekle birlikte, 20-30 yaşları ve 50- 60 yaşları olmak üzere iki pik bildirilmiştir.

2.1.4. Etyoloji

2.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Normal popülasyonda psöriazis sıklığı %1-2 iken, değişik serilerde hastaların %35-90'ında pozitif aile öyküsü bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada hem anne hem babada psöriazis varsa çocukta gelişme riski %41 iken ebeveynlerin biri etkilenmişse oran %14, hastalık sadece kardeşte varsa risk %6 olarak bildirilmiştir (11).

2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler

2.1.4.2.1. Enfeksiyon

Streptokok enfeksiyonu, guttat psöriazisi alevlendirmekte, nadiren plak psöriazisi de alevlendirmektedir (12). HIV pozitif hastalarda psöriazis sıklığı artmaz; ancak bu popülasyonda hastalık daha şiddetli seyretmektedir (13).

2.1.4.2.2. Fiziksel Travma

Deride travmatik hasar sonucu psöriatik lezyonların ortaya çıkmasına Köbner Fenomeni denir ve psöriazisli hastaların yaklaşık olarak %25'inde gözlenir. Travma ile yeni lezyon çıkışı arasındaki süre 10-20 gün arasında değişiklik göstermektedir (14).



Şekil 1 : Köbner Fenomeni(15)

2.1.4.2.3. Endokrin Faktörler

Hipokalseminin generalize püstüler psöriazis için tetikleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Tedavide kullanılan vitamin D3 analoglarına rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri de psöriazis alevlenmesi için risk faktörü oluşturur.

2.1.4.2.4. Psikojenik Stres

Psikolojik stres ile psöriazis arasında karmaşık bir ilişki vardır. Psöriazis hastalarının yaklaşık %80’inde psikolojik problem saptanmıştır (16).

2.1.4.2.5. İlaçlar

Lityum, IFN, beta bloker, antimalaryal ilaçlar gibi birçok ilaç psöriazise neden olmakla suçlanmıştır (17). Ayrıca sistemik steroidlerin ani kesilmesi püstüler psöriazise yol açabileceği gibi mevcut plak psöriazis lezyonlarının alevlenmesine de neden olabilmektedir (18) .

2.1.4.2.6. Güneş Işığı

Güneş ışığı, hastaların çoğunda psöriazis lezyonlarında iyileşme sağlamakta; ancak hastaların yaklaşık %5-20’sinde güneş ışığına maruz kalmanın mevcut lezyonları tetiklediği görülmüştür(19).

2.1.4.2.7. Sigara Alışkanlığı, Alkolizm ve Obezite

Obezite, artmış alkol tüketimi ve artmış sigara alışkanlığının tümünün psöriazisle birlikteliği vardır(20). Alkolizmin ise psöriazisin oluşturduğu psikojenik yüke bağlı oluşan bir sonuç olduğu düşünülmektedir.

2.1.5. Patogenezi

Psöriazis patogenezi, immünolojik hücre fonksiyonunun yanı sıra keratinosit proliferasyonunun/ farklılaşmasının düzensizleştirilmesi ile açıklanabilir. Son zamanlarda, immünolojik patomekanizma önemli ölçüde açıklığa kavuşturulmuştur.

2.1.6. Klinik

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psöriazis, farklı klinik şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Psöriazis, lezyonları dış görünüşlerine göre; plak, guttat, püstüler ve eritrodermik form olarak dört farklı klinik patern gösterir. Yerleşim yerlerine göre ise saçlı deri psöriazisi, palmoplantar psöriazis, invers psöriazis, tırnak psöriazisi vb şeklinde sınıflandırılabilir (21).

Tablo 2 : Psöriazis Tipleri Genel Bakış

PSÖRİAZİS TİPLERİ
1.Psöriazis Vulgaris
2.Guttat Psöriazis
3.Eritrodermik Psöriazis
4.Püstüler Psöriazis
4.1.Akut Generalize Püstüler Psöriazis (Von Zumbusch)
4.2. Gebeliğin Generalize Püstüler Psöriazisi (İmpetigo Herpetiformis)
4.3. Palmoplantar Püstüler Psöriazis (Barber'in Püstüler Psöriazisi)
4.4. Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası (Dermatitis Repens)
5.Özel Yerleşim Yerleri
5.1. Palmoplantar Psöriazis
5.2. Saçlı Deri Psöriazisi
5.3. Fleksural (İnvers/İntertrijinöz) Psöriazis
5.4. Yüz Psöriazisi
5.5. Oral Mukoza
5.6. Tırnak Tutulumu

5.7. Psöriatik Artrit

5.7.1. Distal İnterfalangeal Artrit

5.7.2. Periferel Mono veya Asimetrik Oligoartrit

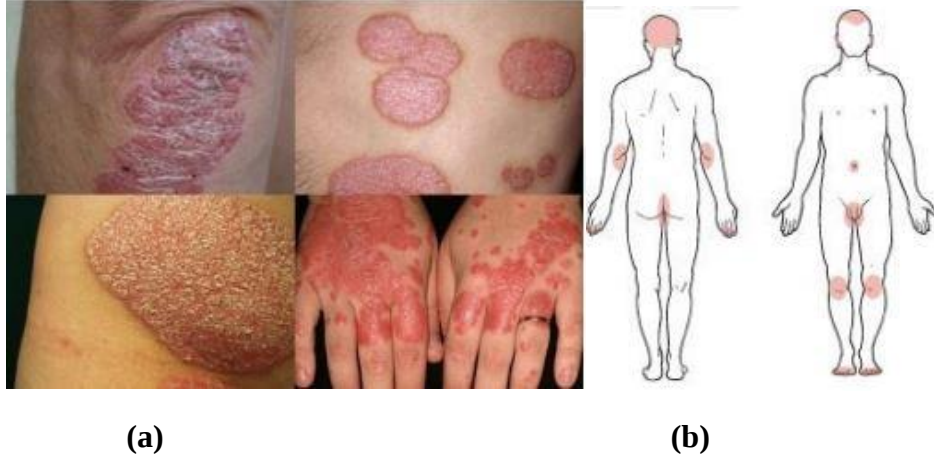
5.7.3. Arthritis Mutilans

5.7.4. Romatoid Artrit Benzeri Tutulum

5.7.5. Aksiyel Artrit

2.1.6.1. Psöriazis Vulgaris

Psöriazisli hastaların yaklaşık %90'ında hastalığın stabil fakat kronik seyirli vulgaris tipi görülür. Psöriazis vulgarisin tipik lezyonları zemini eritemli, yüzeyi beyaz veya gümüş renginde skuamla kaplı, deriden hafifçe kabarık, keskin sınırlı plaklar şeklindedir. Saçlı deri, dirsekler, dizler ve presakral alanın yanı sıra el ve ayaklar da yer aldığı bölgeleridir. Hastalığın seyri kronik olmasına rağmen tamamen remisyon dönemleri olur. 5 yıl veya daha fazla süreli düzelme hastaların yaklaşık %5'inde bildirilmiştir (22,23).



Şekil 2: Plak psöriazis (Psöriazis Vulgaris). (a) Psöriasis Vulgaris hastalığının bir fotoğrafı (24), (b) Psöriasis Vulgaris hastalığının görüldüğü yerler (25).

