

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**LOKOMOTOR SİSTEM TUTULUMU TANIMLANMAMIŞ OLAN
PSÖRİYAZİS HASTALARININ SPONDİLOARTROPATİK
DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN FİZİK MUAYENE VE DİREK
RADYOGRAFİ YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış RAMADAN

BOLU 2010

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**LOKOMOTOR SİSTEM TUTULUMU TANIMLANMAMIŞ OLAN
PSÖRİYAZİS HASTALARININ SPONDİLOARTROPATİK
DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN FİZİK MUAYENE VE DİREK
RADYOGRAFİ YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. Barış RAMADAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ş. Burak TÖNÜK

BOLU 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, FTR Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Şirzat Coğalgil'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ş.Burak Tönük'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerinden faydalandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Özlem Şahin'e;

Tez çalışmam süresince katkılarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Ali Haydar Parlak'a;

Tez çalışmam süresince benden yardımlarını esirgemeyen sevgili Dermatoloji bölümündeki asistan arkadaşlarım Dr. İsmail Örs ve Dr. Anıl Makara'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte bir ekip olarak çalıştığımız fizyoterapist, hemşire ve tüm klinik çalışanlarına;

Eğitim hayatım boyunca gösterdikleri anlayış, sabır ve desteklerinden dolayı tüm aileme;

Eğitimim boyunca hep yanımda olan ve büyük bir özveri ile destekleyen sevgili eşim Pınar'a ve güzeller güzeli kızım Yağmur'uma;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Barış RAMADAN

2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar ve ŞEKİLLER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 PSÖRİYAZİS	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.3 Tetikleyici Faktörler	5
2.1.4 Klinik Özellikler	6
2.1.5 Klinik Tipleri	7
2.1.6 Psöriyaziste Tırnak Tutulumu	9
2.1.7 Psöriyaziste Mukoza Tutulumu	9
2.1.8 Psöriyaziste Göz Tutulumu	10
2.1.9 Psöriyazisin Diğer Hastalıklarla İlişkisi	10
2.1.10 Histopatoloji	11
2.1.11 Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
2.1.12 Tedavi	12

2.2 PSÖRİYATİK ARTRİT	17
2.2.1 Epidemiyoloji	17
2.2.2 Etiyoloji ve Patogenez	20
2.2.3 Klinik Özellikler	26
2.2.4 Laboratuvar Bulguları	31
2.2.5 Radyografik Özellikler	32
2.2.6 Klinik Seyir ve Sonuç	33
2.2.7 Değerlendirme ve Tedavi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	57
6. KAYNAKLAR	65

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACR	American Collage of Rheumatology
Anti-CCP	Anti- Cyclic Citrullinated Peptid
AS	Ankilozan Spondilit
CASPAR	The Classification of Psoriatic Arthritis Group
CRP	C Reaktif Protein
DİF	Distal İnterfalangeal
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	Human Leukocyte Antigen
IL	Interleukin
KIR	Killer Immunoglobulin Receptor
MKF	Metakarpo Falangeal
MTF	Metatarso Falangeal
NK	Natural Killer
OA	Osteoartrit
PIF	Proksimal interfalangeal
PsA	Psöriyatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatois Faktör
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- alfa
VEBF	Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 2.1	Erken PsA için klasifikasyon kriterleri
Tablo 2.2	PsA için CASPAR klasifikasyon kriterleri
Tablo 2.3	Psöriyatik Artrit yanıt kriterleri (PsARC)
Tablo 3.1	Tırnak tutulumunda NAPSI yönergesi
Tablo 3.2	PASI skorlaması
Tablo 4.1	Hastaların genel özellikleri
Tablo 4.2	Psöriyazis hastalarındaki cilt ve tırnak bulgularının dağılımı
Tablo 4.3	Sİ eklem hassasiyeti olan olguların diğer olgularla karşılaştırılması
Tablo 4.4	MASES ve Leeds entezitis indekslerine göre olgu dağılımı
Tablo 4.5	Psöriyazis hastalarındaki hassas entezis bölge dağılımı
Tablo 4.6	Klinik ve radyografik entesopati tespit edilen hastaların sayısal dağılımı
Tablo 4.7	Tırnak psöriyazisi olan ve olmayan grupların verilerinin kıyaslanması
Tablo 4.8	Entesopati ve tırnak psöriyazisi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
Tablo 4.9:	MASES indeksine göre palpasyonda entesopati saptanan olgular ile diğer olguların verilerinin değerlendirilmesi
Tablo 4.10:	Leeds entezitis indeksine göre palpasyonda entesopati saptanan olgular ile diğer olguların verilerinin değerlendirilmesi
Tablo 4.11:	Entesopatisi olan ve olmayan hastaların verilerinin değerlendirilmesi
Şekil 4.1	Bölgelere göre radyografik entesopati dağılımı

ÖZET

Dr. Barış Ramadan. Lokomotor Sistem Tutulumu Tanımlanmamış Olan Psöriyazis Hastalarının Spondiloartropatik Değişiklikler Açısından Fizik Muayene ve Direk Radyografi Yöntemiyle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2010.

The Classification of Psoriatic Arthritis Group (CASPAR) kriterlerine göre psöriyatik artrit tanısı konmamış olan, dermatoloji kliniğinde takipli, tırnak ve cilt tutulumu bulunan 81 psöriyazis hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Tüm hastaların dermatolojik incelemeleri ve lokomotor sistem muayeneleri yapılmış, tırnak tutulumu NAPSI, cilt tutulumu PASI, entezis bölgeleri MASES ve Leeds entezitis indeksine göre değerlendirilmiştir. Hastaların tümünün demografik verileri kaydedilmiştir. Lomber vertebra AP-lateral grafileri, her 2 ayak lateral grafileri ve sakroiliak eklem spot grafileri rutin olarak çekilmiştir. Hassasiyet tespit edilen olgular da ilgili bölgenin grafisi çekilmiş ve lezyon varlığı doğrulanmıştır.

Lokomotor sistem değerlendirmesi, olguların % 51,85'inde entesopati ile uyumlu klinik ve radyografik bulguların mevcudiyetini göstermiştir. Tırnak tutulumu olan hastalar ile entesopatisi olan hastalar arasında kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Entesopati tespit edilen olgularda, entesopati bulunmayan olgulara göre hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi daha uzun bulunmuştur. Lomber fleksibilite ile göğüs ekspansiyonunda ise azalma belirgindi.

Psöriyazis toplumda sık görülen hastalıklardan biridir. Olguların ¼'ünde semptomatik eklem tutulumunun olduğu bildirilmiştir. Biz ise önceden artropati tanısı konulmamış olan psöriyazis olgularından oluşturduğumuz örnekleme de, silik biçimde seyreden, hastalar tarafından önemsenmeyen, lokal entesopati bulgularının sanılandan daha yaygın olduğunu gözlemledik. Muhtemelen deri tutulumunun başlangıcından kısa bir süre sonra olguların önemli bir kısmında entesopatik süreç tetiklenmekte, sonraki dönemde ise bu olguların bir kısmında açık bir biçimde artropati oluşmaktadır. Entesopatik tutulumun psöriyazisle birlikteliği nedeniyle, hasta takibi için multidisipliner bir yaklaşımın uygulanma gerekliliği söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Psöriyazis, CASPAR, entesopati, artropati.

ABSTRACT

Assessment of Spondyloarthropathic Changes in Psoriasis Patients with No Identified Locomotor System Involvement by Physical Examination and Direct Radiography. *Baris Ramadan MD, Doctoral dissertation, Bolu, Turkey, 2010.*

Eighty-one psoriasis patients with nail and skin involvement who were under monitorization in the Dermatology Department and determined to have no psoriatic arthritis according to the Classification of Psoriatic Arthritis Group (CASPAR) criteria, were enrolled in our study. All the patients received dermatological evaluation and locomotor system examination. Each patient was assessed for nail involvement by NAPSI, for skin involvement by PASI, and for enthesopathy by MASES and Leeds enthesitis index. Demographic data of the patients were recorded. AP-lateral lumbar and spot sacroiliac joint radiographs as well as lateral X-rays of both feet were routinely performed. In cases displaying a tenderness, presence of lesions was verified by radiography of the related area.

Examination of the locomotor system revealed clinical and radiographic findings that were consistent with enthesopathy in 51.85% of the cases. There was a strong correlation between the patients with nail involvement and those with enthesopathy. Among cases with enthesopathy, the onset age and duration of the disease were found to be higher than among those with no enthesopathy. There was a marked reduction in the lumbar flexibility and chest expansion.

Psoriasis is a common public health problem. One fourth of cases have been reported to demonstrate symptomatic joint involvement. Among our study population which was comprised of psoriasis cases with no previously diagnosed arthropathy, insignificant local enthesopathy symptoms that are generally ignored by patients, were more common than expected. Probably, enthesopathic process is triggered shortly before the onset of cutaneous involvement among majority of the cases, after which some patients demonstrate evident arthropathy. Because of the association between enthesopathic involvement and psoriasis, a multidisciplinary approach should be taken to monitor the patients.

Key Words: Psoriasis, CASPAR, enthesopathy, arthropathy

1. GİRİŞ

Psöriyazis, yanındaki tutulmamış deri dokusundan keskin sınırla ayrılmış, etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış, sedef rengi skuamlarla kaplı, eritemli plak ve papüllerle karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Beyaz ırkı daha yüksek oranda tutan psöriyazisin, dünyada ortalama prevalansının % 1–3 arasında olduğu bildirilmektedir.

Psöriyatik artrit (PsA) psöriyazis hastalığı ile birlikte olan inflamatuvar bir artritir. Başlangıçta romatoid artrit (RA) farklı bir şekli olarak düşünülmüş, ancak PsA'lı hastaların çoğunluğunda romatoid faktör (RF) negatif bulunduğundan ayırt edilmiştir. PsA'lı hastaların çoğu iyi seyirlidir. Bir grup hastada ise ağır, acımasız ve bazen mutilan artrit formunda seyrederek. Genel popülasyonda artrit prevalansı % 2 ile 3 iken, psöriyazisli hastalarda % 7 ile 42 arasında değişmektedir.

PsA'da ve SpA'da hedef doku olduğu düşünülen önemli bir yapıda entezistir. Entezitis; tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyondur ve seronegatif spondiloartropatilerin (SpA) karakteristik özelliklerindendir.

Tırnak lezyonları; PsA tanısı için oldukça faydalı klinik antitedir. Psöriyazisli hastalarda tırnak tutulumuna % 30-40 oranında rastlanırken, PsA'lı hastalarda % 67-90 oranında tırnak değişiklikleri saptanmaktadır.

Biz bu çalışmada, dermatoloji polikliniğe başvuran, cilt ve tırnak tutulumu olan ardışık 81 psöriyazis hastasının dermatolojik incelemelerini ve lokomotor sistem muayenelerini yapmayı planladık. Hastaların tırnak tutulumlarını NAPSİ, cilt tutulumlarını PASİ, entezis bölgeleri MASES ve Leeds entezitis indeksine göre değerlendirmeyi, hastaların tümünün demografik verilerini kaydetmeyi, lomber vertebra AP-lateral graflerini, her 2 ayak lateral graflerini ve sakroiliak eklem spot graflerini rutin olarak çekmeyi planladık. Amacımız erken evre psöriyazis olgularındaki lokomotor sistem bulgularını tespit ederek, psöriyazis hastalarında tanıyla birlikte multidisipliner bir takibin dermatoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon ve romatoloji klinikleri tarafından yapılması gerekliliğini ortaya koyabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSÖRİYAZİS

Psöriyazis, yanındaki tutulmamış deri dokusundan keskin sınırla ayrılmış, etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış, sedef rengi skuamlarla kaplı, eritemli plak ve papüllerle karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır (1-3).

Psöriyazise ilişkin ilk bilgiler Hippocrates'e (MÖ 416–377) aittir (3). Hippocrates skuamlı erüpsiyonları “*lopoi*” terimi altında sınıflandırmıştır (1). On sekizinci yüzyıla kadar psöriyazis, lepra ile aynı gruba sokulmuştur (1). Psöriyazis terimi ise ilk kez Ferdinand von Hebra (1810–1880) tarafından kullanılmıştır. Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen “*psora*” sözcüğünden türetilmiştir (3).

2.1.1 Epidemiyoloji

Beyaz ırkı daha yüksek oranda tutan psöriyazisin, dünyada ortalama prevalansının % 1–3 arasında olduğu bildirilmektedir (3-5). Psöriyazis dünyanın her yerinde görülmesine rağmen prevalansı çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak oldukça değişkendir (1,4). Amerika ve kuzey Avrupa'da, Afrika ve Asya'ya göre daha sık görülmektedir (1,5). Türkiye'deki prevalansı ile ilgili oldukça az sayıda çalışma olmakla birlikte Kundakçı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında % 1,3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (6). Kadın ve erkekleri eşit oranda tutmaktadır (3). Her yaşta görülebilmekle birlikte, psöriyazisin ortaya çıkışı 15–20 ve 55–60 yaşları arasında olmak üzere iki dönemde belirgin artış göstermektedir (3). Erken başlangıç genellikle ailede psöriyazis öyküsü ile ilişkili olup psöriyazisin yaygınlığını ve tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir (3,7).

2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez

Psöriyazis etiyopatogenezi üzerinde çok fazla çalışılmakla birlikte henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Hastalığın kalıtsal bir predispozisyon zemininde, yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda, tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,3).

Birçok epidemiyolojik ve genetik çalışmalar psöriyaziste genetik predispozisyonun önemli rol oynadığını göstermektedir (1). Psöriyazisli kişilerin yakın akrabalarında psöriyazis insidansının yüksek olması, monozigot ikizlerin birinde psöriyazis varlığında, diğerinde de hastalığın görülme riskinin dizigot ikizlere göre daha yüksek olması ayrıca belli majör histokompatibilite antijenlerinin psöriyazisle artmış birliktelik göstermesi bu görüşü destekleyen bulgulardandır (1,3). Ancak psöriyaziste aile öyküsünün ortalama % 30 olarak bildirilmiş olması hastalığın genetik yatkınlığa ek olarak başka faktörlere de bağlı olarak geliştiğini göstermektedir (3).

Psöriyazisin başlangıç yaşı ve klinik özellikleri ile belli human leukocyte antigen (HLA) tipleri arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Buna göre iki alt grup tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı tip olan tip 1'in 40 yaşından önce başladığı, HLA-Cw6, HLA-B57, HLA-DR7 ile ilişkili olduğu ve ailesel yatkınlığın bulunduğu, buna karşılık tip 2'nin ise 40 yaşın üzerinde başladığı, HLA birlikteliğinin zayıf olduğu, ailesel risk artışının olmadığı ancak eklem ve tırnak tutulumunun daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca psöriyatik artropati ve jeneralize püstüler psöriyazisin HLA-B27, guttat psöriyazisin HLA-Cw6 ve HLA-B17, eritrodermik psöriyazisin HLA-B13 ve HLA-B17 ile daha sık birlikte olduğu bildirilmektedir. Psöriyazis görülme riskini belirlemede çok önemli rol oynadığı düşünülen PSORS1 gen lokusu, kromozom 6p21.3 üzerinde yer almaktadır. Bu lokusta yer alan genlerin oluşturduğu proteinlerin psöriyazis lezyonlu deride artışı gösterilmiştir (1,8,9). Psöriyazis ile ilişkili diğer genler PSORS2:17q, PSORS3:4q, PSORS4:1q21, PSORS5:3q21, PSORS6:19p, PSORS7:1p, PSORS9:4q31 şeklindedir (9).

Psöriyazis epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal diferansiasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve angiogenez, dilatasyon ve yüksek

endotelial venül oluşumu gibi dermiste çeşitli vasküler değişiklikler ile karakterizedir (10). Son yıllarda bu değişikliklerden, başlıca immünolojik mekanizmaların sorumlu olduğu ve bu süreçte T lenfositlerin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Herhangi bir tetikleyici faktör ile uyarılma sonucu derideki antijen sunan hücreler olan Langerhans hücreleri ve dermal dentritik hücreler antijeni yakalayarak o bölgedeki deri ile ilgili lenf nodlarına göç ederler. Antijen sunan hücreler lenf nodunda işlemde geçirilmiş antijeni naive T lenfositlerine sunarak T lenfosit maturasyonu, aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açarlar. Aktif T lenfositler endotel hücreleri ile etkileşerek dermise göç ederler ve tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama gibi sitokinler salgılayarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlarlar. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEBF) ve nötrofiller için kemotaktik olan interlökin 8 (IL-8) üretimini uyarır. Endotel hücreleri için güçlü mitojen olan VEBF, anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler ile T lenfositler arasındaki etkileşim başlangıçta lenf nodlarında oluşurken, sonrasında takip eden etkileşimler deride psöriyatik plakta gerçekleşir (1,3,7,10,11).

Aktif T hücrelerinin salgıladığı sitokinler epidermal (keratinosit), vasküler ve nadiren sinovyal hücrelerin proliferasyonunu indükler. Uyarılmış keratinositlerde çoğalma aktivitesinin artmasıyla hücre yenilenme zamanı yaklaşık sekiz kat kısalarak hiperproliferasyon gelişir. Psöriyatik lezyonların başlamasında ve devamında, inflamasyon ve keratinositlerin hiperproliferasyonu önemli rol oynamaktadır (1,11,12).

Daha çok epidermise yerleşen CD8 $^{+}$ T lenfositler patogeneizde temel role sahip hücrelerdir. CD4 $^{+}$ T lenfositler ise gerekli sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak hastalığın indüksiyonu ve devamı için gereklidir (1,3,7,10).

2.1.3 Tetikleyici Faktörler

Psöriyazisin ortaya çıkmasını ya da alevlenmesini uyaran sistemik veya dışarıdan direk temasla deri ile etkileşen birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler genetik yatkınlığı olan kişilerde etkin rol oynamaktadır.

2.1.3.1 Travma

Her türlü fiziksel, kimyasal ve inflamatuvar travma Köbner fenomenine neden olarak psöriyazis lezyonu gelişmesini tetikleyebilir (3). Psöriyazis lezyonları genel olarak diz, dirsek ve sakral bölge gibi travmaya daha fazla maruz kalan alanlara yerleşme eğilimi göstermektedir. İlk olarak 1872 yılında Heinrich Koebner tarafından tariflenen Köbner fenomeni (izomorfik yanıt), travmaya uğrayan lezyonsuz deride psöriyazis gelişmesini ifade etmektedir (1,2,13). Hastaların yaklaşık % 25’inde görülmektedir. Travmaya maruz kalma ile psöriyazis lezyonunun ortaya çıkması arasında genellikle 2-6 hafta kadar süre bildirilmektedir (1).

2.1.3.2 Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel olmak üzere bir çok fungal ve viral enfeksiyonun psöriyazisin ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (1,7,14). Enfeksiyon odaklarının, çocuklarda daha fazla olmak üzere özellikle guttat psöriyazis gelişmesini tetiklediği bildirilmiştir (3). En fazla suçlanan enfeksiyon etkenleri beta hemolitik streptokoklar ve kandida türleridir (13).

2.1.3.3 İlaçlar

Birçok ilacın psöriyazisi indüklediği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (13-15). Lityum, beta blokörler, anti malaryaller, interferon, iyot, progesteron, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve nistatin başlıca suçlanan ilaçlardır (1,7,14).

2.1.3.4 Psikolojik Stres

Psikolojik stres psöriyaziste iyi tanımlanmış tetikleyici faktörlerden biridir. Mevcut psöriyazisin alevlenmesi kadar hastalığın başlamasıyla da ilişkilidir (1,7). Psöriyazisin alevlenmesi, genellikle stresli olaydan birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkmaktadır (1).

2.1.3.5 Sigara ve Alkol

Artmış alkol ve sigara kullanımının psöriyazis için risk faktörü olduğuna dair çalışmalar bulunmakla beraber, genel olarak temel risk faktörleri arasında değerlendirilmemektedirler (1,13).