2.1.6.2. Guttat Psöriazis (Erüptif Psöriazis)

Guttat psöriazis, klasik olarak streptokok enfeksiyonu (farenjit veya perianal enfeksiyon) tarafından tetiklenen, çocuklarda ve ergenlerde yetişkinlere göre daha sık görülen tiptir. Hastalar, çok sayıda küçük, “damla benzeri” lezyonlarla başvururlar. Enfeksiyon tipik olarak, lezyonlarının başlamasından 1 ila 3 hafta önce ortaya çıkar.



Şekil 3: Guttat psöriazis (26).

2.1.6.3. Eritrodermik Psöriazis

Eritrodermik psöriazis en sık görülen eritroderma şeklidir ve tüm vakaların % 25'ini oluşturur. Psöriazis ile ilişkili eritroderma, psöriazis hastalarının % 1,5'inden daha azında görülen, yaygın eritem ve değişik derecelerde deskuamasyonla karakterize, genel durum bozukluğu, ateş, lenfadenopati ve protein kaybının da eşlik edebildiği bir klinik varyanttır. Sepsis, hipovolemik şok ve kutanöz sıvı kaybına bağlı akut renal hasar gibi hayatı komplikasyonların görülebildiği eritrodermik psöriazis, steroid veya metotreksat gibi anti-psöriatik ilaçların aniden çekilmesinden, ilaç reaksiyonundan, sistemik enfeksiyonlardan, ultraviyole yanıklarından, alkolizmden ve duygusal stresten kaynaklanabilir(27,28).



Şekil 4: Eritrodermik psöriazis (29).

2.1.6.4. Püstüler Psöriazis

2.1.6.4.1. Akut Generalize Püstüler Psöriazis (Von Zumbusch)

Eritemli zeminde steril püstüller ile karakterize bu formda, lezyonlara sıklıkla ağrı ve hassasiyet eşlik etmektedir. Psöriazisin nadir görülen bir varyantı olup enfeksiyon, sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, gebelik, fototerapi, BCG aşısı, kömür katranı veya ditranol gibi iritan topikal tedaviler, hipokalsemi, lityum, terbinafin, interferon alfa gibi ilaçlar tarafından tetiklenebilmektedir.

2.1.6.4.2. Gebeliğin Generalize Püstüler Psöriazisi (İmpetigo Herpetiformis)

Eritematöz yamalar üzerinde yer alan çok sayıda steril püstüller ile karakterize lezyonlar genellikle kıvrım bölgelerinde başlar ve yayılır. Hastalar genellikle ateş, terleme, halsizlik, kusma, titreme ve eklem ağrılarının eşlik ettiği sistemik semptomlarla başvururlar. Ciddi ve uzun süreli hastalık durumunda plasental yetmezliğe bağlı fetal büyüme geriliği, fetal hipoksi, ölü doğum veya yenidoğan ölümleri görülebilir. Hastalık doğumdan sonra hızlı bir şekilde düzelmekle birlikte sonraki gebeliklerde sıklıkla tekrarlamaktadır (30).



Şekil 5 : İmpetigo Herpetiformis (31)

2.1.6.4.3. Palmoplantar Püstüler Psöriazis (Barber'in Püstüler Psöriazisi)

Palmoplantar püstüler psöriazis (PPP) avuç içi ve/veya ayak tabanında lokalize skuamlı eritematöz plakların ve hiperkeratozun da eşlik edebildiği steril püstüller ile karakterize psöriazis şeklidir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen PPP'de sigara içimi en önemli tetikleyici faktörlerden biri olarak gösterilmiştir. Enfeksiyonlar PPP için iyi bilinen başka bir tetikleyici faktördür.

2.1.6.4.4. Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası (Dermatitis Repens)

İlk olarak 1890 yılında Hallopeau tarafından tanımlanan bu hastalık el ve ayakların distal kısımlarında tekrarlayıcı, steril püstüllerle karakterizedir. Aralıklı akut püstülasyon atakları ile kronik tekrarlayan bir seyir izleyen hastalık tüm yaş gruplarında görülebilir, ancak orta yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir. Nadiren generalize püstüler psöriazise ilerleyebilir ve akrodermatitis kontinuaya dilin anulus migransı eşlik edebilir (22,32).

2.1.7. Özel Yerleşim Yerleri

2.1.7.1. Palmopantar Psöriazis

Palmopantar psöriazis püstüler form dışında bilateral el ve ayakların volar yüzeylerinde hiperkeratotik plaklarla karakterize non-püstüler formda da görülebilir. Avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize olmasına rağmen, çatlaklar ve hiperkeratoz, hastanın yaşam kalitesini etkileyerek günlük aktivitelerini ağrıya sekonder zorlaştırabilir (33).

2.1.7.2. Saçlı Deri Psöriazisi

Saçlı deri, psöriazisin başlangıcı ve seyri boyunca en sık tutulan yerlerden biridir. Psöriazisli hastaların %50-80’inde saçlı deri tutulumu görülmektedir. Klinik görünüm ince skuamaların görüldüğü hafif formdan tüm saçlı deriyi kaplayan yaygın eritemli, skuamlı plaklarla karakterize şiddetli forma kadar değişen aralıkta olabilir.

2.1.7.3. Fleksural (İnvers/İntertrijinöz) Psöriazis

Aksilla, inguinal kıvrım, intergluteal bölge, meme altı, popliteal fossa ve antekubital fossa gibi fleksural alanların tutulduğu nadir görülen bir tiptir. Lezyonlar tipik psöriazis plakları gibi eritemli ve keskin sınırlıdır, ancak sürtünme ve nemden dolayı skuam görülmez. Fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar tetikleyici veya hastalığı arttırıcı faktör olabilir (22,34).

2.1.7.4. Yüz Psöriazisi

Yüz tutulumu şiddetli psöriazis belirteci olması nedeniyle ve sanılanın aksine sık görülmesi nedeni ile önemlidir. Yüz tutulumu olanlarda pozitif aile hikâyesinin daha sık olduğu, hastalığın daha erken yaşta başladığı ve tedaviye daha dirençli olduğu saptanmıştır (35,36).

2.1.7.5. Oral Mukoza

Psöriaziste oral mukoza tutulumu görülebilmekle beraber hastalığa spesifik bir lezyon paterni saptanmamıştır.

2.1.7.6. Tırnak Tutulumu

Psöriazis, tırnağı en çok etkileyen deri hastalığı olup psöriatik hastaların yarısından fazlasında tırnak tutulumu görülmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir, bunun nedeni muhtemelen daha hızlı büyümeleridir. Genellikle

tırnak psöriazisi matriks tutulumu ve tırnak yatağı tutulumu şeklinde ikiye ayrılır. Psöriazis tırnak matriksini tuttuğu zaman pitting (yüksük tırnak), lökonişi, kırmızı lunula ve ufalanmaya neden olabilir. Tırnak yatağı tutulumunda ise yağ damlası (salmon lekesi), splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz ve onikoliz görülebilir. Apikal matrikste parakeratoz odaklarına bağlı gelişen pitting psöriaziste en sık görülen tırnak bulgusudur (34,37).