2.1.3.6 Diğer

Sistemik kortikosteroid tedavisinin kesilmesi, uzun süreli düşük nemli ortamda yaşama ve hipokalsemi gibi bazı metabolik değişiklikler psöriyazisin aktifleşmesinde rol oynadığı bildirilen faktörlerdendir (3).

2.1.4 Klinik Özellikler

Psöriyazis, temel lezyon özelliği eritem, infiltrasyon ve skuam olan birçok değişik morfoloji, dağılım, şiddet ve seyir gösterebilmektedir (1). Psöriyazis, lezyonların morfolojisi veya yerleşim yerine göre çeşitli klinik tiplere ayrılmaktadır (11). Ayrıca psöriyazisin klinik özellikleri hastadan hastaya da farklılıklar gösterebilmektedir (1,3). Psöriyazis lezyonları genellikle asemptomatik olmakla beraber, alevlenme sırasında bir miktar kaşıntılı olabilmektedir.

2.1.5 Klinik Tipleri

2.1.5.1 Kronik Plak Psöriyazis (Psöriyazis Vulgaris)

Psöriyazis vulgaris, plak psöriyazis olarak da isimlendirilen, en sık görülen ve klasik belirtilerle ortaya çıkan tiptir (2,11). Diz, dirsek, saçlı deri, sakral bölge ve göbek deliğinde yerleşmeye eğilimli, eritemli, sedefi skuamlı, yuvarlak veya oval şekilli, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir (16). Skuamlar ucu künt bir cisim ile kazınırsa lameller halde dökülür ve buna mum lekesi fenomeni denir. Kazıma işlemine devam edildiği zaman skuamların altında önce eritemli zemin görülür, arkasından nokta şeklinde kanama odakları görülür. Bu belirtiyeye Auspitz işareti denir. Auspitz işareti, lezyondaki papillomatozis ve kapiller dilatasyona bağlı olarak gelişmektedir (3,17). Saçlı deri lezyonlarında skuamlar çok tipik olmayabilir ve genellikle fenomenler negatiftir (3). Lezyonların şekil ve büyüklükleri hastadan hastaya farklılıklar gösterebilmektedir (3).

Psöriyazis; aksilla, inguinal ve gluteal bölge gibi kıvrım yerlerini tuttuğu zaman invers psöriyazis olarak isimlendirilmektedir. İnvers psöriyazis yine keskin sınırlı plaklar şeklinde izlenmektedir, ancak skuamlar daha incedir ve lezyonlar parlak eritemli görünümündedir (1,16).

Palmoplantar psöriyazis olarak adlandırılan el içi ve ayak tabanı yerleşimli tipinde ise lezyonların görünümü klasik tipe benzemekle birlikte eritem her zaman gözlenmeyebilir, skuamlar çok daha belirgindir ve sıklıkla ağrılı fissürler eşlik etmektedir (3).

2.1.5.2 Guttat Psöriyazis

Akut olarak başlayan, çok sayıda, 2–10 mm çaplarında, gövde ağırlıklı yerleşen, eritemli papüller ile karakterizedir (1,3,17). Lezyonların üzeri skuamlı olabilmektedir (16). Psöriyazis hastalarında yaklaşık % 2 oranında guttat psöriyazis görülmektedir (1). Çocuklarda daha sık olduğu ve genellikle farinks ya da tonsillerin Grup A β hemolitik streptokok enfeksiyonlarından 1- 3 hafta sonra ortaya çıktığı

bildirilmektedir (11). Genellikle kendini sınırlar ancak bir kısmı kronik plak psöriyazise dönüşebilmektedir (16).

2.1.5.3 Eritrodermik Psöriyazis

Vücudun total alanının % 80'inden fazlasının psöriyazisle tutulması, eritrodermik psöriyazis olarak tanımlanmaktadır (2,11). Kronik plak psöriyazise göre eritem daha belirgin ve genellikle skuamalar daha azdır. Psöriyazisli hastalarda tetikleyici faktörlerin araya girmesi ya da tedavi komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, hastalık direkt olarak eritrodermik formda da başlayabilmektedir (3). Eritrodermi; hipotermi, hipoalbuminemi, yüksek debili kardiyak yetmezlik ve demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi gibi metabolik değişikliklere yol açabilmektedir (17).

2.1.5.4 Püstüler Psöriyazis

Püstüler psöriyazis, psöriyazisin steril püstüllerle seyreden formudur. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (3).

2.1.5.4.1 Generalize Püstüler Psöriyazis

Aniden ortaya çıkan eritemli zeminde yaygın steril püstüller ile karakterizedir (1,3). Beraberinde yüksek ateş, halsizlik ve poliartralji, sistemik semptomlar ve sedimentasyon yüksekliği, lökositoz ve hipoalbuminemi gibi laboratuvar bulguları görülebilmektedir (3). Kronik plak psöriyazisin iritan topikal ajanlar ile tedavisi sonrasında veya sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesine bağlı olarak gelişebileceği gibi doğrudan da başlayabilmektedir (16). Von Zumbusch tipi, infantil-juvenil tip, anuler tip, impetigo herpetiformis ve generalize püstüler psöriyazisin lokalize formu olmak üzere beş alt grubu tanımlanmıştır (1,3). Gebelikte olduğu zaman impetigo herpetiformis olarak isimlendirilmektedir (16). Özellikle sistemik semptomların eşlik ettiği akut formu olan Von Zumbusch tipi hızla tedavi edilmesi gereken ağır bir tablodur (3).

2.1.5.4.2 Lokalize Püstüler Psöriyazis

Palmopantar püstüler psöriyazis ve akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı) olmak üzere iki klinik tipte görülebilmektedir. Psöriyazisin bir formu olup olmadığı halen tartışmalıdır (3). Akrodermatitis continua, el ve ayak parmaklarının kronik püstüler erupsiyonudur. Genellikle tek parmakta travma sonrası başlar. Püstüller birleşerek el, kol ve ayaklara yayılabilmektedirler. Palmopantar püstüler psöriyazis genellikle sigara içen kadınlarda bildirilmiştir (16).

2.1.6 Psöriyazis Tırnak Tutulumu

Psöriyazis hastalarında tırnak tutulumunun yaklaşık % 10–40 arasında görüldüğü bildirilmektedir (1,2). El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık tutulmaktadır (1). Psöriyazis nadiren deri bulguları olmaksızın sadece tırnak tutulumu veya tırnak ile beraber eklem tutulumu ile görülebilmektedir (2). Hastalığın süresi ve yaygınlığı arttıkça tırnak tutulum ihtimali artmaktadır. Ayrıca psöriyatik artrit varlığında tırnak tutulumunun daha sık olduğu bildirilmektedir (2,11). Psöriyazis genellikle hem tırnak yatağını hem de matriksi tutmaktadır (1). Psöriyazisin tırnak bulguları arasında sıklıkla pitting, yüksük tırnak, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji, yağ damlası görünümü, paronişi, salmon lekeleri, lökonisi ve şiddetli onikodistrofi bildirilmektedir (1,2,16,17). Pitting, psöriyazisin en sık tırnak bulgusudur ve tırnak matriksinin distal kısmındaki küçük parakeratotik odaklara denk gelmektedir (1,2).

2.1.7 Psöriyazis Mukoza Tutulumu

Klasik olarak psöriyazisin mukozal tutulumunun olmadığı kabul edilmektedir (3). Bununla beraber yaygın püstüler psöriyazisi olan hastalarda dudaklarda yüzeysel püstüller görülebilmektedir. Önceleri psöriyazis ile ilişkilendirilmiş olan coğrafik dil, diğer adıyla benign migratuar glossit, toplumda sık görülmektedir ve artık psöriyazisin bulgusu olarak değerlendirilmemektedir (1,2,18,19).

2.1.8 Psöriyaziste Göz Tutulumu

Psöriyazis genel olarak deri, tırnak ve eklemlerin inflamatuvar hastalığı olarak bilinmekle beraber, sınırlı sayıda yayında psöriyaziste inflamatuvar göz tutulumunun olabileceği bildirilmektedir. Psöriyaziste göz tutulumu, dermatologlar tarafından genellikle çok iyi bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda psöriyaziste göz tutulumunun yaklaşık % 10 oranında görüldüğü ve bunların büyük bir kısmının aynı zamanda psöriyatik artriti bulunan hastalar olduğu bildirilmektedir (20-24). Göz bulguları genellikle deri lezyonlarının ortaya çıkmasından sonra görülmektedir. Ancak nadiren göz bulgularının deri lezyonlarından önce de gelişebileceği bildirilmiştir (25).

Psöriyaziste göz kapağı, konjonktiva, kornea, gözyaşı bezi ve uvea tutulumu görülebilmektedir (22). En yaygın olarak bildirilen bulgular blerafit ve konjonktivittir (22,23). Ayrıca üveit, episklerit, keratokonjonktivitis sikka, keratit, korneal apse, katarakt, orbital miyozit, semblefaron, Brown sendromu, trikiyazis ile birlikte skatrisyel ektropiyon ve madarozis de psöriyazisli hastalarda bildirilen göz bulgularındandır (20-27). Üveite bağlı arka sineşi, hipopiyon ve kistoid maküler ödem gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (20,28). Üveit, daha sıklıkla sakroileit ve spondiliti olan hastalarda görülmektedir (22).

Psöriyazisin kendisinin göz bulguları olabileceği gibi, tedavilerin komplikasyonu olarak da göz bulguları gelişebilmektedir.

2.1.9 Psöriyazisin Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Psöriyazisin çeşitli iç organ ve sistemleri de etkilediğine dair bir kısım görüşler mevcuttur. Bazı araştırmalarda miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, serebrovasküler olay gibi oklüziv vasküler hastalık, diabetes mellitus, karaciğerde yağlanma ve fokal nekroz gelişme riskinin psöriyazis hastalarında daha sık olduğu bildirilmiştir (1,2,16). Miyokard infarktüsü riskinin özellikle genç ve şiddetli psöriyazisi olan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmektedir (2). Son zamanlarda psöriyazisin hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve bozulmuş glukoz toleransını

içeren metabolik sendrom ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2,16). Ancak psöriyazisin sistemik hastalıklarla olan ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır, genel görüş rastgele birliktelik olabileceği yönündedir. Psöriyazis hastalarında depresyon ve anksiyetenin de normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2).

2.1.10 Histopatoloji

Psöriyazisin; 1) epidermal hiperplazi, 2) dermiste dilate belirgin kan damarları ve 3) lökositlerin dermis ve epidermise inflamatuvar infiltrasyonu olmak üzere üç temel histolojik özelliği vardır (17). Epidermiste görülen değişiklikler keratinosit diferansiasyonu, parakeratoz, granüler tabakanın kaybı, rete ridgelerde uzama, Kogoj'un mikropüstülleri ve Munro mikroapselerini içermektedir (17,29). Kıl folikülü keratinositleri tutulmamıştır (17).

Psöriyazis lezyonlarında ilk gelişen histopatolojik bulgular; dermiste hafif perivasküler lenfosit infiltrasyonu, ayrıca dermal papillalarda ödem ve kapillerlerde dilatasyon olarak bildirilmektedir (1,2). Sonrasında epidermiste hafif hiperplazi, fokal spongiyoz ile birlikte lenfositik ekzositoz gelişmektedir (1). Bu değişiklikleri takiben vasküler permeabilite artışı sonucu nötrofillerin ekstravaze olarak epidermise doğru göç etmesiyle Kogoj'un mikropüstülleri ve Munro mikroabseleri oluşmaktadır (1,29). Lezyon tam olarak geliştiğinde stratum korneumda parakeratoz, stratum granulozumda incelme hatta kaybolma ve epidermal rete ridgelerin aynı boyda uzaması ve alt uçlarının genişleyerek birbirleri ile birleşmesiyle oluşan psöriyasiform epidermal hiperplazi görülebilmektedir (1,2). Guttat ve püstüler psöriyaziste kronik plak psöriyazise göre inflamatuvar değişiklikler daha belirgin olmaktadır (2).

2.1.11 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psöriyazis, karakteristik klinik görünümü ve özellikleri ile dermatologlar tarafından çoğu kez rahatça tanınabilmektedir. Mum lekesi ve Auspitz fenomeni ayrıca tırnak bulgularının varlığı da tanıya yardımcı olmaktadır (3). Şüphelenilen durumlarda histopatolojik inceleme ile kesin tanı konulabilmektedir (2).

Geniş klinik spektrumu olan psöriyazisin ayırıcı tanısında seboreik dermatit, liken planus, liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, tinea korporis, lupus eritematozus, kontakt dermatit, pitriazis rozea, intertrigo, sifiliz ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi çok çeşitli hastalıklar yer almaktadır (1-3).

2.1.12 Tedavi

Psöriyazisi tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi yöntemi bulunmaması nedeniyle tedaviler ile genellikle amaçlanan, hastanın lezyonsuz yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Öncelikle, hastaya hastalığı ve tetikleyici faktörler hakkında bilgi verilerek, dikkat etmesi gereken konular anlatılmalıdır. Kullandığı ilaçlar ve muhtemel enfeksiyon odakları açısından detaylı anamnez alınmalı, muayene ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

Tedavi seçiminde; kişinin yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve lezyonlardan rahatsız olma derecesi gibi kişisel özellikleri, hastalığın yaygınlığı, şiddeti ve tipi önemli rol oynamaktadır. Kronik bir hastalık olması ve genellikle uzun süre tedavi gerektirmesi nedeniyle çoğu hastalıkta olduğu gibi ilaçların kar zarar ilişkisi dikkate alınarak basamak tedavisi uygulanması önerilmektedir.

2.1.12.1 Topikal Tedaviler

Hayatı tehdit etmeyen hafif ve orta şiddette psöriyaziste ve sistemik tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda topikal tedavi seçeneklerinin kullanılması önerilmektedir (1-3).

Topikal keratolitikler: Psöriyazis lezyonlarında kalın skuamların varlığında, diğer topikal tedavilerin etki edebilmesi için, skuamları kaldırmak amacıyla öncelikle keratolitik ajanların kullanılması önerilmektedir (3). Salisilik asit bu amaçla vazelin ya da kortikosteroidlerle kombine edilerek sık olarak kullanılmaktadır (30). Skuamların derecesine ve uygulanan vücut bölgesine göre değişmekle birlikte, genellikle % 3 ile % 10 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılması önerilmektedir (1,3). İritasyon yapma ve kortikosteroidlerin emilimlerini artırma gibi riskleri olması nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerekmektedir (1).

Katran: Kömür katranının antiinflamatuvar ve antipruritik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (1). Daha önceleri psöriyazis tedavisinde tek başına veya UVB ile kombine olarak (Goekerman yöntemi) kullanılmış olmakla birlikte karsinojenik özelliği ve follikülit, fototoksik reaksiyon ve irritasyon gibi yan etkilerinin olması nedeniyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (2,30).

Antralin: Antralinin, DNA sentezini inhibe ederek antihiperproliferatif etki gösterdiği düşünülmektedir (1-3). İrritan özelliğinden dolayı gün içerisinde kısa süreli uygulama şeklinde kullanılması önerilmektedir. Tolerasyon geliştikçe süre kademeli olarak bir miktar arttırılabilmektedir (3,31). İrritasyon ve giysileri boyama gibi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (3).

Topikal kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidler, antiproliferatif ve antiinflamatuvar özellikleri ile psöriyazis tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır (1-3). Uzun süreli kullanılmalarında lokal yan etkileri, geniş alanlara uygulanmaları durumunda ise dolaşıma geçerek sistemik yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (3). Yan etkileri arasında atrofi, stria, eritem, telenjektazi, hipopigmentasyon, püstül oluşumu, taşiflaksi gelişmesi ve adrenal aksın baskılanması sayılmaktadır (1,2). Yan etkilerinden kaçınılmak amacıyla aralıklı kullanılmaları önerilmektedir (1).

Kalsipotriol: D vitamini analogu olan kalsipotriolün, keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir (2,3,31). Topikal kortikosteroidlerle ya da ultraviyole tedaviler ile kombine olarak da kullanılabilmektedir. Ancak, absorpsiyonu engellemesi nedeniyle kalsipotriolün, ultraviyole uygulaması sonrasında kullanılması önerilmektedir (1). İrritan kontakt dermatit ve nadiren hiperkalsemi gibi yan etkileri bildirilmiştir (1,31).

Tazaroten: Topikal bir retinoid olan tazaroten, antiproliferatif etkisi ile psöriyaziste kullanılmaktadır (1). Topikal kortikosteroidlerle ya da ultraviyole tedaviler ile kombine olarak kullanıldığında etkinliği artmaktadır. Ancak UVB ile kombinasyonunda yanık riski açısından dikkatli olunması önerilmektedir (2,30).

Nemlendiriciler: Nemlendiriciler deri kuruluğunu gidererek kaşıntı kontrolüne yardımcı olmaktadır. Sistemik tedavilere destek olarak ya da remisyon dönemlerinde tekrarlamaları geciktirmek amacı ile kullanılmaları önerilmektedir (2,3). Ayrıca üre ile kombinasyonlarının (% 10'a kadar) erken lezyonlarda skuamları kaldırdığı bildirilmektedir (2).

2.1.12.2 Ultraviyole Tedavisi

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda düşünülmesi gereken tedavi seçenekleridir (3).

Fotokemoterapi (PUVA): Fotosensitizan bir madde olan psoralen ve dalga boyu spektrumu 320-400 arasında yer alan UVA ışınlarının birlikte uygulandığı tedavi rejimi PUVA olarak adlandırılmaktadır (31-33). Psoralenler UVA'nın yardımıyla DNA sentezini ve dolayısıyla hücre proliferasyonunu engelleyerek etki etmektedir (3,33,34). Psoralen 0.6-0.8 mg/kg oral dozda UVA'ya girmeden yaklaşık 1-3 saat önce kullanılmaktadır. Ayrıca solüsyon ve krem formları ile lokal ve banyo PUVA şeklinde uygulamalar da mevcuttur (3,32). Psöriyaziste PUVA tedavisi ayrıca topikal tedaviler, retinoidler (re-PUVA), metotreksat ve siklosporin ile kombine olarak da kullanılabilir (32). Katarak riski açısından hastaların tedavi aldıkları günlerde güneş gözlüklerini sürekli kullanmaları önerilmektedir. Gebelik, emzirme, immünsupresif tedavi alma ve deri kanseri öyküsü olması gibi bazı durumlarda kontrendikedir (32,33). Yan etkileri arasında en sık psoralenlere bağlı bulantı yer almaktadır. Ayrıca eritem, fototoksik reaksiyonlar ve kaşıntı gibi yan etkiler görülebilmektedir (3,32). Uzun dönem takiplerde skuamöz hücreli kanser ve melanom gelişme riskini arttırdığı bildirilmektedir (31,33).

UVB Fototerapi: Dalga boyu 290-320 nm arasındaki ışınlar geniş band UVB olarak sınıflandırılmaktadır. Enerjisi yüksek, dalga boyu kısa olması nedeniyle UVB, derinin yüzeyel tabakalarına, özellikle de keratinosit ve langerhans hücrelerine etkili olmaktadır (32,33). Yapılan çalışmalarda psöriyaziste en etkili dalga boyunun 311 nm olduğu gösterilmesi üzerine bu dalga boyunda yer alan dar band UVB yöntemi geliştirilmiştir (3,32,33). Çalışmalarda PUVA kadar etkili bulunmamakla beraber çocuk ve gebelerde kullanılabilmesi ve tedavi sonrasında göz korumasının gerekmemesi gibi avantajları nedeniyle tercih edilebilmektedir. Ayrıca tedavi dozlarında karsinojenik riskin PUVA tedavisine göre daha az olduğu bildirilmektedir (31-33).