Şekil 6: Tırnak psöriazisi (psöriatik onikokistrofi)

2.1.7.7. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit (PsA) , psöriazisli hastaların yaklaşık %5-30'unu etkileyen kronik inflamatuvar bir artritir. PsA çocukluk dahil herhangi bir zamanda gelişebilir, ancak sıklıkla 30 ila 50 yaşları arasında görülür. PsA kadın ve erkeği eşit olarak etkiler. Distal interfalangeal eklem (DIF) tutulumu olan hastalarda daha fazla olmak üzere tırnak tutulumu PsA'lı hastalarda sık görülmektedir (38).



Şekil 7: Psöriatik artrit(39)

2.1.7.7.1. Distal İnterfalangeal Artrit

Diğer eklem tutulumları olmadan tek başına distal interfalangeal eklemlerin tutulumu PsA için klasik ancak nadir görülen bir durumdur.

2.1.7.7.2. Periferik Mono veya Asimetrik Oligoartrit

Hem distal hem de proksimal interfalangeal eklemlerin (PİF) tutulumu psöriatik artrit için en yaygın bulgusu olup, romatoid artrit aksine metakarpofalangeal eklemler (MKF) nadiren tutulur.

2.1.7.7.3. Arthritis Mutilans

Psöriatik Artrit'in en az görülen varyantı olup, hastalarda eklem hasarı ve kalıcı deformite ile sonuçlanan şiddetli, ilerleyici eklem inflamasyonu vardır.

2.1.7.7.4. Romatoid Artrit Benzeri Tutulum

PİF, MKF, dirsekler, el ve ayak bileği gibi orta veya küçük eklemlerin simetrik poliartriti ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla seronegatifdir, ancak bazen romatoid faktör pozitifliği görülebilir.

2.1.7.7.5. Aksiyel Artrit

Birçok hastada, beraberinde periferik eklem tutulumunun da olduğu bu formda sıklıkla HLA-B27 pozitifliği görülür ve birlikte inflamatuvar barsak hastalığı ve/veya üveit olabilir. PsA'da servikal omurga tutulumu ve atlantoaksiyal subluksasyona diğer spondiloartropatilerden daha sık rastlanır.

2.1.8. Psöriazis ve Komorbiditeler

Psöriazis daha önce sadece deriyi ve eklemleri etkileyen bir hastalık olarak düşünülmüş olsa da günümüzde birçok komorbiditenin eşlik edebildiği immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (40). Psöriazise en sık eşlik eden komorbidite psöriatik artrit olmakla birlikte kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), inflamatuvar barsak hastalığı (IBH), kanser, metabolik sendrom, depresyon, üveit, erektil disfonksiyon gibi çok sayıda komorbidite psöriazise eşlik edebilir (41,42).

2.1.8.1. Obezite

Pek çok çalışma psöriazisli hastaların normal popülasyona göre obez veya aşırı kilolu olduğunu göstermiştir. Obezitenin psöriazis için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra psöriazisli hastaların psöriazis olmayan kontrollere göre obez olma ihtimalinin daha yüksek olduğu da saptanmıştır (43,44). Obezite aynı zamanda tedaviye yanıtı da etkilemektedir. 2.000'den fazla hasta ile yapılan bir çalışmada VKİ'nin sistemik tedaviye klinik yanıtı etkilediği ve VKİ yüksek olan hastaların tedavi yanıtlarının düşük olduğu tespit edilmiştir (45).

2.1.8.2. Diyabetes Mellitus

Çok sayıda çalışmada psöriazisli hastalarda DM prevalansında artma olduğu ve bu ilişkinin şiddetli psöriazisi olan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (46). Ayrıca yapılan bir çalışmada diyabeti olan psöriazis hastalarının, diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını geliştirmeye daha yatkın olduğu saptanmıştır (47).

2.1.8.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon Birçok çalışma, psöriazis hastalarında HT prevalansının arttığını göstermiştir (48). Ayrıca yapılan bir çalışmada psöriazisi olan HT hastalarının, psöriazisi olmayan HT hastalarına göre kontrol edilmesi zor olan hipertansiyona sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu ve bu nedenle daha fazla antihipertansif ilaç kullanmaya ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (49).

2.1.8.4. Dislipidemi

2013 yılında yapılan geniş çaplı sistematik bir derlemede psöriazis hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek bir dislipidemi insidansı olduğu ve

psöriazis şiddeti arttıkça dislipidemi prevalansının da arttığı gösterilmiştir (50). Ayrıca dislipidemi psöriazis tedavisinin bir komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir.

2.1.8.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom merkezi obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve dislipidemi bulgularının bir arada görüldüğü bir tablo olup farklı tanı kriterleri olmakla beraber Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) en yaygın kullanılanıdır. NCEP-ATP III'e göre metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki beş bileşenden en az üçünün olması gerekir (51,52);

Tablo 1 : Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

1) Obezite: bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm
2) Trigliserid: >150 mg/dl veya ilaç kullanıyor
3) HDL kolesterol: erkek <40 mg/dl, kadın <50 mg/dl veya ilaç kullanıyor
4) Kan basıncı: 130/85 mm/hg veya ilaç kullanıyor
5) Açık glukozu: >100 mg/dl veya ilaç kullanıyor
3 kriterin karşılanması metabolik sendrom tanısı koydurur.

Bir çok çalışma ile psöriazis hastalarında metabolik sendrom prevalansının anlamlı derecede arttığı saptanmış ve hastalık şiddeti ile metabolik sendrom prevalansı arasında da pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (53,54).

2.1.8.6. Kardiyovasküler Hastalık

Psöriazisde, hem hastalığa eşlik edebilen sigara alışkanlığı, obezite, HT, DM, hiperlipidemi ve metabolik sendrom nedeniyle hem de bunlardan bağımsız olarak artmış kardiyovasküler hastalık insidansı saptanmıştır (55). Gelfand ve ark. yaptığı bir çalışmada psöriazislilerde kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınsa bile miyokard infarktüsü (MI) riskinin daha yüksek olduğu, psöriazisin MI gelişimi için başlı başına bir risk faktörü olduğu ve şiddetli psöriazisi olanlarda bu riskin dahafazla olduğu gösterilmiştir (56). Endotelyal disfonksiyon ve enflamatuvar hücrelerin artışı ile ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve MI ortaya çıkmaktadır

(57). Yüksek homosistein seviyeleri tromboz ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür ve bazı çalışmalarda psöriazisli hastalarda homosistein seviyelerinin arttığı saptanmıştır (58).

2.1.8.7. Psikososyal Etkiler

Psöriazis, sosyalleşme yeteneği de dahil olmak üzere, hastaların yaşamlarının tüm yönlerini etkiler. Psöriazis hastalarında anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi ve davranışı (SIB) gibi ruh sağlığı komorbiditeleri yaygındır.

2.1.8.8. Malignite

Psöriazis ile kanser ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur ve sonuçlar çelişkilidir. 40.987 psöriazis hastasının incelendiği bir çalışmada, normal popülasyona göre özellikle pankreas ve lenfohematopoetik kanserler başta olmak üzere kanser insidansında artma gözlenmiştir. Uzun hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile malignite arasında bağlantı da tespit edilmiştir (59,60).

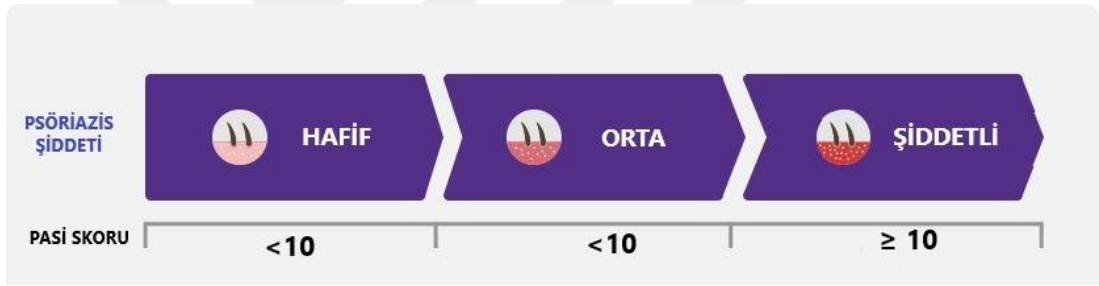
2.1.8.9. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları grubu kronik, enflamatuvar, organotropik durumlardır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH), IBH grubunun en yaygın iki temsilcisidir. Psöriazisli hastalarda ÜK ve CH prevalansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (61).

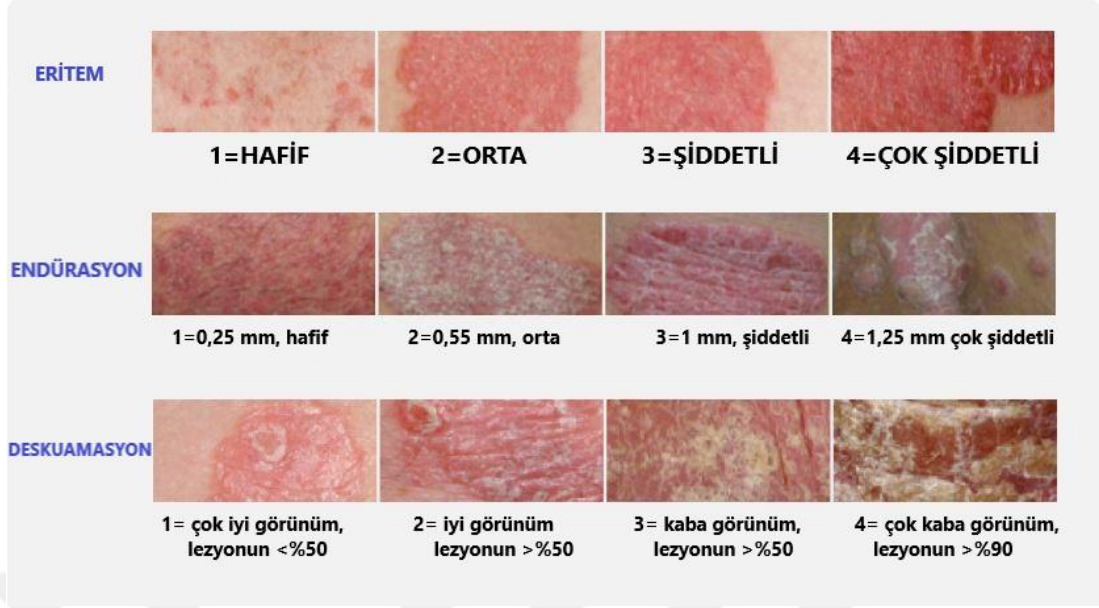
2.1.9. Klinik Skorlama

Psöriazis şiddetini belirlemede en sık PASİ kullanılır. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [ü], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASİ hesaplanırken şu formül kullanılır: $0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b + 0.2 \times (E_{\bar{u}} + I_{\bar{u}} + D_{\bar{u}}) \times A_{\bar{u}} + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$. Formülde "A" için verilecek değer psöriazis lezyonlarının kapladığı alan ilgili vücut bölgesinin %10'unun altında ise 1, %10-29 arasında ise 2, %30-49 arasında ise 3, %50-69 arasında ise 4, %70-89 arasında ise 5 ve %90-100 arasında ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler şiddetine göre 0, hafif ise 1, orta şiddette ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir. Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir yöntem hastalığın şiddetini doktorun global değerlendirmesidir (DGD). Temizden çok şiddetliye doğru derecelendirilen DGD

iyileşmeyi ölçmek için kullanılabileceği gibi (dinamik DGD), belirli bir zaman dilimindeki şiddetini belirlemede de kullanılabilir (statik DGD). Klinik araştırmalarda PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD daha kolay ve pratik bir ölçek olmasından dolayı günlük pratikte tercih edilebilir (62,63). Günümüzde psöriazis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği ölçeklere de yer verilmektedir; bunların arasında, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ). Psöriazisin şiddeti, hafif plak psöriazis $VYA \leq 10$ / $PAŞİ \leq 10$ / $DGD \leq 2$ ve $DYKİ \leq 10$, orta şiddetli plak psöriazis $VYA \leq 10$ / $PAŞİ \leq 10$ / $DGD > 2$ ve $DYKİ > 10$, şiddetli plak psöriazis $VYA > 10$ / $PAŞİ > 10$ / $DGD > 2$ ve $DYKİ > 10$ olarak değerlendirilir.



Şekil 8: Psöriazis Şiddet Skalası(64)



Şekil 9: Psöriazis Lezyonları Değerlendirme (64)

2.1.10. Tedavi

Psöriazis tedavisinde hastanın sadece lezyonlarına değil, mevcut ve gelişebilecek komorbiditelerine de odaklanmak gerekir. Uygun tedavi rejimi hastalığın durumuna göre topikal, sistemik ilaçlar veya fototerapi seçenekleri arasından belirlenir.

2.1.10.1. Topikal Tedavi

Topikal tedaviler psöriazis tedavisinin temelini oluşturur. Hafif olgularda tek başlarına kullanılabilecekleri gibi orta ve şiddetli olgularda sistemik tedavilerle birlikte de kullanılabilirler. Topikal tedavinin temelini topikal kortikosteroidler oluşturmakla birlikte, salisilik asit, nemlendiriciler, vitamin D3 analogları, antralin, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleri de kullanılmaktadır.

2.1.10.2. Foto(kemo)terapi ve sistemik konvansiyonel tedaviler

Orta ve şiddetli psöriazis olgularında sistemik ilaç tedavisi veya fototerapi tercih edilir. Asitretin, metotreksat (MTX), siklosporin, psoralen ultraviyole A (PUVA) ve darbant ultraviyole B (dUVB) en sık tercih edilen tedavilerdir (65).

2.1.10.3. Hedefe yönelik tedaviler (biyolojik ajanlar)

Biyolojik ajanlar klasik tedavilerin yetersiz kaldığı ya da kontrendike olduğu durumlarda kullanılırlar. Ülkemizde psöriazis tedavisinde hâlen biyolojik ajan olarak infliksimab, adalimumab, etanersept, ustekinumab, sekukinumab kullanılmaktadır.