2.1.12.3 Sistemik Tedavi

Topikal ve ultraviyole tedavilere yanıt alınamayan ya da bunların kontrendike olduğu hafif ve orta şiddette psöriyaziste, şiddetli psöriyaziste, eritrodermik ve generalize püstüler psöriyazis gibi acil tedavi gerektiren durumlarda ve psöriyatik artrit varlığında sistemik tedaviler tercih edilmektedir (3). Metotreksat, retinoidler ve siklosporin psöriyazis tedavisinde kullanılan geleneksel sistemik tedavi ajanları olarak sayılmaktadır. Uzun yıllardır kullanılmaları nedeniyle etkinlikleri ve yan etkileri iyi bilinmektedir (3,33). Bu ajanların başarısızlığı ya da yan etkilerinden dolayı kullanılmadığı durumlarda ikincil ajanlar olan hidroksiüre, 6-tiyoguanin, fumarik asit esterleri, sülfosalazin ve mikofenolat mofetil gibi ilaçlar uygulanabilmektedir (3). Biyolojik ajanlar olarak bilinen alefasept, efalizumab, etanersept, infliksimab gibi daha yeni ilaçlar ise ultraviyole ve geleneksel tedavilere yanıt alınamadığı ya da bunların kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilmektedir (3).

Metotreksat: Folat antagonisti olan metotreksat, yarışmalı yolla dihidrofolat redüktaz enzimini engelleyerek DNA sentezini inhibe etmektedir (2). İmmüsupresif ve antiinflamatuvar etkileri ile psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisinde halen en etkili sistemik ajan olarak kabul edilmektedir (33,34). Eritrodermik psöriyazis ve püstüler psöriyazis gibi şiddetli formlarda da etkili olmaktadır (1,3). Oldukça uzun yarı ömrü olması nedeniyle haftada bir uygulanabilmektedir (2). Böbrekler yoluyla atılmaktadır (34). Aktif enfeksiyonu olanlar, gebeler ve böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda kontrendikedir (1,2,33). Karaciğer ve kemik iliğine toksik etkisi olması nedeniyle tedaviye başlamadan önce hastaların kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması ve tedavi süresince hedef doza ulaşana kadar haftada bir, hedef doza ulaşınca 4 haftada bir tetkiklerin tekrarlanması gerekmektedir. Yan etkileri genellikle doz bağımlıdır. Tedaviye 2.5-5 mg/hafta test dozu ile başlanması ve etkinliğin sağlandığı ortalama 10-15 mg/hafta doza kadar dereceli olarak arttırılması, ancak 25 mg/hafta dozun üzerine çıkılmaması önerilmektedir (1,2). Her 1-1.5 gr total doz aralarında karaciğer biyopsisi önerilmektedir (1). Pulmoner fibrozis, mukozal ülserasyon, bulantı, kusma ve alopesi de yan etkileri arasında yer almaktadır (1).

Asitretin: Etretinat derivesi olan asitretinin, generalize püstüler psöriyazis ve eritrodermik psöriyazis gibi şiddetli psöriyazis tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (1,35). Plak ve guttat psöriyazis tedavisinde ise asitretinin başka bir sistemik ajan ya da ultraviyole tedavi ile kombine edilmesi önerilmektedir (1,36). Genellikle 25-50 mg/gün doz aralığında etkili olduğu ancak kombine tedavilerde dozun azaltılması önerilmektedir (2,34,36). Teratojenik olması ve ilaç kesildikten uzun süre sonra bile serumda saptanabilmesi nedeniyle tedaviden sonraki üç yıl kesinlikle gebe kalmaması konusunda bayan hastalar uyarılmalıdır (2,34,36). Karaciğer enzim seviyelerinde yükselme ve hiperlipidemi yapabilmesi nedeniyle tedaviden önce ve tedavi sırasında düzenli olarak aylık karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipidlerinin kontrolü gerekmektedir (33,36). Ayrıca kuruluk, keilit, alopesi, pseudotümör serebri, gece körlüğü, artralji gibi yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır (34,36).

Siklosporin: Siklosporin psoriasisste, kalsinörin inhibisyonu yoluyla T lenfositlerden IL2 ve diğer sitokinlerin salınımını engelleyerek etki eden güçlü immünsupresif bir ajandır (1,2). Eritrodermik psöriyazis başta olmak üzere tüm şiddetli psöriyazis formlarında etkili olabildiği bildirilmektedir (1). Genel olarak 2-5 mg/kg/gün doz aralığında, intermittan kısa tedaviler şeklinde kullanılması önerilmektedir (2,34). Böbrek toksisitesi, hipertansiyon, hiperkalsemi, hipomagnezemi, hiperürisemi yapabilmesi nedeniyle tedaviye başlanmadan önce ve ilk üç ay, iki haftada bir, sonrasında ayda bir kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tetkiki kontrolünün yapılması gerekmektedir (1,2,36). Ayrıca baş ağrısı, vertigo, hipertrikoz ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkileri bildirilmiştir (1,34).

Etanercept: TNF- α reseptörünün hücre dışı kısmının insan IgG1-Fc proteini ile birleşmesinden oluşan bir füzyon proteinidir (37). Psöriyazis ve psöriyatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır (38,39). Haftada iki kez subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılması önerilmektedir. (37). Sık rastlanılan yan etkileri arasında enjeksiyon alanı reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısı bildirilmiştir (38,39). Tedaviye başlanılmadan önce hastaların enfeksiyon ve tüberküloz açısından araştırılması, PPD, akciğer grafisi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenilmesi ve tedavi süresince laboratuvar tetkiklerinin üç ayda bir

tekrarlanması önerilmektedir (37,39). Gebelik, emzirme, enfeksiyonlar, latent tüberküloz, demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, malignite ve premalign durumların varlığında kontrendike olduğu bildirilmektedir (3,38-40).

Efalizumab: T hücre yüzeyindeki lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1 molekülüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal IgG antikordur (37,38). Tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresinde her altı haftada bir tam kan sayımı yapılması önerilmektedir (37,39). Haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılmaktadır (37). Psöriyatik artrit tedavisinde etkili olmadığı bildirilmektedir (41). Yan etkileri arasında grip benzeri sendrom, trombositopeni, yaygın enflamatuar alevlenme, lokalize püstüler döküntüler yer almaktadır (37-39,41).

2.2 PSÖRİYATİK ARTRİT

Psöriyatik artrit (PsA) psöriyazis hastalığı ile birlikte olan inflamatuvar bir artritir. Başlangıçta romatoid artrit (RA) farklı bir şekli olarak düşünülmüş, ancak PsA'lı hastaların çoğunluğunda romatoid faktör (RF) negatif olduğundan ayırt edilmiştir. PsA'lı hastaların çoğu iyi seyirlidir. Bir grup hastada ise ağır, acımasız ve bazen mutilan artrit formunda seyreder (42).

2.2.1 Epidemiyoloji

Psöriyazisli bir hastada artrit ilk tanımlanması 1818'de yayınlanmıştır. Ancak psöriyazisle ilişkili artrit fikri ilk olarak Wright tarafından ortaya atılmıştır (43).

Genel popülasyonda artrit prevalansı % 2 ile 3 iken, psöriyazisli hastalarda % 7 ile 42 arasında değişmektedir (44). Aksine psöriyazis prevalansı genel popülasyonda % 0.1 ile 2.8 arasında iken, artritli hastalarda % 2.6 ile 7.0 arasındadır (44-46). Ancak psöriyazis ile ilgili artrit görünümü bunun farklı bir antite olduğunu düşündürmektedir. Osteoartrit (OA) benzemeyen şekilde, PsA inflamatuvar yapıdadır. Proksimal ve distal eklemleri tutar. RA'dan ayrılan özellikleri ise sık distal interfalangial (DİF) eklemlerin tutulumu, asimetriye eğilimi, romatoid faktörün (RF) bulunmaması, spondiloartropati varlığı, HLA-B27 ile ilişkisi ve spondiloartropatlere

özgü eklem dışı özelliklerin varlığıdır. Bu nedenle PsA psöriyazisle ilgili inflamatuvar bir artrit olarak düşünülmektedir ve sıklıkla RF için seronegatifdir. Seronegatif, HLA-B27 ilişkili spondiloartropatiler arasında sınıflandırılmaktadır (42). Günümüze kadar çeşitli gruplar tarafından erken dönemde psöriyatik artrit tanısı koymak için klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2.1) günümüze kadar kullanılan klasifikasyon kriterleri sıralanmıştır.

Tablo 2.1: Erken PsA için klasifikasyon kriterleri

Yazarlar	Referans
Moll JM, Wright V	Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78
Bennett RM	Psoriatic arthritis; in McCarty DJ (ed): Arthritis and Related Conditions. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, p 645.
Vasey FB Espinoza LR	Psoriatic arthritis; in Calin A (ed): Spondyloarthropathies. Orlando, Grune and Stratton, 1984, pp 151-185.
Dougados M ve ark.	The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-1227.
McGonagle D ve ark.	Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. Arthritis Rheum 1999;42:1080-1086.
Fournié B ve ark.	Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. Rev Rheum Engl Ed 1999;66:446-456.
Taylor WJ ve ark.	Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-2673.

Taylor WJ ve arkadaşlarının girişimiyle oluşturulan The Classification of Psoriatic Arthritis group (CASPAR) en son ve en kapsamlı tanı kriterlerini oluşturmuşlardır. Bu grup 30 uluslararası merkezin katılımıyla meydana gelmiştir ve klasifikasyon kriterlerini takip ettikleri 588 PsA olgusu ve 536 diğer inflamatuvar artrit olgusundan yola çıkarak oluşturmuşlardır. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2.2) CASPAR'ın klasifikasyon kriterleri verilmiştir (47).

Tablo 2.2: PsA için CASPAR klasifikasyon kriterleri

İnflamatuvar muskuloskeletal hastalık (eklem, omurga veya entezis bölgelerinin birinde) varlığına ek olarak aşağıdakilerden 3 puan veya daha fazlasının varlığı:

1. Psöriyazis varlığı (a, b veya c)	a. Mevcut psöriyazis*	- Cilt veya saçlı kafa derisinde dermatologlar veya romatologlar tarafından tespit edilmiş psöriyazis varlığı
	b. Psöriyazis öyküsü	- Aile hekimi, dermatolog veya romatolog tarafından tanımlanmış psöriyazis öyküsü
	c. Ailede psöriyazis öyküsü	- Hasta bildirimine göre birinci ve ikinci derece akrabalarında psöriyazis öyküsü
2. Psöriyatik tırnak distrofisi		- Fizik muayene sırasında tespit edilen tipik psöriyatik tırnak distrofileri (onikoliz, oyuklaşma ve hiperkratozis)
3. RF negatifliği		- Romatoid faktörün latex haricindeki metotlarla (tercihen ELİSA veya nefelometrik yöntemler ile) yerel laboratuvar referans değerlerine göre negatif tespit edilmesi
4. Daktilit (a veya b)	a. Mevcut daktilit	- Bütün parmağa yayılan şişlik
	b. Daktilit öyküsü	- Romatolog tarafından kayıt edilmiş daktilit öyküsü
5. Radyolojik olarak eklem etrafında yeni kemik oluşumu		- El ve ayak düz grafilerinde eklem kenarlarında iyi seçilemeyen kemikleşme (osteofit formasyonu ekarte edilmelidir)

Özgüllük %98.7, Duyarlılık %91.4

*Mevcut psöriyazis skoru 2, diğerleri 1.

CASPAR kriterleri, her ne kadar uzun süredir takipli psöriyazis hastalarından elde edilse de; erken PsA klinikleri ve aile hekimliği klinikleri tarafından yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahip olduğu onaylanmıştır. Dolayısıyla CASPAR kriterlerinin tanı kriteri olarak kullanılabileceği de önerilmektedir (48,49).

Kuzey Amerika’da Birleşik Devletlerde yapılan çalışmada genel popülasyondaki PsA varlığı % 0.1 ile 0.25 arasında saptanmıştır (50). Geçmişte yapılmış 1000 PsA’li hastanın katılmış olduğu bir çalışmada, hastaların %84’ünde PsA gelişmeden ortalama 12 sene öncesine uzanan psöriyazisin cilt bulgularının varlığı tespit edilmiştir (51). Psöriyazis tanısıyla takipli hastalarda PsA sıklığı Mayo Kliniğın çalışmasında % 6, Güney Afrika’da ayaktan tedavi kliniğında ise %42 olarak tespit edilmiştir (52). İtalya ve İsveç’te yapılan toplum kaynaklı çalışmalarda doğru tahmini oran % 25 ile %34 arasında tespit edilmiştir (53,54). Bu oranların doğruluğundan yola çıkarsak, toplumdaki psöriyazis oranının % 1-3 olduğu ve bunların da 3’te 1’inde PsA geliştiğı düşünürsek, toplumda % 0.3-1 arasında bir oranla PsA hastası olduğunu tespit ederiz. Bu oran RA görülme sıklığı ile aynıdır. Bu da bize PsA’in erken tanı ve tedavisinin ne denli önemli olduğunun bir göstergesidir.

2.2.2 Etiyoloji ve Patogenezi

PsA ‘nın gerçek etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik, immünolojik ve çevresel etkenlerin inflamatuvar olayın başlatılmasında rollerinin olduğu düşünülmektedir (55,56).

2.2.2.1 Genetik

Popülasyon çalışmaları psöriyazisin HLA antijenlerinden B13, B16 (özellikle B39 parçası), B17, B27, B37, B38, Cw6, DR4 ve DR7 ile ilişkili olduğunu göstermiştir (57). HLA-B7ve HLA-B27’li psöriyazisli hastalar artrit gelişimine adaydırlar. HLA-DR7a, psöriyazisli ve PsA’lı hastalarda yüksek frekansta pozitif bulunmuştur (58). HLA-Cw0602 psöriyaziste, PsA’te ve psöriyazisin başlangıcının erken yıllarında yüksek oranda pozitif bulunmuştur (59). Ancak PsA’da T hücre gen ekspresyonu bulunamamıştır. IgH gen bölgesi (immünoglobulin ağır zincir geni

14q32 kromozomunda bulunur) için araştırmada DNA problemleri kullanarak Southern Blot analizi, psöriyazisli hastalarda artrite yatkınlığın görülebileceğini düşündürmektedir (58). Diğer gen grupları da PsA'nın etiyopatogenezinde önemli olabilir. Bunlar arasında Killer immünoglobulin benzeri reseptör genleri (KIR) vardır. Bu genler kromozom 19q13.4'de lokalizedir. KIR'lar doğal killer (NK) hücrelerde mevcuttur ve doğal immünitinin normal fonksiyonuna katılırlar. Bunlar hem inhibitör hem de aktivatör KIR'lardır. KIR'lar HLA moleküllerini ligandları olarak tanımlarlar. Bunlar özellikle B ve C loküsleri tarafından şifrelenir. Yeni bir çalışmada KIR2DS1/2DS2, uygun ligandların yokluğunda PsA için bağımsız hedef genler olarak bulunulmuştur (60).

Psöriyaziste tüm genom taramalarında 17q, 4q ve 6p kromozomlarında loküslerle bağlantı gösterilmiştir (61). Bağlantıdaki güçlü kanıt kromozom 6p'de olmaktadır. Ancak psöriyaziste bağlantı çalışmalarının hiçbirinde PsA ilişkili hedef gen bağlantısı göstermemektedir. Yeni yapılan bir çalışmada PsA için kromozom 16q'da bir lokus gösterilmiştir (62). PsA klinik olarak heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle düşük ile orta dereceli penetransı olan farklı genlerin bir kısmı yatkınlıkta rol oynar. Genetik heterojeniteye bir örnek ailesel orjindir. Burada anne ve babaya ait meiosis bağlantısının heterojenitesi söz konusudur. Yeni çalışmalarda psöriyazis ve PsA'da anneden veya babadan geçişe göre farklı hastalık göstergelerinin olduğu saptanmıştır. Bu hastalıkların her ikisi için yüksek ebeveynlerden geçiş paterni tespit edilmiştir (63,64).

2.2.2.2 İmmünoloji

PsA'da cilt ve eklem lezyonlarının patolojisi inflamatuvar bir reaksiyondur. Bunun otoimmünite için kanıtı vardır. Belki de kompleman aktivasyonu aracılığı ile olmaktadır. PsA'da cilt ve eklem lezyonlarının inflamatuvar doğası, RA'daki histopatolojik değişikliklere benzeyen sinovial astar hücre hiperplazisi ve mononükleer infiltrasyon ile gösterilmiştir; ancak RA sinoviyumuna kıyasla PsA'da daha az sinoviyal astar hiperplazisi ve daha az makrofaj ve daha fazla vaskülarizasyon vardır. İnflamasyon PsA sinoviyal dokudaki temel patolojik özellikler

subintimal hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler değişiklikler göze çarpmaktadır (65).

Sellüler immünopatoloji; deride dermal papillada, eklem sinoviyasının subintimal tabakasında ve entezis yerlerinde belirgin lenfosit infiltrasyonu vardır (65). Deride ve eklemlerde en yaygın inflamatuvar hücreler T lenfositleridir (65). Dokularda hakim olan CD4+ T hücreleridir, CD4+/CD8+ oranı 2/1' dir. Bu oran sinoviyal sıvı kompartmanında ve entezis yerlerinde tersine dönebilir (66). Ek olarak, bol sayıda B lenfositler primitif germinal merkezleri oluşturabilir; bu B hücrelerinin fonksiyonu belirsizdir ve psöriyazis ve PsA dolaşımında yüksek antikor düzeyleriyle ilişkili değildir (65,66). Cilt lezyonunda ilk olarak CD8+ T hücreleri bulunur ve spesifik tedavinin epidermiste CD8+ T hücre sayısında azalma ve buna paralel de klinik olarak iyileşmeye yol açtığına dair kanıtlar vardır (67). PsA'da sinoviyal sıvıdaki CD8+ ağırlıklı T hücre varlığı, bu hücrelerin eklemden immun cevabı yönetiyor olabileceğini göstermektedir (68). PsA ve sınıf 1 HLA antijenleri arasındaki ilişki (69) ve HIV ile enfekte kişilerde psöriyazis ve psöriyatik artritin alevlenmesi (70) bunu desteklemektedir. CD8+ T hücreleri, entezis inflamasyonuna komşu kemikiliği alanlarındaki infiltratta da hakim olan hücrelerdir. Yaygın olarak CD8 + T hücre popülasyonunda eksprese edilen T hücre reseptörü, PsA'lı hastalarda epidermal hücrelerde (71), deride, sinoviyumda (72) ve sinoviyal sıvı kompartmanında (68) identifiye edilmiştir. Oligoklonal büyüme CD8 popülasyonunda yaygın olmakla birlikte, sinoviyal sıvıdaki CD4+ T hücresi popülasyonunda da, daha küçük ve az miktarda görülmektedir. Bu da efektör CD8+ T hücrelerinin, aynı kökenli düzenleyici CD4+ T hücrelerinin etkisi altında üretildiğini ve her ikisinin de antijen sunan hücrelerle, özellikle Langerhans hücreleriyle, etkileşimde bulunduğunu öne süren '**üç hücre etkileşimi**' teorisini desteklemektedir.

T hücreleri öncelikle adezyon molekülleri yoluyla aktive endotelial hücrelere bağlanarak eklem girerler. İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) deri ve sinovyal membranda upregüle olurken, E- selektin sinoviyal membrandan ziyade deride upregüle olur (65,73). Ek olarak, deriyi infiltre eden lenfositlerin çoğu "kutanöz lenfosit antijeni (CLA)" adlı

antijeni taşıırken, sinoviyal lenfositlerin CLA oranı çok düşüktür (74). İnflamatuvar migrasyondan daha çok, organa özgü homing antijenleri etkin görünmektedir.

Sitokinler; psöriyatik artritte, primer olarak monositler ve makrofajlardan salınan TNF, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler sinoviyal sıvıda ve etkilenen eklem membranlarında yüksek düzeyde bulunmaktadır (75). Th1 hücreler tarafından üretilen sitokinler de (IL-1, IFN- γ) PsA'lı hastaların sinoviyal sıvılarında ve dokularında artmaktadır (75). Bu sonuçlar, T hücreleri ve monosit/makrofajlar arasındaki kompleks etkileşimin PsA patogenezindeki rolünü desteklemektedir (75). Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-5 psöriyatik sinoviyumda gösterilememiştir. Antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 ise psöriyatik sinoviyal doku kültürleri tarafından büyük oranda salınırken, deri doku kültürlerinden salınmamaktadır. Yine yakın zamandaki çalışmalar, IL-15 ve IL-18'in de psöriyatik sinoviyumdan eksprese edildiğini göstermiştir.