2.2. ADROPİN

Adropin ilk olarak Kumar ve ark. tarafından farelerde keşfedilen bir proteindir. Adropin terimi “adura” “yakmak, ateşe vermek” ve “pinquis” “katı yağlar veya sıvı yağlar” anlamına gelen latin kelimelerinden gelmektedir (66). Adropinin düzenlenmesi ve etki mekanizmasının anlaşılması amacıyla fare modellerinde yapılan çalışmalarda adropinin metabolik homeostazda rol oynayan bir peptit olduğu ortaya çıkmıştır(67).

Adropin metabolik hemostaz ile ilişkili bir proteindir. Enerji hemostazı, insülin direnci ve aterogenez gelişimi ve ilerlemesi ile yakından ilişkilidir. Düşük adropin seviyeleri endotel hasarı ve disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Endoteliyal disfonksiyon ise aterogenez ve kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynar(6).

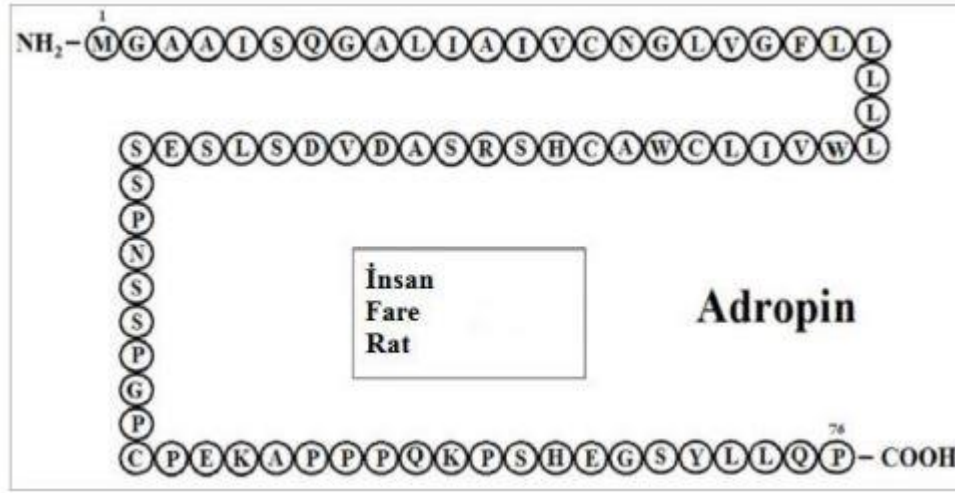
Bir çalışmada Psöriazis hastalarında sağlıklı benzer popülasyona göre adropin seviyesi düşük bulunmuş, Psöriazis tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise metabolik sendromu olan hastaların metabolik sendromu olmayan hasta grubuna göre daha düşük adropin seviyesi olduğu saptanmıştır(7).

2.2.1. Adropin Yapı ve Karakterizasyonu

Adropin “Enho” olarak sembolize edilen çoğunlukla karaciğer ve beyinde eksprese edilen enerji homeostazıyla ilişkili gen tarafından kodlanmaktadır. Enho 9p13,3 kromozomunda bulunup glukoz homeostazı ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır(66).

Adropin 76 aminoasitten oluşmaktadır ve molekül ağırlığı 4,5 kDa’dır (66). Adropin1-33 sekretuvar sinyal peptidiyken adropin34-76 ise peptit hormonudur. Adropin34-76 ‘nin fare ve kültürlenmiş hücrelere verildiğinde biyolojik olarak aktif

olduğu görülmüştür (66,68). Amino asitlerden 1-9 arasındaki N terminali sitoplazmada lokalizedir. Amino asitlerin 9-30 bölgesi, transmembran alanıdır (69). Amino asitlerin 30-76 arasındaki C terminali, plazma zarının yüzeyinin dışında lokalizedir (70).



Şekil 10: Adropinin aminoasit sıralaması (71).

2.2.2 Adropin Ekspresyonu, Ekspresyonun Düzenlenmesi ve Konsantrasyonu

Enho transkriptinin ekspresyonu ilk olarak karaciğer ve beyinde tanımlanmıştır (66,72)

Adropin immünoreaktivitesi kalp, bağırsak, pankreas, böbrek, göbek venleri, tükürük bezleri ve bazı periferik dokular gözlenmiştir (73,74). Dokuların ıslak ağırlığına göre adropin seviyeleri: Pankreas > karaciğer > böbrek > kalp > beyin > serebellar doku olarak sıralanmıştır. Adropin ayrıca süt, peynir altı suyu ve süt ineklerinin plazmasında da bulunmuştur (75).

Plazma adropin konsantrasyonunun 1 ila 10 ng / mL arasında değiştiği tahmin edilmektedir (76). Fakat adropin seviyeleri çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda değişebilmektedir.

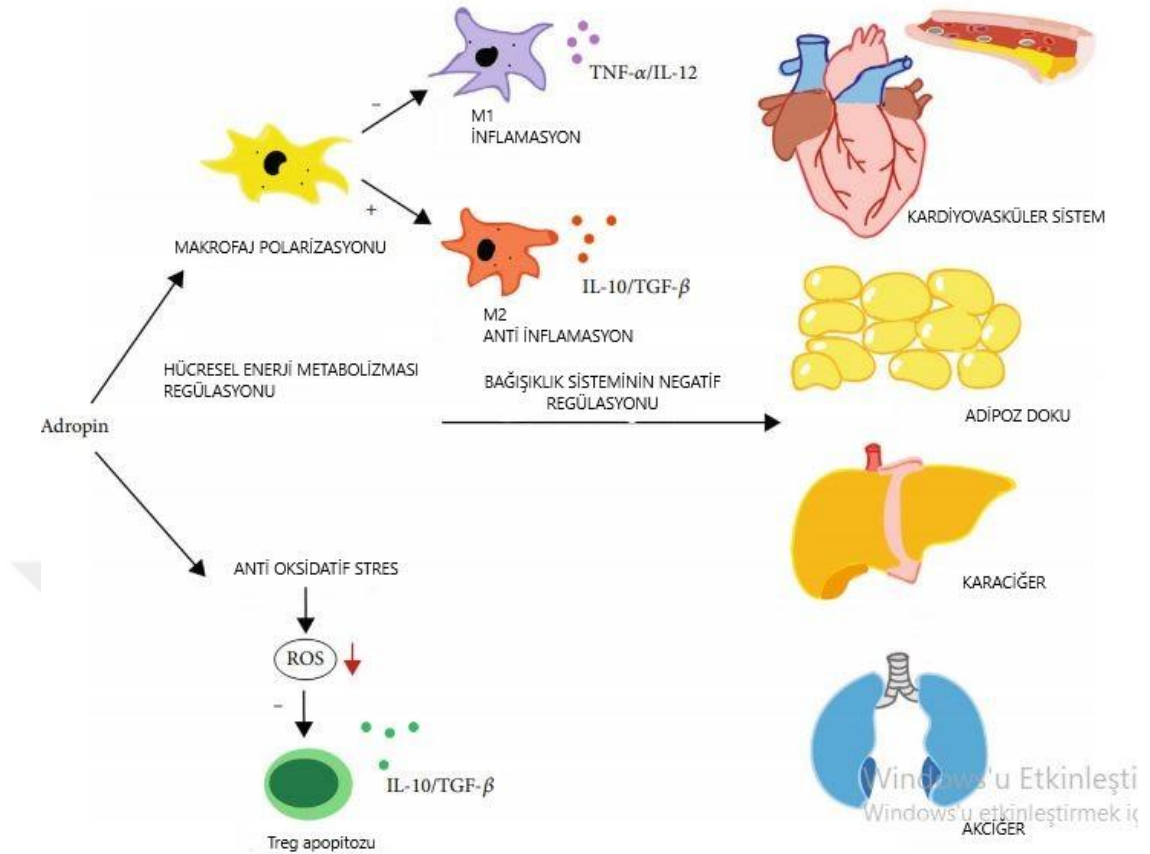
İnsanlarda serum adropin düzeylerinin erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediği ve ayrıca adropin düzeyleri ve yaş arasında bir ilişki gösterilmiştir.

Benzer şekilde pediatrik yaş gruplarında da adropin düzeyleri arasında cinsiyet farkı olmadığı belirtilmiştir (77). Fakat Butler ve ark. yaptığı çalışmada insanlarda plazma adropin seviyeleri yaşla negatif korelasyon göstermektedir. 30 yaş ve altındaki bireylerde adropin seviyeleri, 40-50 arası ya da 50 ve üzerindeki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (78). Yang ve ark. nın sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşlı sıçanlarda düşük plazma adropin seviyesine ek olarak yaşlı sıçan beyinlerinde hem Enho mRNA' sını hem de proteinini önemli ölçüde düşük bulmuşlardır (79).

2.2.3 Adropinin Biyokimyasal Etkileri

Adropin, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün 2 (VEGFR2) yukarı akış aktivasyonu ile PI3K-Akt ve ERK1 / 2 yollarını aktive ederek endotelial nitrik oksit sentetazın (eNOS) ekspresyon seviyesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, adropinin, eNOS biyoaktivitesinin düzenlenmesi ve endotelial fonksiyonlar gibi metabolik olmayan özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir (73).

Adropin çeşitli dokularda anti inflamatuvar rol oynar. Enerji metabolizmasını düzenleyerek makrofaj polarizasyonu ve anti oksidatif stres ile Treg apoptozuna yol açabilir. Böylelikle anti inflamatuvar etki oluşturur. Adropin eksikliği immun hücre ve inflamatuvar sitokin dengesizliğine yol açar, bu da anti inflamatuvar sistemin bozulmasına ve inflamasyon oluşmasına neden olur(80).



Şekil 11: Adropinin İmmun Sistem ve Anti inflamatuvar Etkileri(80)

MATERYAL METOD

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.01.2021 tarihli 9 sayılı onay alındı.

Bu çalışmaya hastanemize başvuran ve PASI skoru düşük(<10) 40 psöriazis hastası ile hastanemize check-up amaçlı başvuran komorbiditesi olmayan 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta alındı.

Dahil edilmeme:

1. Malignite tanısı
2. Son dönem böbrek hastalığı (gfr <30 ml/dk)
3. Gebelik

4. Daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü(koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme geçiren)
5. Oral antidiyabetik, insülin, statin, steroid tedavi alan,
6. Eşlik eden endokrinopatisi olan (hipo-hipertiroidi, adison, cushing hastalığı, diyabet)
7. Aktif enfeksiyonu, kronik romatizmal hastalık
8. Şiddetli psöriazis (PASI >10)

Dahil edilme:

1. Psöriazis tanısı ve düşük PASI skorlu(<10) olmak
2. 20-79 yaş arası

Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların yaşı, cinsiyeti, bel çevresi, boy-kilo indexleri, sigara öyküleri, medikal özgeçmişleri sorgulandı, tansiyon ölçümü yapıldı. Hastaların kan sayımı, transaminaz, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol düzeyleri not edildi.

Çalışmaya katılan hastalardan, başvuruları sırasında bir defaya mahsus olmak üzere 8-10 saat açlığı takiben adropin düzeylerini çalışmak üzere antekübital venden 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar 45 dakika bekletildikten sonra 3500-4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mm'lik eppendorf tüplerinde adropin düzeyleri çalışılmak üzere SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde -80°C derecede derin dondurucuda saklandı. Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra serum adropin düzeyleri uygun ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory Human Adropin Elisa Kit, katalog no: E3231Hu Shanghai, CHINA) ile çalışma şekline uygun şekilde çalışıldı.

Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde Framingham Risk Skoru ve SCORE kullanıldı. Framingham risk skoru için 2008'de en son revise edilen formu kullanılmıştır. Framinghamda yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total ve HDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve diyabet için ilaç kullanıp kullanmadığı, sigara öyküsü tanımlanarak 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık geçirme riski değerlendirilmektedir(81).

SCORE, 2007 tarihinden beri klinik pratikte kardiyovasküler hastalıklardan korunma başlığı altında Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında yer alan ve 10

yıllık toplam kardiyovasküler nedenli ölüm riski hesaplayan bir değerlendirme aracıdır(82).

İstatiki analiz SPSS 25.0 programı yardımıyla yapılmıştır. Tanımlayıcı verilerin (ortalama, standart sapma, median) yanında, normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U test kullanılmıştır. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların ortalama PASİ skoru $3,60\pm2,16$ idi.

Hastaların adropin düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Psöriazis ve kontrol grubunun demografik özellikleri, ortalama biyokimyasal değerleri ve adropin düzeyleri Tablo 3’da gösterildi.

Tablo 3: Psöriazis ve kontrol grubunun demografik özellikleri, biyokimyasal değerleri, adropin düzeyleri ve risk skorları

Parametre	Psöriazis	Kontrol	P
Yaş (yıl)	$35,98\pm8,14$	$34,30\pm7,21$	0,333*
Boy (cm)	$169,83\pm9,66$	$170,23\pm10,11$	0,857*
Kilo (Kg)	$76,45\pm17,10$	$76,60\pm13,40$	0,965*
BMI (kg/m^2)	$26,31\pm4,11$	$26,21\pm4,18$	0,916*
Bel çevresi (cm)	$93,98\pm16,40$	$91,23\pm14,41$	0,428*
Sistolik KB (mmHg)	$122,25\pm9,93$	$119,50\pm8,07$	0,178*
Glikoz (mg/dL)	$92,45\pm12,93$	$93,28\pm11,82$	0,767*
CRP (mg/L)	$0,26\pm0,36$	$0,33\pm0,66$	0,977**
Kolesterol (mg/dL)	$178,35\pm32,72$	$184,53\pm41,31$	0,461*
LDL (mg/dL)	$104,60\pm28,68$	$105,58\pm33,13$	0,888*
HDL (mg/dL)	$46,63\pm11,34$	$49,25\pm12,98$	0,338*
Adropin(pg/dL)	$210,79\pm205,77$	$362,59\pm215,12$	0,001**
Framingham skoru (%)	$2,25\pm4,35$	$2,09\pm3,63$	0,804**
SCORE	$0,58\pm1,06$	$0,58\pm0,75$	0,521**

(*): Student t test, (**) Mann-Whitney test

Adropin düzeyi ile PASİ arasında negatif yönde anlamlılığa ulaşmayan ($r=-0,178$; $p=0,273$) ilişki mevcut. Adropin düzeyi ile Framingham ve SCORE arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PASİ ile SCORE arasında anlamlı pozitif ilişki ($r=0,395$; $p=0,012$) mevcuttu.