TNF-a'nın psöriyazis ve psöriyatik artritteki rolü; TNF-a birçok hastalıkta inflamasyonu yöneten anahtar bir proinflamatuvar sitokindir. TNF-a'nın psöriyazis ve PsA'da da önemli rol oynadığı bazı verilerle gösterilmiştir: 1-Psöriyatik deri lezyonlarında, psöriyatik artritli hastaların sinoviyal sıvılarında, serumda ve sinoviyal dokuda yüksek TNF-a düzeyleri bulunmuştur, 2.Klinik çalışmalar, TNF-a inhibisyonunun deri ve eklem hastalığında önemli derecede klinik yarar sağladığını göstermiştir; bu da TNF-a'nın PsA ve psöriyazisde santral bir rol oynadığı kanıtını sağlamaktadır.

TNF-a makrofajlar, keratinositler, mast hücreleri, monositler, dentritik hücreler ve aktive T hücreleri tarafından üretilmektedir. Nükleer transkripsiyon faktörlerini upregüle etmektedir; bu da inflamatuvar cevapta merkezi rol oynayan birçok molekülün, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin artmış ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır. Eklemlerde TNF-a diğer biyolojik süreçlere de aracılık etmektedir; bu da kemik ve kıkırdak hasarı, fibroblastlar ve kondrositler tarafından metalloproteinazların ekspresyonu, osteoklastların maturasyonu, aktivasyonu ve anjiyogenez ile sonuçlanmaktadır. TNF-a endotelyal hücreleri ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerini eksprese etmesi için aktive etmektedir (76). TNF-a'nın deride proinflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin uyarılmasına ilave olarak oynadığı diğer bir rol da keratinosit hiperproliferasyonunu indüklemektir (77).

Vasküler immünoloji; Psöriyazis cildinde (78), tırnak yatağı kapillerinde (79) ve psöriyatik artrit sinoviyal membranında (80) spesifik vasküler morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Anjiyogenez, psöriyazis ve PsA'da göze çarpan erken bir olaydır. Deri ve eklemdeki elonge ve tortuöz damarlar disregüle anjiyogenezi göstermektedir. TGF-P, PDGF ve VEGF gibi anjiyogenik growth faktörler psöriyazisde anlamlı olarak artmıştır (81). VEGF ve TGF-P düzeyleri de erken PsA'da eklem sıvısında yüksektir (82). Anjiyopoietin-2 ekspresyonu psöriyazis cildinde perivasküler alanda artmıştır (83). PsA patogenezinde vasküler tortiositenin önemi belirsizdir; ancak değişmiş vasküler yeniden-yapılanma inflamatuvar hücrelerin sirkulasyondan eklem girişini kolaylaştırarak inflamasyonu arttırabilmektedir.

Anormal kemiğin yeniden yapılanması; eklem aralığında daralma, büyük periferik erozyonlar, artrit mutilans durumunda distal falanks rezorpsiyonu ve hokka içinde kalem deformitesi kemik ankilozuyla beraber psöriyatik eklemlerde disregüle kemiğin yeniden-yapılanmasının varlığını göstermektedir. Yeni kemik yapımının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; fakat fazla kemik rezorpsiyonu veya osteolizis osteoklastlar aracılığıyla olmaktadır. Yapılan bir çalışmada (84), psöriyatik eklemlerde pannus kemik birleşiminde osteoklast sayısının arttığı gösterilmiştir. Osteoklastogenezi ilerleten molekül olan RANKL (nükleer faktör KB ligandının reseptör aktivatörü) psöriyatik sinoviyal membranın subintimal tabakasında upregüle iken, osteoklastogenezi inhibe eden osteoprotegerin perivasküler bölgede düşük düzeyde bulunmuştur. Yapılan paralel çalışmalarda, PsA hastalarında sağlıklı kontrollere göre periferik kandaki osteoklast prekürsör sayısının artmış olduğu gösterilmiştir (85). Osteoklast prekürsörleri psöriyatik eklem göç ederler ve RANKL maruziyeti sonrası osteoklastlara diferensiyasyon olurlar. TNF-a ve IL-1, osteoklast aktivasyonunu ve osteolizisini tetiklemektedir(86).

2.2.2.3 Çevresel Faktörler

İnfeksiyonlar: Psöriyazisin veya PsA'nın gelişimi ve alevlenmesinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişki, bu organizmalar için patojenik bir rolü düşündürmektedir (87). Vasey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, PsA'da artiküler inflamasyon ve streptokokal enfeksiyon arasındaki ilişkiye dair bazı kanıtlar

sağlamıştır (88). PsA'lı hastalar sadece psöriyazisi olan veya RA'lı hastalarla kıyaslandığında, serumlarında streptokokal ekzotoksine karşı antikor düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PsA'lı hastaların serumlarında bazı streptokokal antijenlere artmış immun reaktivite daha önce geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterirken, bu antijenlerin patogenetik bir rolü olup olmadığını kanıtlayamamaktadır. Bakteri ilişkili antijenlerin dokularda bulunması her zaman aktif ya da önceki enfeksiyonu göstermemektedir; bu tip antijenler spondiloartropatilerde, psöriyatik artritte ve romatoid artritte sinoviyal eklem dokusundan da izole edilmiştir (89).

Psöriyazis ve PsA'nın aynı zamanda immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90). 1988'de Espinoza ve arkadaşları HIV enfeksiyonlu hastalarda artmış psöriyazis ve psöriyatik artrit prevalansı olduğunu göstererek, enfektif patogenik ilişkiyi ileri sürmüşlerdir (91). Yakın zamanlarda Zambia'da yapılan bir çalışmada, Afrika'da bir AIDS epidemisini takiben HIV pozitif bireylerde, özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde psöriyazis ve PsA vaka sayısında ciddi bir artış olduğu bildirilmiştir (92). HIV, PsA ile muhtemel patogenetik ilişki gösteren tek virüs değildir. Hepatit C virüsü ile PsA arasındaki ilişkiyi gösteren bir bildiride, PsA olgularının serumlarında anlamlı olarak yüksek HCV antikor düzeyleri bulunmuştur (93).

Travma : Birkaç çalışmada psöriyazisli hastalarda artrit ve akroosteolizis görülmesinin fiziksel travmayı takip ettiği bildirilmiştir (56). PsA patogeneğinde travmanın rolünü destekleyen birkaç olgu sunumu vardır. Bunlar, diğer artrit formlarından ziyade PsA'da travmanın önemli bir etyolojik faktör olabileceğine dair sağlam kanıtlar sağlamaktadır. Travmatik hasar ve hasar sonrası hasarın olduğu yerde PsA gelişmesi olgu sunumları şeklinde gösterilmiştir (94). Kontrollü bir çalışma, travmayı takiben PsA gelişiminin RA ve ankilozan spondilite göre daha fazla olduğunu göstermiştir (95). Fiziksel travma sonrası cevap olarak eklem inflamasyonu gelişmesi, 'derin Koebner fenomeni'ni yansıtmaktadır. Bu olayda muhtemelen travma ile aktive olan inflamasyon hücrelerinin hasarlanmış eklem ve tendonlara gitmesi ve substans P'nin katkısı rol oynamaktadır.

Travmaya yanıtta sinir sisteminin rolünü destekleyen bir gözlem, sinir kesildiğinde sinovyal membrandan eklem sıvısına nöropeptit salgılamasının bloke

edilmesidir (96). Ek olarak, bir olguda dijital denervasyonun etkilenen dijital interfalangeal eklemlerde artrit gelişimini önlediği gösterilmiştir (97). Bu gözlemlere dayanarak, fiziksel travmanın immunolojik cevaba dönüşmesinde direkt nöral aktivasyon hipotezi ileri sürülmektedir (98). Psikolojik faktörlerin psöriyazis için önemi yıllardır bilinmektedir (99). Stres hastalık başlangıcı için tetikleyici faktör olarak rol alabilmektedir (100). Stres psikolojik travma olarak deride, eklemlerde veya her ikisinde birden somatik manifestasyon ile sonuçlanabilmektedir. Fiziksel travma gibi stresin tetiklediği manifestasyonlar da tam olarak anlaşılamamıştır. Artrit ve nöroendokrin mekanizmalar arasındaki muhtemel ilişki bildirilmektedir (101).

2.2.3 Klinik Özellikler

PsA artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Artritin başlangıcı genellikle sinsidir; ancak akut olarak da başlayabilir. Artrit % 70 olguda psöriyazisten sonra ortaya çıkmaktadır ve genellikle psöriyazisin ilk bulgularından yaklaşık 10 yıl sonra görülmektedir; fakat 20 yıla kadar da uzayabilmektedir (102,103). Buna karşın, olguların % 14-21'inde artrit psöriyazisten önce (ortalama 10-15 yıl) gelişirken (103,104), % 11-15 olguda ise artrit ve psöriyazis aynı anda ortaya çıkmaktadır (102,104). Hastalık başlangıcı % 66 olguda sinsidir. PsA kliniğinde, deri ve eklem inflamasyonunun alevlenmeleri ve remisyonları arasında bir ilişki bulunmaktadır. Gladman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların % 35'inde eklem ve deri bulguların birlikte aktivasyonu görülmüştür (102).

Bazı genel özellikler PsA'nın ayrı bir hastalık olarak tanımlanmasına imkan verse de hastalık kendini birçok farklı klinik görünümde sergilemektedir. PsA'lı hastaların nasıl sınıflandırılacağı konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir. Moll ve Wright kriterleri (105), PsA tanısında kullanılan ilk sınıflama sistemidir. Bu tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır :

1. Bir inflamatuvar artrit (periferik artrit veya sakroiliit veya spondilit) varlığı
2. Psöriyazis varlığı

3. Sıklıkla RF için serolojik testlerin negatif olması

Bu diagnostik kriterlere göre 5 PsA subgrubu tanımlamıştır:

1. Predominant olarak DIF eklemlerini içeren artrit
2. Destruktif (Artritis mutilans) artrit
3. RA'dan ayırt edilemeyen simetrik poliartrit
4. Asimetrik oligoartrit
5. Spondiloartropati

Subgrupların gerçek sıklıkları Wright'ın yayınlarında bile değişiklik göstermektedir. Moll ve Wright'ın 1976'daki bir yayınında PsA'lı hastaların çoğunun oligoartriti olduğu gösterilmiştir (46). Son dört dekaddır, PsA'nın bu değişik klinik gruplarını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (42). Paternlerin dağılım sıklığı, kısmen araştırmacılar tarafından buna farklı tanımlar getirilmesi ve paternlerin zaman içinde değişim göstermesi nedeniyle farklılık göstermektedir (106). Örneğin oligoartiküler form poliartriküler forma dönebilmekte veya hastalık poliartriküler başlayıp zaman içinde sadece birkaç eklemden kalıcı olabilmektedir. Spondiloartropati, periferik eklem tutulumu gösteren bireylerde hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir. Bu karmaşadan dolayı son yıllarda uluslararası merkezlerin yürüttüğü bir çalışmayla oluşturulan CASPAR kriterlerinin tanı kriterleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Moll ve Wright'ın tanı kriterleri ise prognoz kriterleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Distal interfalangial (DİF) tutuluşlu ağırlıklı artrit, PsA'nın klasik formu olarak düşünülse de vakaların % 5-17'sinden sorumludur. Bu tablo tek başına oluşabileceği gibi sıklıkla diğer paternlerle birlikte karşımıza çıkmaktadır. Simetrik veya asimetrik olabileceği gibi tutulan eklem sayısı tek ya da daha fazla olabilir. DİF tutuluşu sıklıkla tırnaklardaki psöriyatik değişikliklerle birlikte olur. Progressif kemik erozyonları yaygın görülmektedir (107,108).

Artritis mutilans; falanks, metatarsofalangial (MTF) ve metakarpofalangial (MKF) kemiklerin progresif osteolizi ile karakterizedir. Bu tip tutuluş, sıklıkla ellerde olmasına karşın, ayak parmaklarında da gelişebilir. Birkaç parmakta kısalma görülebilir ve çekildiği zaman da parmağın eski boyu kadar olmasa da uzayabileceği görülür. Buna '**teleskopik parmak**' denir. Bu patern, olguların sadece % 1-5'inde görülmesine rağmen, ciddi hastalık göstergesi olması nedeniyle önemlidir (109).

Simetrik poliartrit; PsA, el ve ayakların küçük eklemleri, el bileği, ayak bileği, diz ve dirsekleri tutan RA'e çok benzemektedir. RA ile mukayese edildiğinde, DİF eklemlerinin daha sık tutulduğu, DİF ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerinde kemik ankilozuna eğilim olduğu gözlenmektedir (102,110).

Asimetrik oligoartiküler form; PsA'nın en tipik formudur. Diz gibi büyük eklemler ile beraber DİF, PİF, MKF ve MTF eklemlerini de asimetrik olarak tutabilmektedir (102,110).

Spondiloartropati; PsA'lı hastalarda sıklıkla görülebilmektedir ve bu hastalar seronegatif spondiloartropatilere ait ortak klinik özelliklerin çoğunu taşımaktadır. Bu nedenle PsA spondiloartropatiler grubu içinde sınıflandırılmaktadır. PsA'da izole spondiloartropati oldukça nadir görülmekte (% 2-4) olup vakaların çoğu periferik artrit ile birlikte seyretmektedir. Hastalığın erken döneminde pek görülmemekte, sıklıkla periferik eklem hastalığından yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Spondiloartropati gelişen PsA'lı hastalarda erkek/kadın oranı 6:1'dir. PsA'lı hastaların % 20-40'ında spondiloartropati görülmektedir. Lambert ve Wright'ın yaptığı bir çalışmada (111) PsA'lı hastaların % 40'ında spondilit tespit edilirken, % 21'inde sakroiliitis saptanmıştır. Aynı çalışmada sakroiliitisli hastaların % 71'inde periferik artrit olduğu gözlenmiştir. PsA'lı hastaların pek çoğunda sakroiliitis asemptomatik olabilmektedir. Sakroiliitis asimetrik, bilateral veya unilateral olabilir; iliak kanat değişiklikleri belirgindir.

Spinal tutulumlu PsA'yı ankilozan spondilitten (AS) ayırmak zor olabilir. PsA'lı hastalar AS'li hastalar ile mukayese edildiğinde semptomatik boyun ve bel ağrısı, lomber düzleşme ve spinal mobilite kaybı daha az olarak bulunmaktadır. PsA'lı vakaların pek çoğunda olaya periferik artrit de katılmış olması, PsA'yı AS'den ayıran bir diğer özelliktir (112). Ayrıca servikal omurga tutulması, AS'ye göre daha sık görülmektedir. Salvarani ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada (113), PsA'lı hastaların % 70'inde servikal omurga tutulumu bildirilmiş ve bu hastalarda % 23 gibi yüksek bir prevalansta atlantoaksiyel subluksasyon tespit edilmiştir. Yine PsA'lı hastalarda subaksiyel subluksasyonlar ve daha sık olarak servikal omurganın füzyonu da görülebilmektedir. Nadiren nörolojik semptomlar da görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda servikal tutulumunun, uzamış hastalık ile

ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca servikal omurga tutuluşu, saçlı deride psöriyazis olan olgularda daha sık görülebilmektedir.

PsA'in diğer artritlerden ayrılmasına yarayan romatolojik göstergeleri de aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

Daktilit; PsA için oldukça spesifiktir. Hastaların % 30'unda oluşabilir. Brockbank ve arkadaşlarının yaptığı 537 PsA'lıyı içeren bir çalışmada, hastaların % 48'inde daktilit tespit edilmiştir (114). Daktilitte bütün parmağın şişmesi söz konusudur (sosis parmak). İnflamasyon, etkilenen parmaktaki eklemleri olduğu kadar tendon kılıfını ve periostu da içermektedir. Daktilit, etkilenen parmakta daha fazla erozyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (114).

Entezitis; tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyondur ve seronegatif spondiloartropatilerin (SpA) karakteristik özelliklerindendir. PsA'da ve SpA'da hedef doku olduğu düşünülen önemli bir yapıda entezistir (115). Yerleşim ve yapısına göre iki tip entezis olduğu bilinmektedir. Fibröz entezisler daha çok uzun kemiklerin metafiz ve diafizinde yer alırken, fibrokartilajinöz yapıdakiler epifizde yerleşme eğilimindedir. Fibrokartilajinöz yapı yoğun fibröz konnektif doku, ankalsifiye - kalsifiye fibrokartilaj ve kemik olarak dört katmandan oluşur. Fibrokartilaj yapı, entezislerin gerilme ve mekanik zorlanmaya karşı koymasını sağlayacak şekilde özelleşmiştir ve özellikle fibrokartilajinöz yapıdaki entezisin klinik bulgulara önemli olduğu bilinmektedir (116). Bu tür entezisler içinde de Aşıl tendonu ve plantar ligamanın kalkaneusa yapışma noktaları önemli yer işgal etmektedir. PsA'da da bu iki bölge ve pelvis bağlarının yapıştığı yerlerde oldukça sık olarak entezitis gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda PsA'lı vakalarda %30 ile %40 arasında değişen sıklıkta entesopati varlığı bildirilmiştir (117).

Son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları, entezitisin sanıldığı gibi aksine fokal bir patoloji olmaktan çok yaygın bir inflamasyonun parçası olduğunu desteklemektedir. Komşu yumuşak dokudaki ödem, kalsifikasyon, subentezeal osteopeni gibi değişiklikler, inflamasyonun çevre dokulara yayıldığını göstermektedir. "Entezis organ" konsepti McGonagle ve ark. tarafından bu görüşten yola çıkarak öne sürülmüştür (118,119). Aşıl tendonu bu hipotez için prototip olarak alınabilir. Aşıl tendonunun hem ön cidarını oluşturan, hem de kalkaneusu saran fibrokartilajinöz yapı, retrokalkaneal bursa ve retromalleolar mesafedeki yağ dokuyu

saran sinoviyal dokunun içinde yer aldığı bir anatomik yapı “sinovyo-entezeal kompleks” (SEC) olarak tanımlanmış ve bu yapıların fonksiyonel olarak aynı süreçte görev aldıkları öne sürülmüştür (119). Entezis ve sinoviyum arasındaki ilişkinin gösterilebildiği tek bölge Aşil tendonu değildir. Kemiğe yapışan bir çok ligaman yapısının komşuluğunda sinoviyal doku yer almaktadır. Bu hipotez, entezitisle giden bir hastalıkta sinovit varlığına ışık tutabilir.

Son yıllarda entezitise yol açan patogenetik mekanizmalar araştırılmaktadır. Benjamin ve ark. nın yaptığı kadavra çalışmalarında entezis bölgelerinde mikrohasar ve yeni kemik oluşumları saptanmış, yumuşak doku ile birlikte kemiğin trabeküler yapısının da fissürler ve vasküler yapıda değişiklikler ile sürece katıldığı gösterilmiştir (120). Canlılarda entezeal dokunun teminin zorluğu, bu alandaki histolojik verinin zayıf kalmasına yol açmaktadır.

Tüm bu bulgular ışığında entezitisin SpA ve PsA patogenezindeki rolü ile ilgili öne sürülen mekanizma entezise etki eden mekanik veya diğer travmaların inflamatuvar mediatörlerin yer aldığı kaskadı tetiklemesi, sinoviyal makrofajlardaki Toll-benzeri ve diğer reseptörleri aktive ederek komşu sinoviyumdaki inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarttığı şeklindedir.

Psöriyazisin varlığı; PsA'nın diğer artritlerden ayırıcı en önemli özelliklerinden biridir. Psöriyazis vulgaris, % 85 oranında PsA ile birlikte olan psöriyazisin alt tipidir. Daha az sıklıkla guttat psöriyazis, eritrodermik psöriyazis veya püstüler psöriyazis de olabilir (121). Deri bulgularının belirgin olmayıp, artrit ön planda olduğu durumlarda saçlı deri, perine, deri kıvrımları ve göbek çukuru psöriyatik plak yönünden dikkatle araştırılmalıdır. Psöriyazisin yokluğunda, birinci derece akrabada pozitif aile öyküsü varlığı önemli bir soygeçmiş bulgusudur (122).

Tırnak lezyonları; PsA tanısı için oldukça faydalı klinik antitedir. Psöriyazisli hastalarda tırnak tutulumuna % 30-40 oranında rastlanırken, PsA'lı hastalarda % 67-90 oranında tırnak değişiklikleri saptanmaktadır (107,108). En yaygın bulgular el parmağı tırnaklarında noktalanma şeklinde çukurlaşmalar (pitting), ayak tırnaklarında ise subungual hiperkeratozdur ve onikolizistir. Tırnak noktalanmaları için, sayıları 20'nin üzerindeyse PsA tanısını desteklediği, 60'dan fazla ise tanı koydurucu olduğu bildirilmiştir (123). Psöriyazisin tırnak lezyonlarını tırnak yatağı ve tırnak matriksi olarak iki bölgede inceleyebiliriz. Tırnak yatağı

lezyonlarını onikoliz, splinter hemoraji, subungal hiperkeratozis ve “yağ damlası” (salmon patch dyschroma) olarak sıralayabiliriz. Tırnak matriks lezyonları ise pitting, lökonişi, lunuladaki kırmızı noktalar ve ufalanan tırnak olarak sıralayabiliriz. Tırnak değişiklikleri DIF eklem tutulumu olan hastalarda daha sık görülmektedir (89,97). Tırnak lezyonları psöriyazise spesifik değildir. Ayırıcı tanıda fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar, liken planus, travma gibi nedenler dışlanmalıdır.

2.2.4 Laboratuvar Bulguları

PsA için hiçbir tanı koydurucu laboratuvar test yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP) ve diğer akut faz yanıtı özellikle simetrik poliartritle seyreden PsA'da hastalığın klinik aktivitesine paralel olarak artmaktadır. Laboratuvar göstergeleri içinde hastalık aktivitesini belirlemede en önemli gösterge ESH'dır (42). PsA'lı hastaların % 40-60'ında özellikle poliartriküler formda hastalığı olanlarda ESH yüksektir (102,121,124). Daha önce RF aktivitesinin eksikliği PsA'nın en ayırt edici laboratuvar özelliği olarak değerlendiriliyordu; ancak yeni çalışmalar, hastaların % 5-10'unda pozitif RF varlığını bildirmiştir (102,121,124). RF testinde yüksek yanlış pozitiflik oranı olduğu için, sonuç mutlaka diğer bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (125). RF'nin pozitif olması tanıyı ekarte ettirmez. PsA'da anti-CCP (cyclic citrullinated peptid) pozitiflik oranını ve klinik önemini değerlendiren 102 hastayı içeren bir çalışmada (126), anti- CCP hastaların % 16'sında pozitif saptanmış ve anti-CCP ile eroziv artrit ve multiple eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Antinükleer antikor (ANA) PsA'lı hastalarda % 14-16 oranında pozitif bulunmuş; ANA'nın simetrik poliartrit ve artrit mutilans olan grupta daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği belirlenmiştir (127). Poliklonal hipergammaglobulinemi ve deri lezyonunun şiddeti ile orantılı olarak % 10-20 vakada hiperürisemi saptanabilmektedir. Sinoviyal sıvıda, nötrofillerin hakim olduğu lökositoz mevcuttur. Psöriyatik spondiloartropatide HLA-B27 %21-76 oranında pozitif saptanmaktadır ve sakroiliitisle güçlü ilişki göstermektedir (111,128).

2.2.5 Radyografik Özellikler

PsA'nın karakteristik radyografik özellikleri arasında asimetrik dağılım, DİF eklemlerin tutulumu, sakroiliitis ve spondilitis, yeni kemik formasyonu ile kemik erozyonları, kemik ankilozu ve distal falanksların rezorpsiyonu vardır (129). Periferik eklemlerde tipik değişim daha distal falanksın proksimal ucunun belirgin lizisi ile oluşan "hokka içi kalem" görünümüdür. PsA'da temperomandibular, sternoklavikular ve manubriosternal eklemlerin tutulumu da sıktır. Bu eklemlerdeki anormalliklerin belirlenmesi komputere tomografi dahil spesifik radyolojik teknikleri gerektirir (130). Spurların ve periostal reaksiyonun varlığı da PsA entezopatisi için karakteristiktir. Omurgada hem tipik marjinal sindesmofitler, hem de paramarjinal sindesmofitler görülür. PsA'da eklem hasarı ciddi olabilmekte ve deformitelere yol açabilmektedir (102,124). Gladman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların % 16'sında 5 eklemden daha fazlasında deformite, radyolojik hasar veya her ikisinin birden; hastaların % 67'sinde de eroziv eklem hastalığı olduğu gösterilmiştir (102).

Konvansiyonel radyografiden başka diğer görüntüleme teknikleri de PsA tanısı ve izleminde yardımcı olmaktadır. Ultrasonografi (USG) sinovyal doku, eklem efüzyonu ve erozyonları değerlendirmek için kullanılabilir. Ayrıca tenosinovit ve PsA için daha spesifik olan entezitisi değerlendirmek için Doppler USG kullanılabilir. Psöriyazis ve PsA'lı hastalarda aşıl tendinitisi klinik muayeneye göre USG ile daha fazla sıklıkta saptanmaktadır (131). Bununla birlikte sonografik bulgular nonspesifiktir; PsA'da olduğu kadar osteoartrit ve RA'lı hastalarda da görülebilmektedir. Psöriyatik artrit tanısında kullanılan diğer bir görüntüleme tekniği de manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). PsA'da sinovit, kemik erozyonları, entezitis, daktilitis, tendinitis, sakroiliitis ve spondilitisi görüntülemek için kullanılmaktadır. Periferik PsA sinovitis, MRG'de RA sinovitisine benzer görünmektedir. Yine kemik erozyonlarının da spesifik MRG özellikleri yoktur. Entezitis, periferik ve aksiyel eklemlere komşu sıklıkla sinovitis ve bazen kemik ödemiyle ilişkilidir. MRG özellikle erken sakroiliitisin saptanmasında oldukça duyarlıdır. Williamson ve arkadaşları, klinik olarak inflamatuvar bel ağrısı veya sakroiliak germe testi pozitif olmayan PsA'lı bir grup hastanın % 38'inde sakroiliitis

olduğunu tespit etmiştir (132). MRG değişiklikleri kemik ödemi, sakroiliak erozyonlar, periartiküler yağ akümüasyonu ve sklerozu içermektedir. Kemik ödemi erken sakroiliitisin bir göstergesi olarak görünmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), spinal hastalığı değerlendirmede yararlı olabilmektedir; ancak periferik eklemlerin değerlendirilmesinde rolü oldukça azdır. MRG ile kıyaslandığında, sakroiliak eklem erozyonlarını benzer şekilde doğru değerlendirdiği; fakat sinovyal inflamasyonu ayırmada MRG kadar etkin olmadığı gösterilmiştir (133).

2.2.6 Klinik Seyir ve Sonuç

PsA'nın seyri genellikle alevlenmeler ve remisyonlar ile karakterizedir. Arthritis mutilans PsA'nın tipik formu olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalar PsA hastalarının birçoğunda eklem destrüksiyonu ve ağır disabilite ile sonuçlandığını düşündürmektedir (46). Gladman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (102) PsA'lı 220 hastanın % 43'ünde en az 1 eklem deformitesi, % 17'sinde beş veya daha fazla eklemdede deformite, radyolojik olarak hastaların % 40-57'sinde deforme edici eroziv artrit ve % 11-19'unda belirgin sakatlık saptanmıştır. PsA, hastaların çoğunda kronik ilerleyici bir seyir göstermektedir. Klinik hasar progrese olmakta, deformiteler artmakta ve günlük aktiviteler kısıtlanmaktadır. Zaman içerisinde radyolojik hasar artmaktadır.

Çeşitli faktörlerin PsA' da prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 5 veya daha fazla şiş ekleme sahip olan ve geçmişte çok sayıda tedavi gören hastalar, hastalık progresyonu açısından daha yüksek risk taşıırken, düşük ESH hızı koruyucu olarak bulunmuştur (134).

Yapılan bir çalışmada her klinik vizitte artan hasar derecesi gibi aktive inflame eklem sayısının da gelecekteki hasarın göstergesi olduğu tespit edilmiştir (135). 6 ay sonraki vizitte her aktive inflame eklem için % 4 artmış risk saptanmıştır. Benzer şekilde diğer bir çalışmada da poliartiküler hastalığın klinik ve radyolojik hasar progresyonunun bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (136). Başka bir çalışmada, daktilit gelişen parmaklarda radyolojik progresyonun arttığı gösterilmiştir (114). PsA'da bazı HLA antijenleri de hastalık progresyonu ile ilişkili görünmektedir (137). HLA-DR7 varlığında HLA-B27 pozitif, HLA-DR7 yokluğunda iken HLA-

DQW3 pozitif ve ayrıca HLA-B39 pozitif olan hastalar "ilerleyici hastalığa" yatkın iken, HLA-B22 ya da HLA-DR7 varlığında HLA-DQW3 pozitifliği ise "ilerleyici hastalık"tan koruyucudur (137).

Gladman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada remisyon 12 ay süresince aktive inflame eklem olmaması olarak tanımlanmıştır (138). Bu çalışmada 20 yıl boyunca izlenen hastaların % 17.6'sında remisyon sağlanmış ve remisyon ortalama 2.6 yıl devam etmiştir; ancak hastaların sadece % 8.7'si tam remisyona girmiş ve bu hastalarda tedavi kesilmiştir.

Yapılan bir çalışmada PsA'lı hastalar genel popülasyonla kıyaslandığında, ölüm riskinde bir artış belirlenmiştir (139). Ölüm sebepleri genel popülasyona benzemekle birlikte, en sık ölüm nedenleri kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar olmuştur. Aktif ve ciddi hastalık göstergesi olan yüksek ESH, çok sayıda tedavi almış olma ve yüksek radyolojik hasar skoru erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (140).

2.2.7 Değerlendirme ve Tedavi

Hastalık aktivitesini, progresyonunu ve tedavi yanıtını değerlendirmek için güvenilir ve uygun son durum ölçütlerinin kullanılması gerekir. Son yıllara kadar PsA'da değerlendirme ve son durum ölçütlerine fazla ilgi duyulmamıştır. Ancak tedavideki önemli gelişmelerle birlikte bu konuya odaklanılmıştır. GRAPPA (The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ve OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) PsA'da kullanılacak çeşitli son durum ölçütleri üzerine çalışmaktadır. Periferik eklem ve cilt semptomlarının ve bulgularının, fonksiyonun, yaşam kalitesinin, halsizlik ve radyografik hasarın belirlenmesi gerekir. Bu ölçütlerin çoğu PsA için geliştirilmemiştir ve RA, AS ve psöriyazisten alınmış PsA'ya uyarlanmıştır. PsA'da sulfasalazin çalışmasında PsA için özgül bir cevap kriteri geliştirilmiştir. İlk yayınlanan biyolojik ajan olan etanersept çalışmasında ise aynı yöntem kullanılmış ve ilk kez Psöriyatik Artrit yanıt kriteri (PsARC) olarak adlandırılmıştır. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2.3) Psöriyatik Artrit yanıt kriterleri görülmektedir.

Tablo 2.3: Psöriyatik Artrit yanıt kriterleri (PsARC)

Aşağıdaki 4 kriterden 2 sinde düzelme (en az biri eklem skoru olmak üzere) ile diğerlerinde kötüleşme olmaması

Kriterler:

- A. Hastanın global değerlendirmesinde (1-5 puan) bir puan düzelme
- B. Hekimin global değerlendirmesinde (1-5 puan) bir puan düzelme
- C. Hassas/ağrılı (68) eklem sayısında azalma ($\geq\%30$)
- D. Şiş eklem (66) sayısında azalma ($\geq\%30$)

American College of Rheumatology (ACR) cevap kriterleri RA takibinde kullanılan çok değerli bir yöntemdir. ACR eklem sayısı (68 hassas ve 66 şiş eklem) 78 ve 76'ya çıkarılıp psöriyazise uyarlanmıştır. Ellerin DİF, PİF ve MKF eklemleri, ayakların MTF eklemleri, karpometakarpal ve bilek eklemleri, dirsekler, omuzlar, akromiyoklavikular, sternoklavikular, kalça, diz, talotibial ve midtarsal eklemlerde hassasiyet araştırılır. Kalçalar hariç diğer eklemlerde şişlik de araştırılır. ACR cevabında hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın ağrı değerlendirmesi, hastanın global hastalık aktivite değerlendirmesi, hekimin global hastalık aktivite değerlendirmesi, fonksiyon (Health Assessment Questionnaire) ve akut faz cevabı (C reaktif protein,eritrosit sedimantasyon hızı) değerlendirilir. ACR 20/50/70 cevabı elde etmek için hassas eklem ve şiş eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin en az üçünde sırasıyla %20-50-70 düzelme olmalıdır. Çalışmalarda hem ACR, hem de PsARC kriterleri kullanılmaktadır (141,142).

Geçmişte PsA'nın RA'ya göre hafif seyrettiği şeklinde bir yanlış düşünce vardı. Ancak son 20 yılda PsA'nın önceden düşünüldüğüne göre çok daha agresif seyrettiği görülmüştür. PsA olgularının çoğu kronik ve progresiftir. Konvansiyonel hastalık modifiye edici tedavilere rağmen olguların yaklaşık %20'sinde ağır, destrüktif ve deforme edici hastalık gelişir. RA gibi fonksiyonel sakatlık gelişir ve yaşam kalitesi düşer. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımı daha agresiftir ve siklik veya intermitant tedavi yerine sürekli tedavi önerilmektedir. Etki hızlı başlamalı, sürekli olmalı ve toksisite minimal olmalıdır (143,144). Verilen tedavi hem artrit hem de cilt bulgularına etkili olmalıdır. Hastanın fonksiyon kaybını azaltmalı ve

yaşam kalitesini yükseltmelidir. Bu nedenle tedavi planı yapılırken interdisipliner bir yaklaşım çok önemlidir (145).

GRAPPA PsA'da kapsamlı ve fenotipe özgül bir tedavi yaklaşım şeması elde edebilmek için bu konuda yayınlanmış çalışmalardan elde edilen en iyi kanıtlar üzerinde çalışmaktadır (143).

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), yaygın olarak başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır. Hem periferik hem de aksiyel tutulumu olan hastalarda etkilidir. NSAİİ'lerin etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmaların sayısı oldukça azdır. NSAİİ'lerin ağrılı/şiş eklem sayısı ve ağrı skorları açısından plaseboya karşı daha üstün oldukları; ancak hastalık modifikasyonu üzerine (psöriyazis ve ESH üzerine) etkisi olmadığı gösterilmiştir (146). Yapılan birkaç çalışmada hem nonspesifik hem de spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile deri bulgularında kötüleşme gözlenirken (147), diğer kontrollü çalışmalarda bunun önemli bir sorun olmadığı gösterilmiştir (146).

Kortikosteroidler: Oligoartritli veya monoartritli hastalarda intraartiküler kortikosteroid (KS) tedavisi etkili bir çözümdür. Sistemik KS tedavisi ise tedavi kesildikten sonra püstüler psöriyazis aktive olabileceğinden, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Genellikle temel etkili tedavi başlarken köprü tedavisi amacıyla düşük-orta dozda kullanılmaktadır.

Sulfasalazin: Sulfasalazin'in (SLZ) RA ve diğer seronegatif artritlerdeki etkinliği, PsA'da da kullanımına yol açmıştır. Etkinliği ilk olarak pilot çalışmalarda ve birkaç kontrollü çalışmada gözlenmiştir (148,149). Bu çalışmalarda özellikle, poliartiküler grupta, sabah tutukluğu ve ağrılı eklem sayısında anlamlı iyileşme sağlandığı (148), klinik cevabın 4 hafta gibi kısa bir sürede görüldüğü tespit edilmiştir (149). Daha sonraki geniş ve uzun süreli çalışmalarda da sulfasalazin ile ağrılı ve şiş eklem sayısında azalma, ESH' da anlamlı düşme, hekim ve hasta değerlendirmelerinde iyileşme gözlenmiştir (150). SLZ'nin etkinliği periferik artrite sınırlı gibi görünmekte, aksiyel hastalıkta yararına ilişkin kanıt bulunmamaktadır (151). SLZ psöriyazisi kötü yönde etkilemediği gibi bazı hastalarda deri lezyonlarında iyileşme de sağlayabilmektedir (148). SLZ genellikle iyi tolere edilmektedir. Yan etki nedeniyle %10-24 hastada ilacın kesilmesi gerekebilmektedir.

Methotreksat: Methotreksat (MTX), PsA tedavisinde konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) içinde en yaygın kullanılan ilaçtır (152). Bununla birlikte etkinliğini kanıtlayan çok az randomize klinik çalışma vardır. İlk olarak 1964'de aktif deri hastalığı ve periferik artriti olan 21 hastada parenteral MTX'in eklem hassasiyeti ve şişliğini, ESH'nı ve deri bulgularını azalttığı gösterilmiştir (153). Peroral 7.5-15 mg/hafta MTX ile 12 hafta tedavi edilen 37 PsA'lı hastada, MTX'in plaseboya üstün olduğu tek ölçüm 'hekimin hastalık aktivitesini değerlendirmesi' olmuştur (154). Retrospektif bir çalışmada ise 12 yıl süreyle ortalama 11.2 mg/hafta MTX kullanan 40 hastanın 38'inde iyi artiküler cevap ve 36'sında kutanöz rezolüsyon görülmüştür; sadece 2 hasta lökopeni ve stomatit nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır (155). MTX'in eklem erozyonunu önleyip önlemediği konusunu araştıran bir çalışmada ise 24 aylık süre içinde MTX ile tedavi edilen 38 hastada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında radyolojik progresyonda iyileşme gözlenmemiştir (156). PsA'da RA'ya göre daha yüksek MTX dozlarına (15-25 mg/hafta) gereksinim bulunmaktadır. Klinik pratikte doz artımı sağlandığı takdirde iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. 17.5 mg/haftayı aşan dozlarda parenteral uygulama yönünde eğilim vardır. MTX'in avantajları ise etkisinin 8 hafta içinde başlaması, haftada 1 kez kullanımı ve folik asit desteğiyle birlikte kullanıldığında daha az yan etkinin görülmesidir. MTX kullanan hastaların olası yan etki açısından periyodik olarak hematolojik, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır. 104 PsA'lı hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, 20 yılı aşkın süre içinde artmış toksisite bildirilmemiştir (157).

Siklosporin A: Siklosporin A'nın psöriyazisi kontrol etmede etkin olduğu Ellis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (158). Psöriyatik artrit tedavisinde siklosporin A kullanımı ile ilgili yapılmış fazla randomize kontrollü klinik çalışma yoktur. İtalya'da yapılan 99 hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. 1. grupta standart tedaviye (NSAİİ ve düşük doz kortikosteroid tedavisi) 3-5 mg/kg/gün siklosporin A, 2. grupta standart tedaviye ek olarak 2 gr/gün sulfasalazin eklenmiş, 3. grupta ise tek başına standart tedavi uygulanmıştır. 6. ay sonunda siklosporin ağrı azalmasında diğer iki gruba göre anlamlı oranda fayda sağlamıştır; ancak hastaların bir çoğu, yan etkiler nedeni ile ilaca devam edememiştir (159). Siklosporin A, PsA'da hem deri hem de eklem

bulgularına etkili olmakla birlikte toksik olması ve iyi tolere edilememesi sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle siklosporin A, sulfasalazin ve metotreksat tedavisine yeterli yanıt vermeyen veya şiddetli deri lezyonları olan vakalarda kullanılmalıdır (158,159).

Azatioprin: Azatioprin, psöriyazis ve PsA tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi sonuçları ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, yapılan çalışmalar küçük hasta gruplarını içermektedir ve plasebo kontrollü değildir. 3 mg/kg/gün azatioprin ile 6 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 hastada da eklem tutulumunda anlamlı veya orta derecede düzelme, 4 hastada ise kutanöz lezyonlarda iyileşme gözlenmiştir (160); ancak hastaların beşinde lökopeni gelişmesi nedeni ile ilaç dozu azaltılmıştır. Metotreksat ve siklosporin etkisiz olduğu zaman tercih edilmelidir (160).