TARTIŞMA

Psöriazis otoimmün, kronik ve tekrarlayıcı sistemik inflamatuvar deri hastalığıdır ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Psöriazisin hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(1).Psöriaziste hastaların hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve diyabet riskleri arttığından, KVH oranının artmış olduğu görülmektedir(2).

PASI skoru düşük olan psöriazisli hastalarla benzer yaş, cinsiyet, kan basıncı, bel çevresi, açlık kan glukozu ve lipid düzeyleri olan sağlıklı grubun karşılaştırıldığı bu çalışmamızda gruplar arasında Framingham ve SCORE puanları arasında fark saptanmazken, adropin düzeyleri psöriazisli hastalarda istatistiksel olarak daha düşük saptandı($p=0,001$).

Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) psöriatik artrit hastalarının kardiyovasküler riskini azaltmak için hastalık aktivitesinin düşürülmesini ve ulusal kılavuzlara bağlı KVH risk değerlendirme araçlarının kullanımını önerir(83).Ancak hafif ve orta şiddette seyreden psöriazis hastalarında Framingham gibi geleneksel skorlama sistemlerinin yetersiz olduğu öne sürülmüştür(84).

Eder ve arkadaşları psöriazisli hastalarda Framingham skoruna ile karotis ultrasonu karşılaştırdığında düşük ve orta riskli hastaların yarısı bir üst risk grubuna tekrar yükselmişti(85).Mevcut kullanılan risk değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada ise hastaların çoğunluğu ‘düşük riskli’ olarak saptanmıştı(86).

Psöriasis hastalarında geleneksel KVH risk faktörlerinin dışında önemli bir risk faktörübirçok sitokinden dolayı ortaya çıkan inflamasyondur. Ayrıca bireysel

hasta özellikleri, farklı popülasyonlar, eşlik eden çok çeşitli KVH dışı durum ve tedaviler kardiyovasküler biyobelirteç arayışına neden olmuştur.

Adropin metabolik hemostaz ile ilişkili bir proteindir. Enerji hemostazı, insülin direnci ve aterogeneze gelişimi ve ilerlemesi ile yakından ilişkilidir. Düşük adropin seviyeleri endotel hasarı ve disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Endotelial disfonksiyon ise aterogeneze ve kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynar(6).Sato, adropinin endotel hücrelerinin ve monosit türevli makrofajların inflamatuvar yanıtını, monosit-endotel hücre adezyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu azaltarak ateroskleroza baskıladığını göstermiştir(87).

Adropinin, endotelial nitroz oksidin (eNOS) up-regülasyonu sağlayarak endotel fonksiyonunu modüle ettiği, böylece NO'nun biyoyararlanımını artırdığı ve arteriyel sertliğin azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir(88).

Bizim çalışmamıza benzer olarak psöriazis tanılı hastalar ve sağlıklı benzer popülasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada adropin düzeyleri düşük bulunmuş, Psöriazis tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise metabolik sendromu olan hastaların metabolik sendromu olmayan hasta grubuna göre daha düşük adropin seviyesi olduğu saptanmıştır(7).

Pektaş ve arkadaşları ise psöriazisli hastalarda adropin ve iskemi modifiye albümin düzeyleri değerlendirmiş, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili olarak daha düşük adropin oranları saptamıştır(1).Bu çalışmada hem psöriazis grubu daha yüksek BMI hem de daha yüksek CRP ve hastalık aktivitesine sahipti. Bizim çalışmamızda ise benzer demografik özellikler, CRP, lipid ve glukoz sonuçlarına rağmen psöriazis hastalarında daha düşük adropin düzeyleri saptanmıştır. Bizim sonuçlarımız psöriaziste adropin düzeylerinin BMI ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak düşük olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında Framingham ve SCORE sonuçlarının benzer saptanması geleneksel KVH risk faktörleri bulunmayan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ile ilişkili olabilir. Geleneksel risk faktörlerinin yokluğunda bile düşük adropin düzeyleri psöriazis hastalarında endotel disfonksiyonu göstergesi olabilir.

Psöriazis hastalarında risk skorlama sistemleri özellikle yeni tanı ve hastalık şiddeti düşük olan hastalarda KVH riskini belirlemekte yetersiz kalabilir. Bu hastalık grubunda adropin ölçümü erken kardiyovasküler hastalık varlığını belirlemede faydalı olabilir. Adropin erken kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda psöriazis ve kontrol grubunun adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Psöriazis grubunun adropin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Psöriazis ve kontrol grubunun Framingham skorları istatistiksel olarak benzerdi. Yine aynı şekilde Psöriazis ve kontrol grubunun SCORE düzeyleri karşılaştırıldığında benzer olduğu saptandı.

Psöriazis grubuna bakıldığında ise PASI ile SCORE arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu görüldü.

Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde multi-faktöryel süreçler rol oynadığından risk belirlemesi de adropin gibi biyomarkerlarında dahil edildiği yeni platformlar bu tür inflamasyonun eşlik ettiği hasta gruplarının KVH riskini belirlemede faydalı olabilir. Adropin ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki nedensel ilişkiyi değerlendirmek için geniş ölçekli ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Pektas, S.D., et al., Investigation of adropin and IMA levels in psoriasis and their relation to duration and severity of disease. *Our Dermatology Online*, 2019. 9(4): p. 363-368.
2. Jindal, S. and N. Jindal, Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus*, 2018. 10(2): p. e2195.
3. Ahlehoff, O., et al., Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*, 2013. 273(2): p. 197-204.
4. Zhu, T.Y., E.K. Li, and L.S. Tam, Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol*, 2012. 2012: p. 714321.
5. Peters, M.J., et al., EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(2): p. 325-31.
6. Somaye YOSAEE , Sepideh SOLTANI , Eghbal SEKHAVATI , Shima JAZAYERI Adropin- A Novel Biomarker of Heart Disease: A Systematic Review Article *Iran J Public Health*, Vol. 45, No.12, Dec 2016, pp.1568-1576.
7. Korkmaz, S. and G. Sayilan Ozgun, Serum adropin levels in psoriasis vulgaris and its relation with metabolic parameters. *Turk J Med Sci*, 2019. 49(1): p. 110-115.
8. Adışen E, Gürer MA. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology. *Turkderm*. 2008; 42: p. 15-17.
9. Christophers, E., Pustular eruptions of palms and soles. *Dermatology in General Medicine*, 1999.
10. Kayhan, M., Bir ikinci sağlık kuruluşunun dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların klinik tanıların, yaş, cinsiyet ve mevsimsel farklılıklarının aile hekimliği bakış açısı ile değerlendirilmesi. 2015. .
11. Andressen, C.T. Henseler, Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 1982; 33(4):214-217. .
12. Blok, S., W. Vissers, M. Van DuijnhovenP. Van de Kerkhof, Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? *European Journal of Dermatology*, 2004; 14(4):259-261.
13. Christophers, E., Pustular eruptions of palms and soles. *Dermatology in General Medicine*, 1999.