Leflunomide: Leflunomide, de novo pirimidin sentezini inhibe ederek, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe etmektedir. Aktive T hücreleri PsA'da deri ve eklem tutulumunda önemli rol oynadığı için, leflunomidin PsA'da kullanımı gündeme gelmiştir. Birkaç randomize kontrollü olmayan çalışma PsA'daki etkinliğini göstermiştir (161,162). Çok merkezli, 190 PsA'lı hastayı içeren, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada leflunomide alan grubun eklem değerlendirmeleri, deri lezyonları ve CRP değerlerinde önemli derecede düzelme sağlandığı gösterilmiştir (163). Bu nedenle, leflunomide PsA'lı hastalarda alternatif bir tedavi seçimidir.

PsA tedavisinde TNF- α inhibitörleri: TNF- α birçok hastalıkta inflamasyonu yöneten anahtar bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- α 'nın hem deri hem de eklem hasarında inflamatuvar değişikliklerden sorumlu olduğu, eklem ve kıkırdak hasarına neden olabilen diğer sitokin ve kemokinleri aktive ettiği bilinmektedir. Bu nedenle TNF- α düzeylerinin düşürülmesi hem deri hem de eklem belirtilerinin iyileşmesinde anlamlı fayda sağlayabilir; ayrıca eklem destrüksiyonunu da önleyebilir. Son yıllarda anti-TNF ilaçlar PsA tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve yapılan çalışmalarla yararlı oldukları gösterilmiştir.

Etanercept: Etanercept, tümü insan kaynaklı, solubl TNF reseptör proteini olup, dolaşan TNF- α 'yı bağlar ve onun hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanıp inflamasyonu başlatmasını engeller. FDA tarafından PsA'da kullanılmasına onay

verilen ilk anti- TNF ajandır. Mease ve arkadaşları tarafından yapılan, faz 2, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, PsA ve psöriyazisi olan 60 hastada etanercept ve plasebonun etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir (164). Çalışmada hastaların % 47'si almakta olduğu methotreksat, steroid (<10 mg/gün) ve NSAİİ'a devam etmiştir. Hastalara etanercept 25 mg/hafta subkutan veya plasebo 25 mg/hafta subkutan uygulanmıştır. 12 haftanın sonunda etanercept grubunda % 87, plasebo grubunda ise % 23 hastada yanıt alınmış, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ACR 20 yanıtlarına bakıldığında, etanercept grubunda % 73, plasebo grubunda ise % 13 yanıt elde edilmiştir ($p<0.0001$). Bu çalışmanın sonrasında 205 hastayı içeren faz 3 çalışması yapılmıştır. 101 hastaya etanercept, 104 hastaya ise plasebo uygulanmış; 12 hafta sonunda etanercept grubunda ACR 20 skorunda % 59, plasebo grubunda ise % 15 yanıt alınmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (165). 6 ay sonunda ACR 20 yanıtları değerlendirildiğinde, etanercept grubunda % 50, plasebo grubunda ise % 13 yanıt alınmıştır. Bu çalışmanın sonunda, aynı hasta grubu yaşam kalitesi açısından başka bir çalışma ile değerlendirilmiştir. 24 hafta sonunda, etanercept grubunda plaseboya göre yaşam kalite skorlarında anlamlı iyileşme görülmüş ve bu etki 72. haftaya kadar devam etmiştir (166). Bir diğer çalışmada ise etanerceptin radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (167). Tüm çalışmalarda ilaç güvenli bulunmuştur.

İnfliximab: İnfliximab, spesifik olarak solubl ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanıp aktivitesini nötralize eden, sabit insan ve değişken sıçan bölgelerinden oluşan, kimerik monoklonal bir antikordur. İntravenöz infüzyon şeklinde, 3-10 mg/kg dozlarında, 0, 2 ve 6. haftalarda, daha sonra da her 8 haftada 1 uygulanmaktadır. Yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 5 mg/kg/infüzyon dozunda infliximab kullanan PsA'lı hastalarda 16 hafta sonunda ACR 20 skoru % 69 iken, plasebo grubunda % 8 saptanmıştır. Ayrıca daktiliti ve enteziti olan hastalarda anlamlı iyileşme gözlenmiştir. (168). Bu çalışma, açıkça infliximabın, PsA'da hem deri hem de eklem tutulumunda etkin ve bu etkinliğinin daha önce kullandığı temel etkili ilaçlardan bağımsız olduğunu göstermiştir. PsA'da infliximab kullanımı ile ilgili yapılmış daha geniş bir faz 3 çalışmasında ise 14. haftada ACR 20 cevabının infliximab grubunda % 58, plasebo grubunda %11

olduğu, psöriyatik alan şiddet indeksi 75 (PASI 75) skorunun ise sırasıyla %65 ve %2 olduğu görölmüşür (169).

Adalimumab: Adalimumab, tamamı insan kaynaklı anti-TNF monoklonal antikordur. Subkutan olarak, 2 haftada 1 kez 40 mg dozunda uygulanmaktadır. Plasebo kontrollü geniş bir çalışmada, 6. ayda ACR 20 skorunun MTX grubunda % 50, adalimumab grubunda % 57 ve plasebo grubunda % 15 olduğu görölmüşür ($p<0.001$) (170).

Diğer Biyolojik Ajanlar: T hücre aktivasyonunda ‘ikincil sinyali’ bloke ederek T hücreleri inhibe eden bir grup ilaç geliştirilmiştir.

Alefasapt CD2 bellek T hücrelerine bağlanır ve antijen sunucu hücreler üzerindeki lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-3 (LFA-3) ile interaksiyonunu önler. İnsan füzyon proteinidir. Psöriyazis tedavisinde FDA onayı almıştır. PsA için faz II çalışma tamamlanmıştır (143).

Bunların haricinde 4 yeni biyolojik ajan çalışma aşamasındadır. Bunlardan ikisi TNF monoklonal antikor **certolizumab** ve **golimumab**, diğer ikisi ise anti-p40 IL12/IL23 monoklonal antikorları olan **ustekinumab** ve **ABT-874**’dür (171).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu 2009/100-91 sayılı onayı uyarınca Temmuz 2009 - Eylül 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ardışık 81 psöriyazis hastası çalışmaya kabul edildi.

Olguların psöriyazis tanısı dermatolojik ve histopatolojik değerlendirme ile konuldu. Önceden histopatolojik incelemesi yapılmış olan hastalar biyopsi tekrarlanmadan çalışmaya dahil edildi.

Hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışmaya kabul kriterleri:

1. Dermatoloji uzmanı tarafından psöriyazis tanısının konulmuş olması (klinik veya gerekli olgularda histopatolojik olarak).
2. Psöriyatik cilt veya tırnak tutulumunun olması.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. Anamnezde periferik artrit öyküsü.
2. CASPAR kriterlerine göre psöriyatik artrit varlığı (hekim tarafından tanı konulan).

Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara-alkol kullanım öyküsü, psöriyazis tipi, psöriyazis başlangıç tarihi, hastalık süresi, tedavi bilgileri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri kaydedildi.

Olgularda psöriyazisin şiddeti the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skoruna göre değerlendirildi. PASI, tutulan vücut yüzey alanı ile lezyonların eritem, deskuamasyon ve infiltrasyon derecesine göre psöriyazisin şiddetinin hesaplandığı bir skarlama sistemidir. Bu skarlama sisteminde vücut; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere dört bölgeye ayrılarak değerlendirilmektedir. Baş için % 10, üst ekstremiteler için % 20, gövde için % 30 ve alt ekstremiteler için % 40 olmak üzere her bir bölge için vücut yüzey alanı oranı belirlenmiştir. PASI skoru 0 ile 72 arasında değişmektedir ve sayısal değeri hastalığın şiddetiyle paralel olarak

artmaktadır (172,173). PASI skorunun hesaplanması Tablo 3.2’de şematize edilmiştir.

Tablo 3.2: PASI skorlaması

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
İnfiltrasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Deskuamasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Alan (%)	0	1–9	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100

PASI değeri hesaplanması:

$$\text{PASI} = 0.1 \times (\text{Eb} + \text{İb} + \text{Db}) \times \text{Ab} + 0.2 \times (\text{Eüe} + \text{İüe} + \text{Düe}) \times \text{Aüe} + 0.3 \times (\text{Eg} + \text{İg} + \text{Dg}) \times \text{Ag} + 0.4 \times (\text{Eae} + \text{İae} + \text{Dae}) \times \text{Aae}$$

E: Eritem

İ: İnfiltrasyon

D: Deskuamasyon

A: Alan

b: Baş

üe: Üst ekstremité

g: Gövde

ae: Alt ekstremité

Tırnak tutulumu bulunan olgular kaydedilip, The Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) sistemi ile değerlendirildi. NAPSI sayısal değeri veren, tekrarlanabilir, objektif ve oldukça basit uygulanabilir olması ile tırnak psöriyazisini değerlendirmede ve tedavinin takibinde kullanılır (174). Aşağıdaki tabloda (Tablo 3.1) NAPSI değerlendirme sistemi yer almaktadır.

Tablo 3.1: Tırnak tutulumunda NAPSİ yönergesi

Her tırnak hayali horizontal ve longitudinal çizgilerle dört kadrana bölünür. Her tırnağın her kadrana, tırnak yatak psöriyazisi ve tırnak matriks psöriyazisi için 0-4 arasında skor verilir. Tırnak yatak psöriyazisi ve tırnak matriks psöriyazisi skorlaması aşağıdaki bulguların varlığı ile oluşturulur.

1. Değerlendirme 1: Tırnak matriksi. Tırnak matriks tutulumunun değerlendirilmesi; her kadrana için tırnak matriks özelliklerinden herhangi birinin varlığı ile skorlanır (**pitting, lökonisi, lunuladaki kırmızı noktalar ve ufalanan tırnak**): 0, hiçbir kadranda tutulum olmaması; 1, tutulum bir kadranda mevcut; 2, tutulum iki kadranda mevcut; 3, tutulum üç kadranda mevcut; 4, tüm kadrarlarda tutulum mevcut.
2. Değerlendirme 2: Tırnak yatağı. Tırnak yatak psöriyazisinin değerlendirilmesi, her kadrana için tırnak yatağı özelliklerinden herhangi birinin varlığı ile skorlanır (**onikoliz, splinter hemoraji, subungal hiperkeratozis ve “yağ damlası” (salmon patch dyschroma)**): 0, hiçbir kadranda tutulum olmaması; 1, tutulum bir kadranda mevcut; 2, tutulum iki kadranda mevcut; 3, tutulum üç kadranda mevcut; 4, tüm kadrarlarda tutulum mevcut.
3. Her tırnak için matriks ve yatak skorları elde edilip toplanır. Her bir tırnak için skor 8 üzerinden belirlenir.
4. Her tırnak skoru toplanarak NAPSİ skoru elde edilir. Toplam skor eller için (0-80) veya ayak tırnakları da eklenerek (0-160) arasında elde edilir.

Eğer gerek görülürse her tırnağın her kadrana için 8 bulguda taranabilir ve her tırnak için skor 32 üzerinden değerlendirilebilir.

Hastaların lokomotor sistem muayenesinde periferik eklemler, servikal – torakal – lomber omurga, periartiküler yapılar, entezis bölgeleri değerlendirildi. Her hastanın göğüs ekspansiyon değeri kaydedildi. Palpasyon sırasında hassasiyet aranan noktalara başparmakla tırnak yatağı beyazlaşacak şiddette (4 kg/cm²) basınç uygulandı.

Periferik eklem muayenesinde; hasasiyet, şişlik, sinoviyal kalınlaşma, efüzyon, eklem hareket açıklığı (EHA), subluksasyon ve dislokasyon ve deformite varlığı araştırıldı.

Omurga muayenesinde; deformite, hassasiyet, hareket kısıtlılığı, servikal ve lomber bölgede kord veya kök basısı değerlendirildi. Ayrıca hastaların lomber shober ölçümleri yapıldı. Sakroiliak eklemler sakroiliak kompresyon testi ile değerlendirildi (gerekli olgularda diğer testlerde uygulandı).

Entezis bölgelerinin değerlendirilmesinde 2 ayrı indeks kullanıldı. Bunlar Maastricht Ankylosing Spondylitis Entheses Score (MASES) ve Leeds Enthesitis Index'dir. Bu değerlendirme yöntemlerinde yer alan entezis bölgelerine ek olarak tüm hastalarda plantar fasya insersiyosu, patellar tendon insersiyosu ve tüm vertebraların spinöz süreçleri palpe edildi.

MASES skorlamasında 1. kostakondral eklemler, 7. kostakondral eklemler, posterior superior iliak spine (sağ ve sol), anterior superior iliak spine (sağ ve sol), iliak krest (sağ ve sol), 5. lomber spinöz süreç ve proksimal Aşıl tendon insersiyoları olmak üzere toplam 13 alan değerlendirilmektedir. Toplam skor 13 üzerinden değerlendirilir (175). Leeds Enthesitis Index'inde humerusun lateral epikondilleri, medial femoral kondiller ve Aşıl tendon insersiyoları olmak üzere toplam 6 alan değerlendirilir (176).

Çalışmaya katılan hastaların lomber vertebra AP-lateral grafileri, her 2 ayak lateral grafileri ve sakroiliak eklem spot grafileri rutin çekildi. Hastaların klinik bulgularına göre hassasiyet saptanması durumunda ilgili bölge direk radyografi yöntemiyle değerlendirildi.

Çalışma için yerel etik kurulundan araştırmaya alınan hastalara araştırmanın amacı, uygulanacak tedaviler, olası yan etkiler ve karşılanabilecek problemler hakkında yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılarak "Bilgilendirilmiş Onam Formu"nu imzalamaları istendi. Çalışma süresince hiçbir hastada komplikasyon gözlenmedi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0" paket programı kullanıldı. Hastaların klinik özellikleri dokümanite edildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama

$\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler t testi, kategorik değişkenler ki kare (chi square) testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinden takipli, cilt ve tırnak bulguları olan 81 hasta dahil edildi. CASPAR kriterlerine göre psöriyatik artrit tanısı alan hastalar çalışma dışarısında bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 34'ü erkek (%42), 47'si kadındı (%58).

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik verileri (boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)), özgeçmiş ve soygeçmiş (birinci derece akrabada psöriyazis öyküsü) bilgileri sorgulandı. Ayrıca psöriyazis başlangıç yaşı ve süresi kaydedildi. Aşağıdaki tablo 4.1'de tüm bu veriler standart sapma ve yüzde değerleriyle şematize edilmiştir.

Genel Bilgiler:

Tablo 4.1: Hastaların genel özellikleri (n=81)

Özellik	Çalışma Grubu
Yaş	43,44±14,73
Cinsiyet (K/E)	47 (%58) / 34 (%42)
Kilo	75,07±13,67
Boy	1,64±0,08
VKİ (Vücut Kitle İndeksi)	27,75±5,39
Soygeçmiş ((+)aile öyküsü)	32 (%39,5)
Hastalık başlangıç yaşı	33,82±15,18
Hastalık süresi	9,54±9,22

Cilt ve tırnak bulguları:

Hastalarımız psöriyatik cilt lezyonları açısından değerlendirildiğinde 81 hastanın tamamında lezyon mevcuttu. Plak tipi psöriyazis 78 hastada tespit edildi. Diğer psöriyazis tipleri daha az sıklıkla tespit edildi ve oranları tablo 4.2'de gösterilmiştir. 34 hastada tırnak tutulumu tespit edildi. Pitting 29 hastada, hiperkeratoz ise 19 hastada saptandı. Bazı olgularda hem pitting, hem hiperkeratoz

ile diğer bulgular birlikte görüldü. Diğer tırnak bulguları daha düşük oranlarda tespit edildi ve tüm bulgular tablo 4.2’de gösterilmektedir.

Tablo. 4.2: Psöriyazis hastalarındaki cilt ve tırnak bulgularının dağılımı

Cilt lezyonları	Frekansı (n=81)	Yüzdesi (%)
Plak	78	96,3
Guttat	1	1,2
Eritrodermik	0	0
Püstüler	2	2,5
Tırnak lezyonları	Frekansı (n=81)	Yüzdesi (%)
Tırnak matriksi		
Pitting	29	35,8
Lökonişi	1	1,2
Lunuladaki kırmızı noktalar	0	0
Ufalanmış tırnak	0	0
Tırnak yatağı		
Onikoliz	2	2,4
Splinter hemoraji	0	0
Hiperkeratoz	19	23,4
“Yağ damlası” görünümü	0	0

Hastaların cilt tutulum şiddeti PASI ve tırnak tutulum şiddeti ise NAPSİ ile belirlendi. Hastaların PASI skorları 0,30 – 20,00 arasında, ortalama $5,30 \pm 3,50$ olarak tespit edildi. Hastaların NAPSİ skorları ise 0 – 40 arasında, ortalama $5,24 \pm 8,71$ olarak tespit edildi. NAPSİ skorlamasında hastaların hem el, hem de ayak tırnakları 0 – 160 puan skalasına göre değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 81 hastanın 14’ünde (%17,3) pitting, 4’ünde (%4,9) hiperkeratoz, 1 (%1,2) hastada lökonişi, 13’ünde (%16) hem pitting hem hiperkeratoz ve 2’sinde (%2,5) pitting, hiperkeratoz ve onikoliz mevcuttu.

Lokomotor sistem bulguları:

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında lomber schober ve göğüs ekspansiyon ölçümleri yapılarak kaydedildi. Sadece bir hastada, önceden lomber spondilolistezis sebebiyle opere edildiği için lomber schober ölçümü yapılamadı. Hastaların lomber schober ölçümleri 3,00 – 5,50 cm arasında, ortalama $4,74 \pm 0,40$ cm olarak tespit edildi. Hastaların göğüs ekspansiyon ölçümleri 2,50 – 6,50 cm arasında, ortalama $4,10 \pm 0,86$ cm olarak tespit edildi.

Tüm hastaların lokomotor sistem muayeneleri yapıldı. Periferik eklemler, aksiyel omurga, sakroiliak eklemler, periartiküler yapılar ve entezis bölgeleri muayene sırasında değerlendirildi.

Sakroiliak (Sİ) eklem muayenesinde 78 hastada klinik bulgu saptanmadı, 2 hastada sağ sakroiliak eklem hassasiyeti ve 1 hastada her iki sakroiliak eklemden hassasiyet tespit edildi. Sakroiliak eklemden hassasiyeti olan hastalar yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından hassasiyeti bulunmayanlarla karşılaştırıldı. Veriler tablo 4.3'te veriler şematize edilmiştir. Hassasiyet tespit edilen üç olgunun radyografik değerlendirilmesinde radyografik sakroiliitis görüntüsü gözlemlenmediği için ileri tetkik istenmedi.

Tablo. 4.3: Sİ eklem hassasiyeti olan olguların diğer olgularla karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=81)	Sİ eklem hassasiyeti (+) (n=3)	Sİ eklem hassasiyeti (-) (n=78)
Yaş	43,44±14,73	56,66±6,50	42,93±14,74
Hastalık başlangıç yaşı	33,82±15,18	52,00±4,35	33,12±15,01
Hastalık süresi	9,54±9,22	4,66±3,21	9,73±9,34

Hastaların entezis noktalarının değerlendirilmesinde MASES ve Leeds entezitis indeksleri kullanıldı. MASES indeksine göre 70 (%86,4) hasta 0 puan, 2 (%2,5) hasta 1 puan, 5 (%6,2) hasta 2 puan, 2 (%2,5) hasta 4 puan, 1 (%1,2) hasta 6 puan ve 1 (%1,2) hasta 7 puan aldı. Leeds entezitis indeksine göre 70 (%86,4) hasta 0 puan, 5 (%6,2) hasta 1 puan, 4 (%4,9) hasta 2 puan, 2 (%2,5) hasta 4 puan aldı. Tablo 4.4’de veriler şematize edilmiştir.

Tablo. 4.4: MASES ve Leeds entezitis indeklerine göre olgu dağılımı

MASES indeksi		Leeds entezitis indeksi	
Skor	Hasta Sayısı	Skor	Hasta Sayısı
0 puan	70 (%86,4)	0 puan	70 (%86,4)
1 puan	2 (%2,5)	1 puan	5 (% 6,2)
2 puan	5 (%6,2)	2 puan	4 (%4,9)
3 puan	--	3 puan	2 (%2,5)
4 puan	2 (%2,5)	4 puan	--
5 puan	--	5 puan	--
6 puan	1 (%1,2)	6 puan	--
7 puan	1 (%1,2)		
8 puan	--		
9 puan	--		
10 puan	--		
11 puan	--		
12 puan	--		
13 puan	--		

MASES indeksine göre klinik olarak toplamda 11 (%13,6) hastada entezis noktalarında hassasiyet tespit edildi. Hassasiyet tespit edilen bölgelerin dağılımı ise; 1.kostakondral eklem hassasiyeti sol 1/ sağ 1, 7.kostakondral eklem hassasiyeti sol 1 / sağ 1, posterior süperior iliak spine hassasiyeti sol 3/ sağ 3, anterior süperior iliak spine hassasiyeti sol 3/ sağ 3, iliak krest hassasiyeti sol 3/ sağ 3, 5.lumbar spinöz proçes hassasiyeti 1 ve Aşıl tendon insersiyon hassasiyeti sol 5/sağ 5 idi (Tablo 4.5). Leeds entezitis indeksinde de palpasyonda 11 (%13,6) hastada entezis noktalarında

hassasiyet tespit edildi. Hassasiyet tespit edilen bölgelerin dağılımı ise; lateral epikondil hassasiyeti sol 4/ sağ 5, medial femoral kondil hassasiyeti sol 1/ sağ 1, Aşıl tendon insersiyosu hassasiyeti sol 5/ sağ 5 idi (Tablo 4.5).

MASES ve Leeds indekslerine ek olarak entesopati açısından önemli olan plantar fasya insersiyoları, patellar tendon insersiyoları, torakolomber vertebra spinöz proçes ve medial epikondil bölgeleri de palpe edildi. Klinik bulgu halinde entezis hassasiyetleri şu şekilde tespit edildi; plantar fasya insersiyosu hassasiyeti sol 9/ sağ 8, patellar tendon insersiyosu hassasiyeti sol 3/ sağ 4, torakolomber spinöz proçes hassasiyeti 2 ve medial epikondil hassasiyeti sol 1/ sağ 1 idi (Tablo 4.5).

Sonuçta palpasyonla 22 hastada, 72 noktada entezis hassasiyeti saptandı. Tablo 4.5’de hassas nokta dağılımları ve yüzdeleri şematize edilmiştir.

Tablo 4.5: Psöriyazis hastalarındaki hassas entezis bölge dağılımı

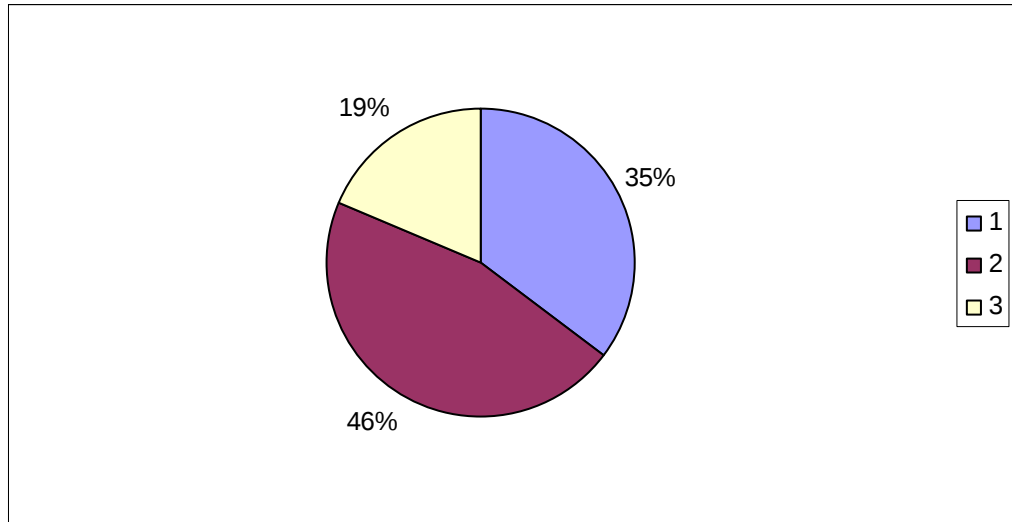
Bölge	Hassas entezis nokta sayısı (n=72)
1.kostakondral eklem sol/ sağ (MASES)*	1 (% 1,38)/ 1 (% 1,38)
7.kostakondral eklem sol/sağ (MASES)*	1 (% 1,38)/ 1 (% 1,38)
Posterior süperior iliak spine sol/ sağ (MASES)*	3 (% 4,16)/ 3 (% 4,16)
Anterior süperior iliak spine sol/ sağ (MASES)*	3 (% 4,16)/ 3 (% 4,16)
İliak krest sol/ sağ (MASES)*	3 (% 4,16)/ 3 (% 4,16)
5.lumbar spinöz proçes (MASES)*	1 (% 1,38)
Aşıl tendon insersiyosu sol/sağ (MASES-Leeds)*	5 (% 6,94)/ 5 (% 6,94)
Lateral epikondil sol/ sağ (Leeds)*	4 (% 5,55)/ 5 (% 6,94)
Medial femoral kondil sol/ sağ (Leeds)*	1 (% 1,38)/ 1 (% 1,38)
Plantar fasya insersiyosu sol/ sağ	9 (% 12,5)/ 8 (% 11,11)
Patellar tendon insersiyosu sol/sağ	3 (% 4,16)/ 4 (% 5,55)
Torakolomber vertebra spinöz proçes	2 (% 2,77)
Medial epikondil sol/ sağ	1 (% 1,38)/ 1 (% 1,38)

(*)MASES ve Leeds Entezitis indekslerinde taranan noktalar belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların çekilen radyografilerinde toplamda 41 (%51,85) hastada entesopati ile uyumlu görüntü elde edildi. Palpasyonda entezis hassasiyeti bulunan 22 olgunun 21’nin radyografisinde entesopati ile uyumlu görüntü gözlemlendi.

Radyografik olarak entesopati tespit edilen nokta sayısı 102 idi. Dağılımları ve yüzdeleri aşağıdaki şekildedir; Aşil tendon insersiyosu sol 16 (% 15,68)/ sağ 20 (% 19,60), plantar fasya insersiyosu sol 24 (% 23,52)/ sağ 23 (% 22,54), lomber vertebra 8 (% 7,84), anterior süperior iliak spine sol 1 (% 0,98)/ sağ 0, posterior süperior iliak spine sol 0/ sağ 1 (% 0,98), iliak krest sol 1 (% 0,98)/ sağ 2 (% 1,96), medial epikondil sol 0/ sağ 1 (% 0,98), lateral epikondil sol 0/ sağ 0, diz ekleminde 2 yönlü grafilerde femoral medial kondil sol 1 (% 0,98)/ sağ 1 (% 0,98) – patellar tendon insersiyosu sol 1 (% 0,98)/ sağ 2 (% 1,96) idi.

Şekil 4.1’de radyografik entesopati olguları aşil tendon insersiyosu (1), plantar fasya insersiyosu (2) ve diğerleri (3) olarak yüzdesel değerleri ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Bölgeler göre radyografik entesopati dağılımı

Palpasyonla hassasiyet tespit edilmiş 22 olgunun hassas 72 noktası ve radyografi ile entesopati tespit edilen 41 olgunun 102 entesopati noktasının sayısal dağılımı tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo. 4.6: Klinik ve radyografik entesopati tespit edilen hastaların sayısal dağılımı

Radyografik Entesopati		Klinik Entesopati	
Hasta Sayısı (n=81)	Entesopati tespit edilen nokta sayısı	Hasta sayısı (n=81)	Hassas nokta sayısı
1 (% 1,23)	5	1 (% 1,23)	7
5 (% 6,17)	4	1 (% 1,23)	6
12 (% 14,81)	3	8 (% 9,87)	4
18 (% 22,22)	2	6 (% 7,40)	3
5 (% 6,17)	1	3 (% 3,70)	2
40 (% 49,38)	0	3 (% 3,70)	1
		59 (% 72,83)	0

Tırnak tutulumu ile ilgili bulgular:

Bu bulgular doğrultusunda 81 hastadan oluşan çalışma grubu tırnak tutulumu olan hastalar ve tırnak tutulumu olmayan hastalar şeklinde ikiye ayrıldı. Birinci grup tırnak psöriyazisi bulunan 34 (% 41,97) hastadan, ikinci grup ise tırnak psöriyazisi bulunmayan 47 (% 58,03) hastadan oluşmaktaydı. Her iki grup yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PASI skoru, lomber schober ölçümü ve göğüs ekspansiyon ölçümleri açısından kıyaslandı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistikleri tablo 4.7’te verilmektedir.

Tablo 4.7: Tırnak psöriyazisi olan ve olmayan grupların verilerinin kıyaslanması

	Tüm hastalar (n=81)	Tırnak tutulumu olanlar (n=34)	Tırnak tutulumu olmayanlar (n=47)	Farklılık istatistiği	p
Yaş (yıl olarak)	43,44±14,73	46,88±14,35	40,95±14,65	t = 1,81	> 0,05
Vücut Kitle İndeksi	27,75±5,39	28,56±5,98	27,16±4,89	t = 1,16	> 0,05
Hastalık başlangıç yaşı	33,82±15,18	34,08±16,16	33,63±14,60	t = 0,13	> 0,05
Hastalık süresi	9,54±9,22	12,61±10,33	7,31±7,71	t = 2,64	= 0,01
PASI	5,30±3,50	6,24±3,81	4,62±3,12	t = 2,10	< 0,05
Lomber schober	4,74±0,40	4,64±0,43	4,81±0,37	t = -1,90	> 0,05
Göğüs ekspansiyon ölçümü	4,10±0,86	4,03±0,85	4,14±0,88	t = -0,55	= 0,58

Entesopati ile ilgili bulgular:

Çalışma grubu klinik ve radyolojik olarak entesopatisi var olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grup entesopatisi olan 42 (% 51,85) hastadan, ikinci grup ise entesopati tespit edilemeyen 39 (% 48,15) hastadan oluştu. Radyografik olarak tespit edilen 41 entesopati hastasının içerisinde klinik olarak entesopatisi tespit edilen tüm hastalar mevcuttu. Sadece 1 hastada klinik olarak entesopati tespit edilmesine rağmen radyografide tespit edilemedi. Klinik ve radyografik entesopati tespit edilmiş ve edilmemiş hasta grupları ile tırnak psöriyazisi tespit edilmiş ve edilmemiş gruplar karşılaştırıldığında, tırnak tutulumu ile entesopati varlığı arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. Aşağıdaki tablo 4.8’de bulgular şematize edilmiştir.

Tablo 4.8: Entesopati ve tırnak psöriyazisi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Tırnak Psöriyazis (+)	Tırnak Psöriyazis (-)	Toplam
Entesopati (+)	26	16	42
Entesopati (-)	8	31	39
Toplam	34	47	81

p değeri <0,001 tespit edilmiştir.

Klinik olarak entesopati varlığının tespiti için MASES indeksi ve Leeds entezitis indeksleri kullanılmıştı ve her iki indeksle de 11'er hastada klinik olarak entezis bölgelerinde hassasiyet tespit edildi (Tablo 4.9- Tablo 4.10).

Tablo 4.9: MASES indeksine göre palpasyonda entesopati saptanan olgular ile diğer olguların verilerinin değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n=81)	MASES (+) (n=11)	MASES (-) (n=70)	Farklılık istatistiği	<i>p</i>
Yaş (yıl olarak)	43,44±14,73	50,81±8,73	42,28±15,18	t = 1,81	> 0,05
Vücut Kitle İndeksi	27,75±5,39	30,66±5,34	27,29±5,28	t = 1,96	= 0,05
Hastalık başlangıç yaşı	33,82±15,18	40,27±12,90	32,81±15,34	t = 1,52	> 0,05
Hastalık süresi	9,54±9,22	10,54±9,16	9,38±9,29	t = 0,38	> 0,05
PASI	5,30±3,50	4,97±2,35	5,35±3,65	t = -0,33	> 0,05
NAPSI	5,24±8,71	5,90±6,51	5,14±9,04	t = 0,26	> 0,05
Lomber schober ölçümü	4,74±0,40	4,85±0,24	4,73±0,42	t = 0,84	> 0,05
Göğüs ekspansiyon ölçümü	4,10±0,86	3,77±0,56	4,15±0,90	t = -1,35	> 0,05

Tablo 4.10: Leeds entezitis indeksine göre palpasyonda entesopati saptanan olgular ile diğer olguların verilerinin değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n=81)	Leeds (+) (n=11)	Leeds (-) (n=70)	Farklılık istatistiği	p
Yaş (yıl olarak)	43,44±14,73	52,72±9,85	41,98±14,89	t = 2,30	< 0,05
Vücut Kitle İndeksi	27,75±5,39	31,02±5,14	27,23±5,27	t = 2,22	< 0,05
Hastalık başlangıç yaşı	33,82±15,18	38,09±13,11	33,15±15,45	t = 1,00	> 0,05
Hastalık süresi	9,54±9,22	14,63±11,80	8,74±8,58	t = 2,00	< 0,05
PASI	5,30±3,50	5,46±3,13	5,27±3,57	t = 0,16	> 0,05
NAPSI	5,24±8,71	6,27±6,75	5,08±9,01	t = 0,41	> 0,05
Lomber schober ölçümü	4,74±0,40	4,80±0,34	4,74±0,41	t = 0,43	> 0,05
Göğüs ekspansiyon ölçümü	4,10±0,86	3,86±0,67	4,13±0,89	t = -0,97	> 0,05

Plantar fasya insersiyoları, patellar tendon insersiyoları, torakolomber vertebra spinöz proçes ve medial epikondil entezis noktalarında eklenmesiyle oluşturulan klinik ve radyografik entesopati tespit edilmiş ve edilmemiş gruplar arasında yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PASI skoru, NAPSI skoru, lomber schober ve göğüs ekspansiyon ölçümleri karşılaştırıldı. İki grup arasında NAPSI ve PASI skoru haricindeki verilerin tamamında istatistiksel anlamlılık taşıyan fark tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Entesopatisi olan ve olmayan hastaların verilerinin değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n=81)	Entesopati (+) hastalar (n=42)	Entesopati (-) hastalar (n=39)	Farklılık istatistiği	<i>p</i>
Yaş (yıl olarak)	43,44±14,73	51,85±10,97	34,38±12,83	t = 6,59	< 0,001
Vücut Kitle İndeksi	27,75±5,39	30,15±4,99	25,16±4,58	t = 4,66	< 0,001
Hastalık başlangıç yaşı	33,82±15,18	39,61±14,28	27,58±13,71	t = 3,86	< 0,001
Hastalık süresi	9,54±9,22	12,14±11,24	6,74±5,24	t = 2,73	< 0,01
PASI	5,30±3,50	5,95±3,78	4,60±3,05	t = 1,75	> 0,05
NAPSI	5,24±8,71	5,11±3,89	6,00±4,14	t = -0,55	> 0,05
Lomber schober ölçümü	4,74±0,40	4,62±0,45	4,87±0,31	t = -2,76	< 0,01
Göğüs ekspansiyon ölçümü	4,10±0,86	3,90±0,85	4,31±0,84	t = -2,21	< 0,05

5. TARTIŞMA

Psöriyazis, komşuluğundaki sağlam deri dokusundan keskin sınırla ayrılmış, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, sedef rengi skuamlarla kaplı, eritemli plak ve papüllerle karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır (1-3). Psöriyatik artrit (PsA) psöriyazis hastalığı ile birlikteliği olan inflamatuvar bir artritir. Başlangıçta romatoid artrit (RA) farklı bir tipi olarak kabul edilmiş, ancak sonradan PsA'lı hastaların çoğunluğunda romatoid faktör (RF) negatif olduğu için ayrı tutulmuştur. PsA'nın çoğunluğu iyi seyirli olup, prognozu RA'dan daha iyidir. Olguların bir kısmında ise ağır, progresif ve bazen mutilan artrit formunda seyreder (42). Taylor WJ ve arkadaşlarının girişimiyle The Classification of Psoriatic Arthritis group (CASPAR) adı altında en son ve en kapsamlı tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu grup 30 uluslararası merkezin katılımıyla meydana gelmekte ve klasifikasyon kriterlerini takip ettikleri toplam 588 PsA olgusu ve 536 diğer inflamatuvar artrit olgusundan yola çıkarak oluşturmuşlardır (47). CASPAR grubunun tanı kriterlerine göre, klinikte önceden psöriyatik artrit tanısı konulmamış olan, anamnezde artrit öyküsü vermeyen, cilt ve tırnak tutulumu bulunan 81 psöriyazis olgusunu çalışmamıza dahil ettik.

Hastaların tırnak tutulumlarını NAPSİ, cilt tutulumlarını PASİ, entezis bölgelerini MASES ve Leeds entezitis indeksine göre değerlendirdik. Hastaların tümünün demografik verilerini kaydettik. Lomber vertebra AP-lateral grafiğini, her 2 ayak lateral grafiğini ve sakroiliak eklem spot grafiğini rutin olarak çektik. Amacımız erken evre psöriyazis olgularındaki lokomotor sistem bulgularını tespit ederek, psöriyazis hastalarında tanıyla birlikte multidisipliner bir takibin dermatoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon ve romatoloji klinikleri tarafından yapılması gerekliliğini ortaya koyabilmektir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz psöriyazis hastalarının ortalama yaşları $43,44 \pm 14,73$ 'tü. Ortalama deri hastalığı süresi $9,54 \pm 9,22$ 'idi. Olguların 47'si (%58) kadın, 34'ü (%42) erkekti. Çalışmamızdaki olguların 78'inde plak tipi psöriyazis (%96,3), 1'inde guttat tipi psöriyazis (%1,2), 2 olguda ise lokalize püstüler tip psöriyazis (%2,5) tespit edildi. Sonuçlar Griffiths JM ve arkadaşlarının 2007'de yayınlamış olduğu fenotiplerine göre psöriyazis olgularının değerlendirildiği

çalışmayla benzerlik göstermektedir. Çalışmaları %80-90 arasında değişen plak tip psöriyazis, %2 civarında guttat tip psöriyazis olgusunu içermektedir (177). Bizim olgularımızda plak tip psöriyazise biraz daha fazla rastlandı. Olgularımızın 34'ünde (% 41,97) tırnak tutulumu mevcuttu. Tutulum şekline bakıldığında ağırlıklı olarak pitting, subungual hiperkeratoz, daha azında ise onikoliz ve lökonşi tespit edildi. 2008 yılında American Academy of Dermatology'nin psöriyazis ve psöriyatik artrit ile ilgili olarak yayınlamış olduğu yönergede tırnak tutulumunun psöriyazisin tüm alt gruplarında rastlanabildiği belirtilmiştir. Psöriyazis olgularının yaklaşık %50 sinde el ve %35'inde ise ayak tırnaklarında tutulum bulunduğu bildirilmiştir. Bu yönergede pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve yağ damlası görünümünün daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir. Bununla birlikte psöriyatik artrit olgularında tırnak tutulum oranının %90'lara kadar çıktığı ifade edilmiştir (178). Bulgular çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle uyum halindedir.