14. Weiss, G., A. ShemerH. Trau, The Koebner phenomenon: review of the literature. *Journal of 40 the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2002; 16(3):241-248.
15. Luo, S. Koebner Phenomenon, March 2014, <https://dermnetnz.org/topics/the-koebner-phenomenon/>, Erişim tarihi: 07.02.2021.
16. Moon, H.-S., A. MizaraS.R. McBride, Psoriasis and psycho-dermatology. *Dermatology and therapy*, 2013; 3(2):117-130. .
17. Odom, R., W. JamesT. Berger, Seborrheic dermatitis, psoriasis, recalcitrant palmoplantar eruptions, pustular dermatitis, and erythroderma. *Andrew's Diseases of the Skin*. Fathman ME, Geisel EB, Salma A (eds.). WB Saunders Company, USA, 2000:214-8.
18. Tsankov, N., J. KazandjievaK. Drenovska, Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clinics in dermatology*, 1998; 16(3):333-351.
19. Lomholt, G., Psoriasis: prevalence, spontaneous course, and genetics. A census study on the prevalence of skin disease on the Faroe Island. *Copenhagen. GEC Gad*, 1963:31-33.
20. Higgins, E., Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*, 2000; 25(2):107-110. .
21. Griffiths CEM, Christophers E, Barker J. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156(2): p. 258- 262.
22. Van De Kerkhof PCM. Papüloskuamöz ve Ekzematöz Dermatozlar: Psöriazis. *Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP*. 2012; p. 115-134. .
23. Gudjosson J, Elder J. Psoriasis. *Dalam: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, penyunting. Fitzpatrick's in general medicine*. Edisi ke-7. 2008, New York: McGraw-Hill.
24. <http://www.caracepatmengobatipenyakit.web.id/2015/10/cara-cepat-mengobatipsoriasis-vulgaris.html> Erişim tarihi: 07.02.2021.
25. http://www.health.harvard.edu/newsletter_article/psoriasis-more-than-skin-deep. Erişim tarihi: 15.02.2021.
26. <http://psoriasisfreetips.com/psoriasis-photos/guttate-psoriasis-photos/> Erişim tarihi: 21.01.2021.
27. Arcilla J, Joe D, Kim J. Erythrodermic psoriasis treated with apremilast. *Dermatology reports*. 2016; 8(1). .
28. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989; 21(5): p. 985-991.

29. <http://peacelogs.com/inverse-psoriasis-images-for-answers-word-polypodiumleucotomos-a-number-of-our-quality-of-the-actual-disease-> Erişim tarihi: 16.03.2021.
30. Benjergdes KE, Hyde K. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2016; 6: p. 131.
31. Ulubay M, Keskin U, Fidan U, Çiçek AF, Çalışkan E, Karaca RE, Fıratlıgil FB, Ergün A. Case report of a rare dermatosis in pregnancy: impetigo herpetiformis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Feb;41(2):301-3. .
32. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. *Dermatology*. 2010; 220(2): p. 154-158. .
33. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2017; 35(1): p. 19-27. .
34. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in dermatology*. 2008; 26(5): p. 448-459.
35. Park JY, Rim JH, Choe YB. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 50(4): p. 582-584. .
36. Canpolat F, Cemil BC, Eskioğlu F. Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *European Journal of Dermatology*. 2008; 18(2): p. 169-171.
37. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2017; 7: p. 51.74 .
38. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Acad*.
39. Finger Rheumatoid Arthritis . Available from: <http://www.healthline.com/> Erişim tarihi: 02.03.2021.
40. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014; 32(3): p. 343-350. .
41. Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2015; 90(1): p. 9-20. .
42. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2014; 7: p. 119.

43. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *British Journal of Dermatology*. 2007; 157(4): p. 649-655. .
44. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Current opinion in rheumatology*. 2008; 20(4): p. 416. .
45. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. *Dermatology*. 2008; 217(4): p. 365-373.
46. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(1): p. 84-91. .
47. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Iltu R, Mulani P. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(6): p. 968-77. .
48. Cohen AD, Weitzman D, Dreiherr J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta dermato-venereologica*. 2010; 90(1): p. 23-26. .
49. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One*. 2011; 6(3): p. e18227. .
50. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168(3): p. 486-495. .
51. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cho.
52. Hoffman EL, VonWald T, Hansen K. The metabolic syndrome. *South Dakota Medicine*, 2015. .
53. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(4): p. 654-662. .
54. Lagan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: p. 556-62.
55. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(Suppl 2): p. 3- 11. .
56. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296(14): p. 1735-41.

57. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011; 20(4): p. 303-7. .
58. Tsai TY, Yen H, Huang YC. Serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019; 180(2): p. 382-389.
59. Kimball A, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony, Rothman KJ, Pariser D. MS Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States. *British Journal of* .
60. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case–control analysis. *Journal of investigative dermatology*. 2009; 129(11): p. 2604-2612. .
61. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(5): p. 561-5. .
62. Robinson, A., M. KardosA.B. Kimball, Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journa*.
63. Radtke, M., K. Reich, C. SpehrM. Augustin, Treatment goals in psoriasis routine care. *Archives of dermatological research*, 2015; 307(5):445-449.
64. <https://www.getpsorteds.com.au/treating-psoriasis/treating-psoriasis-pasi>. Erişim tarihi : 03.03.2021.
65. Van de Kerkhof, P., Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clinical and experimental dermatology*, 2001; 26(4):356-361. .
66. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*. 2008;8(6):468-81.
67. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1394-402.
68. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in dietinduced obese mice with insulin resistance. *Molecular metabolism*. 2015;4(4):310-24. .
69. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016;453:107-13. .

70. Wong C-M, Wang Y, Lee JTH, Huang Z, Wu D, Xu A, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(37):25976-86.
71. Langley, R.G., B.E. Elewski, M. Lebwohl, K. Reich, C.E. Griffiths, K. Papp, L. Puig, H. Nakagawa, L. SpelmanB. Sigurgeirsson, Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*, 2014; 371(4):326-338. .
72. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
73. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11_suppl_1):S185-S92. .
74. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;380(1- 2):73-81. .
75. Aydin S. Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides*. 2013;43:83-7. .
76. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;47:66-70.114 .
77. Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):479-84. .
78. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *The Journal of C*.
79. Yang C, DeMars KM, Candelario-Jalil E. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. *Aging Dis*. 2018;9(2):322-30.
80. Shuyu Zhang, Qingquan Chen, Xuchen Lin, Min Chen, Qicai Liu, "A Review of Adropin as the Medium of Dialogue between Energy Regulation and Immune Regulation", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2020, Article ID 3947806, 7 pages, 2020. d.
81. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
82. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019 Aug 31 [Epub ahe].

83. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
84. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. Masson W, et al. Adv Ther. 2020. PMID: 32314303.
85. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. Ann Rheum Dis. 2014;73(11):1990–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203433>. 61.
86. Ferná'ndez-Torres R, Pita-Ferná'ndez S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores: psoriasis and cardiovascular risk scores. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(12):1566–70. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3093.2013.03000.x>.
87. Sato K, Yamashita T, Shirai R, et al. Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by 444 Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Smooth Muscle Cell Proliferation. 445 Int J Mol Sci 19:1293, 2018.
88. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. 417 Circulation 122:S185-S192, 2010.