Olgularımızın ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değeri $27,75 \pm 5,39$ 'du. Bu ortalama değer VKİ'sine göre fazla kilolu sınıfına girmektedir. Amerika ve Avrupa da yayınlanmış çok sayıda geniş katımlı epidemiyolojik araştırmalarda psöriyazis ile yüksek VKİ değerlerinin birliktelik gösterdiği vurgulanmıştır. Utah Psöriyazis Girişim grubunun yayınladığı bir çalışmada, Utah bölgesinde yaş, cinsiyet ve ırk açısından farklılığı olmayan psöriyazisli ve psöriyazis tanısı konulmamış olan 2 grup oluşturulmuştur. Bu iki grup VKİ değerleri açısından kıyaslandığında Utah toplumundaki psöriyazis grubunun VKİ değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (179). Başka bir çalışmada The Nurse Health Study II grubunun 14 yıllık takipleri sonucunda 78626 kadından elde ettiği verilerde, obezitenin ve kilo alımının kadınlardaki psöriyazis gelişiminde güçlü bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, obezite değerlendirmesi için birçok ölçüm yapılmıştır. Bunlar VKİ, bel ve kalça çevre ölçümü, bel ve kalça ölçümlerinin oranlanması ve 18 yaşından itibaren kilo alımıyla birlikte oluşan yağ oranı değişimleridir. Bu veriler ışığında, kadınlarda psöriyazis gelişiminde obezite ve yüksek VKİ değerinin önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Yine aynı çalışmada VKİ skorunun 21'in altında olanlarda ise psöriyazis riskinin düşük olduğu tespit edilmiştir (180). Bundan başka, Amerika'da biyolojik ajan uygulanan psöriyazis hastalarıyla yapılan geniş kapsamlı klinik çalışmalarda, olguların ortalama

kilolarının 90 ile 95 kilogram aralığında olduğu bildirilmiştir (181-184). Amerikan toplumunun ortalama vücut ağırlığı, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) kaynaklarında (1960-2002) 86 kilogram olarak tespit edilmiştir (185). Başka bir çalışma ise psöriyazis ile yüksek VKİ değeri birlikteliğinin, psöriyazis hastalarında artmış sıklıkta görülen kardiyovasküler hastalıklar için predispozan bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (186).

Fernandez-Sueiro JL ve arkadaşlarının İspanya'nın La Coruna bölgesinde 100 PsA olgusuyla yaptıkları bir çalışmada, ankilozan spondilit tanısıyla takip edilen hastaların spinal mobilitesini değerlendirmek için kullanılan testlerin aksiyal tutulumlu PsA hastaların değerlendirilmesinde kullanılıp, kullanılamayacağı araştırılmıştır. Olgular aksiyal veya periferik tutulumlu PsA hastaları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta duvar oksiput mesafesi, göğüs ekspansiyon değerleri, modifiye schober testi, lomber lateral fleksiyon, intermalleolar mesafe ölçümü ve servikal rotasyonlar değerlendirilip, kaydedilmiştir. Tüm ölçümlerde iki grup arasında istatistiksel anlamlılık taşıyan değişiklikler tespit edilmiştir. Buradan yola çıkılarak aksiyal PsA olgularının takibinde modifiye schober testi, lomber lateral fleksiyon ve servikal rotasyon ölçümlerinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Tam bir konsensüs sağlanması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (187). Bizim çalışmamızda da 81 psöriyazis hastası entesopati tespit edilen ve edilmeyen iki gruba ayrıldı. Klinik ve radyografik olarak 42 hastada entesopati tespit edildi. İki grubun lomber schober ve göğüs ekspansiyon değerleri kıyaslandığında, entesopati tespit edilen grubun değerlerinin her iki ölçümde de daha düşük olduğu ve istatistiksel anlamlılık taşıdığı görüldü. Bu bulgular ışığında biz psöriyatik artrit gelişmemiş olan psöriyazis olgularının bir kısmında entesopatik sürecin başlamış olduğunu düşündük. Spinal mobilite ve artropatiyle ilgili olan bu sürecin (ligaman, tendon ve kapsül inflamasyonu), olguların yaklaşık yarısında psöriyazisin erken evrelerinden itibaren başladığını öne sürebiliriz. PsA'da subklinik omurga inflamasyonu sanılandan daha sık görülür olabilir.

Seronegatif spondiloartropati patogeneğinde en önemli soru işaretlerinden birisi inflamasyonun hedef aldığı anatomik oluşumdur. Alt gruplarda değişen ağırlıklarda olmakla birlikte, hem sinovyum, hem de entezis bölgeleri hedef alınan dokulardır. Bu ayrım hastalıkların fenotipik özelliklerine katkıda bulunmaktadır. Biz

ise çalışmamızda, daha önce detaylarıyla anlattığımız hedef yapı olan entezis (115) aracılığıyla hastalığın seyri ile ilgili ipuçlarını bulmaya çalıştık. Fibröz ve fibrokartilajinöz olmak üzere iki tip entezis olduğunu ve klinik bulgulara ön plana çıkan tipin fibrokartilajinöz tip olduğunu belirtmiştik. Aşıl tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerlerinin klinikte sık gözlenen entesopati noktalarından olduğunu önceden bahsetmiştik. Hassas olan entezis bölgeleri için MASES (175) ve Leeds entezitis (176) indekslerini kullandık. Her iki indeksle de 11 hastada entezit tespit ettik. Bu indekslerde yer almayan plantar fasya insersiyosu başta olmak üzere, eklediğimiz diğer entezis bölgelerinde de hassasiyeti olan 11 hasta daha tespit ettik. Toplamda 22 hastada klinik olarak entesopati saptanmış oldu. Radyografik incelemede ise 41 hastada entesopati bulgularına rastladık. En sık entesopati ile karşılaştığımız noktaları plantar fasya insersiyosu, Aşıl tendon insersiyosu, lateral epikondil ve patellar tendon insersiyoları olarak sıralayabiliriz. MASES indeksi entezitis mevcudiyeti olan ankilozan spondilit hastalarının tedavi başarısının takibi için oluşturulmuş bir indekstir. Leeds entezitis indeksinde psöriyatik artrit hastalarına uyarlanmıştır. Son yıllarda yayınlanan tüm çalışmalar daha erken evrede psöriyatik artrit tanısının konulabilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Psöriyazis hastalarına uygulanabilecek, klinikte entesopatik değişiklikleri daha iyi belirleyebilecek, daha kapsamlı bir indeks oluşturulması gerekmektedir. Çevresel ve genetik faktörler nedeniyle entesopatik tutulum lokalizasyonları farklılık gösterebilir.

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar incelendiğinde, subklinik enteseal tutulumu yönelik çalışmaların ön plana çıktığı görülmektedir. Gisoni ve arkadaşları 30 psöriyazis hastası ile 30 kontrol olgusunu karşılaştırmıştır. Seçilen psöriyazis hastalarının ortak özelliği klinik olarak artrit ve entesopatik şikayetlerinin bulunmamasıydı. Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) (188) kullanılarak, hastaların entezis bölgelerinden elde edilen veriler skorlanmıştır. Lokomotor sistem tutulumu klinik olarak tespit edilmemiş olan psöriyazis hastalarının entezis bölgelerinde istatistiksel anlamlılık arz eden anormallikler tespit edilmiştir (189). Araştırmamızın dizaynı bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Biz ise çalışmamızda ultrason yerine fizik muayene ve direk grafi yöntemlerinden yararlanarak, klinik şikayet nedeniyle başvurmuş olan psöriyazis olgularının

yaklaşık yarısında istatistiksel anlamlılığa sahip biçimde silik entesopatik tutulum varlığını tespit ettik.

Özçakar ve arkadaşlarının psöriyazis hastalarındaki Aşil tendonunun ultrasonik olarak değerlendirildiği bir başka çalışmaya 30 psöriyazis hastası ve 20 kontrol dahil edilmiştir. Ölçümler sonunda psöriyazis hastalarının Aşil tendon kalınlığı $4,44 \pm 0,64$ mm, kontrol grubunda tendon kalınlığı ise $4,09 \pm 0,26$ mm olarak ölçülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada psöriyazisli olgular entezitisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve Aşil tendon kalınlıkları sırasıyla $4,69 \pm 0,73$ mm ve $4,15 \pm 0,36$ mm olarak tespit edilmiştir (190). Tüm sonuçlar istatistiksel anlamlılığa sahiptir.

Weckbach ve arkadaşlarının psöriyatik artritli hastalar ile yaptığı tüm vücut MRI çalışmasında yaygın muskuloskeletal ağrısı olan 30 psöriyatik artrit olgusu incelenmiştir. Hastalarda entezitis, sinovitis, bursitis, kemik iliği ödemi, yumuşak doku ödemi gibi birçok patoloji araştırılmıştır. Hastaların 26'sında anlamlı bulgular elde edilmiştir. Sinovitis ve entezitis açısından klinik muayeneye üstünlük elde edilmiştir. Fakat el ve ayak değerlendirmesinde MRI klinik muayeneye göre yetersiz kalmıştır. Çalışma sonuçlarıyla 22 hastanın tedavi rejimi değiştirilmiş, 18 hastaya ise TNF- α bloker tedavisi başlanmıştır (191). Son yıllardaki gelişmeler psöriyazis olgularının takibinde ultrason ve MRI tekniklerini ön plana çıkarsa da, çalışmamızda erken evre psöriyazis olgularının yaklaşık % 50'sinde, sadece fizik muayene ve direk grafi yöntemlerini kullanarak entesopati varlığını ortaya koyduk. Maliyet ve uygulanabilirlik açısından bakıldığında, psöriyazis olgularının takibinde, lokomotor sistem muayenesine hakim hekimler tarafından yapılan fizik muayene ve direk grafi yöntemleri esas alınmalıdır.

Daha önce yayınlanmış çok sayıda çalışmada tırnak tutulumu ile PsA arasında kuvvetli ilişkinin bulunduğu bildirilmişti. Sadek ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 81 psöriyazis hastasının romatolojik ve radyolojik göstergelerinin cilt ve tırnak lezyonları ile ilişkisi sorgulanmıştır. Psöriyatik tırnak tutulumunun şiddeti ile klinik artrit ve DİF eklem tutulumu arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen, genel anlamda tırnak psöriyazisi olan hastalarda PsA daha sık gelişmektedir (192). Bu sonuç diğer otörler tarafından da doğrulanmıştır (193,194). Aynı çalışmada tırnak tutulum tipi ile romatolojik bulgular arasında ilişki

bulunduğu da tespit edilmiştir. Ayak başparmağındaki osteoperiostitisle pitting ve ufalanan tırnak birlikteliği gösterilmiştir. Psöriyazis hastalarındaki distrofik tırnak değişiklikleri ile osteoperiostitis bağlantısı diğer çalışmalarda da tespit edilmiştir (192,195). Biz ise tırnak tutulumu olan grubun hastalık süresinin daha uzun ve PASI skorlarının daha yüksek olduğunu bulduk. PASI skorunun tırnak tutulumu olan hasta grubunda istatistiksel farklılık gösterecek şekilde yüksek çıkması birçok çalışmadan farklı bir sonuç ortaya koymaktadır (192). Biz bu durumu çalışmaya aldığımız hasta grubunun düşük PASI skorlu hastaların ağırlıkta olmasına bağladık. Olguların içerisinde sistemik tedavi uygulanan hasta çok azdı.

Hem cilt, hemde sinovyumda bulunan bir antijene karşı geliştiği düşünülen otoimmünite teorisi hastalığın patogenezi açıklamakta yetersiz kalmaktadır ve bugüne kadar lezyonlarda patojen bir antijen henüz tanımlanamamıştır. Son yıllarda gündeme gelen bir başka hipotez ise biyomekanik stres ve mikro hasardır. Bu teori iki gözleme dayanmaktadır. Birincisi cilt ve entezal doku arasındaki anatomik benzerliktir. Her iki yapıda da avasküler doku (epidermis ve fibrokartilaj) alttaki vasküler dokuya (dermis ve kemik) tutunmaktadır. Bu geçiş alanı mekanik hasara karşı korunma amacıyla organize olmuş bir ara doku ile sağlanır. Bu doku entezis için kalsifiye ve ankalsifiye iki katmandan oluşan fibrokartilaj yapısı, cilt için ise kornifiye tabakayı alttaki canlı tabakadan ayıran stratum granulosumdur. Anatomik benzerliğin yanı sıra bu oluşumların diğer ortak özelliği travmaya verdikleri yanıttır. Psöriyatik cilt lezyonlarının travma ile tetiklenebildiği bilinmektedir (Köbner fenomeni). Benzer şekilde psöriyazis hastalarında artrit gelişiminin de travma ile tetiklenebildiği ve travmaya açık olan eklemlerin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (derin Köbner fenomeni) (196). Bu teoriler doğrultusunda McGonagle 2009'da derlediği makalesinde, psöriyazis hastalarındaki tırnak ve eklem tutulumları arasındaki otoinflamatuvar lezyon bağının entezitis olduğunu öne sürmüştür. Tırnak, entezis ve periosteum arasında anatomik olarak sıkı bir bağ bulunmaktadır. Psöriyazis ve psöriyatik artrit patogenezi geleneksel modelde, T hücreleri aracılığıyla otoimmünitenin tetiklendiği, cilt ve sinovyumdaki antijenler üzerinden inflamasyonun başladığı öne sürülürken; alternatif modelde sürecin entezis ilişkili kemik ve komşusu yumuşak dokudaki yüksek mekanik stresin mikrohasarı tetiklediği, bunun da inflamasyon sürecini başlattığını öne sürülmektedir (197).

Elde edilen sonuçlar yorumlandığında çalışma grubunun tamamının literatürle uyumlu olarak VKİ'sinde hafif kilolu gruba girdiğini gözlemledik. Klinik ve radyografik olarak entesopati tespit edilen grup ile entesopati (-) olan grup karşılaştırıldığında; yaş, VKİ'i, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresinin entesopati tespit edilen grupta yüksek, lomber schober ve göğüs ekspansiyon ölçüm değerlerinin ise istatistiksel anlamlılık gösterecek düzeyde düşük olduğunu tespit ettik. Ayrıca entesopati ile tırnak tutulumu arasında istatistiksel anlamı olan bir ilişki mevcuttu. Daha önceki çalışmalarda da hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve yaştan PsA ile olan ilişkisi dile getirilmişti (192).

Obezitenin önemli bir mekanik stres kaynağı olduğu göz önüne alındığında, hastalarımızın entesopatik oluşumlarının plantar faysa insersiyosu, Aşil tendon insersiyosu ve iliak crest bölgelerinde sıkça belirmiş olması akla yatkındır. Fazla mekanik stres altında kalan entezis bölgelerinde repetatif mikrotravmaların da (topuk vuruşu) katkısıyla entezit formasyonu daha kolay oluşmaktadır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı tespit ettiğimiz yaş, hastalık yaşı ve hastalık süresi gibi faktörlerinde bunu desteklediğini söyleyebiliriz. Yaşlandıkça VKİ değeri artmakta ve obezitenin kümülatif etkisi ortaya çıkmaktadır.

Olgularımızın önemli bir kısmında saptanan plantar faysa insersiyosundaki entesopati varlığı, bu olguların plantar fasiit veya epin kalkanei açısından değerlendirilme gerekliliğini de ortaya koydu. Entesopati (+) tespit edilen olgularda, seronegatif spondiloartropatilerin ortak özelliklerinden olan lomber schober ve göğüs ekspansiyon ölçümdeğerlerinin düşük çıkması sürecin psöriyazise sekonder geliştiği fikrimizi destekler nitelikteki bir bulgudur. Ayrıca olguların hiçbirisinde plantar fasitteki gürültülü klinik tablo mevcut değildi. Entesopati (+) olan olgulara eşlik eden düşük lomber schober ölçüm değerleri, kanıtlanması zor, asemptomatik, ılımlı seyir gösteren spondilite işaret ediyor olabilir. Ligamanların düşük dereceli inflamasyonuna bağlı olabilir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Psöriyazis toplumda sık görülen hastalıklardan biridir. Olguların yaklaşık ¼'ünde oluşan semptomatik eklem tutulumunun olduğu bildirilmiştir. Biz önceden artropati tanısı konulmamış olan psöriyazis olgularından oluşturduğumuz örneklemede, silik biçimde seyreden, hastalar tarafından önemsenmeyen lokal entesopati bulgularının sanılandan daha yaygın olduğunu gözlemledik. Muhtemelen

deri tutulumunun başlangıcından kısa bir süre sonra olguların önemli bir kısmında entesopatik süreç tetiklenmekte, sonraki dönemde ise daha küçük bir kısmında açık bir biçimde artropati oluşmakta, PsA gelişmektedir. Dolayısıyla psöriyazis hastalarının multidisipliner bir yaklaşımla dermatoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon ve romatoloji hekimleri tarafından takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (editors). *Dermatology*. Cilt 1. London: Mosby; 2003: 125–149.
2. Gudjonsson JE, Elder TJ, Psoriasis. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DI (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7. Baskı. Cilt 1. New York. Mc Graw Hill Medical. 2008: 169-193.
3. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editors). *Dermatoloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2008: 745-756.
4. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 14S-18S.
5. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535-546.
6. Kundakci N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-224.
7. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140 Suppl 54: 1-7.
8. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S1-11.
9. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii37-39; discussion ii40-41.
10. Krueger G, Ellis CN. Ellis, Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S94-100.
11. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol* 2006; 24: 438-447.
12. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 338-343.
13. Tagami H. Triggering factors. *Clin Dermatol* 1997; 15: 677-685.
14. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-615.
15. Abel EA. Diagnosis of drug-induced psoriasis. *Semin Dermatol* 1992; 11: 269-274.
16. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 510-518.
17. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
18. Casper U, Seiffert K, Dippel E, Zouboulis CC. [Exfoliatio areata linguae et mucosae oris: a mucous membrane manifestation of psoriasis pustulosa?]. *Hautarzt* 1998; 49: 850-854.
19. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Oral psoriasis. *Dermatol Clin* 2003; 21: 99-104.

20. Chandran NS, Greaves M, Gao F, Lim L, Cheng BC. Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34: 805-810.
21. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 217-241.
22. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 354-356.
23. Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 299-303.
24. Varma S, Woboso AF, Lane C, Holt PJ. The peripheral corneal melting syndrome and psoriasis: coincidence or association? *Br J Dermatol* 1999; 141: 344-346.
25. Twilt M, Swart van den Berg M, van Meurs JC, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW. Persisting uveitis antedating psoriasis in two boys. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 607-609.
26. Ajitsaria R, Dale R, Ferguson V, Mayou S, Cavanagh N. Psoriasis, psoriatic arthropathy and relapsing orbital myositis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 274-275.
27. Okamoto F, Umebayasi Y, Ohtsuka F, Hommura S. Factors associated with increased aqueous flare in psoriasis. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45: 172-176.
28. Dhir L, Prasad SD. Prasad, Psoriatic uveitis-associated cystoid macular oedema treated with intravitreal triamcinolone acetate. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 436-437.
29. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 524-528.
30. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S59-69.
31. Stern RS. Psoriasis. *Lancet* 1997; 350: 349-353.
32. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008; 26: 464-476.
33. MacDonald A, Burden AD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J* 2007; 83: 690-697.
34. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii83-86.
35. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008; 26: 438-447.
36. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S66-77.
37. Papp KA. Monitoring biologics for the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 515-521.

38. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25: 2487-2505.
39. Dogra A, Sachdeva S. Biologic therapy in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 256-264.
40. Mossner R, Schon MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 486-502.
41. Descamps V. [Efalizumab]. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 666-678.
42. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Haris ED, Budd RC, Firestein GS, ve ark., (editörler). *Kelly's textbook of rheumatology*, 7th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., 2004; 1155-1164.
43. Wright V: Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956; 15:348.
44. Gladman DD: Criteria for psoriatic arthritis. *Baillières Clin Rheumatol* 1995; 9:319.
45. O'Neil T, Silman AJ: Historical background and epidemiology. *Baillières Clin Rheumatol* 1994; 8:245.
46. Wright V, Moll JMH: Psoriatic arthritis. *Seronegative Polyarthritits*. Amsterdam, North Holland, 1976, 169-223.
47. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, ve ark. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2665-2673.
48. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis (CASPAR) criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1560-1563.
49. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis when applied to patients attending a family medicine clinic. *J Rheumatol* 2008; 35: 2069-2070.
50. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, ve ark., Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:573.
51. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, ve ark. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the experience diagnosing, understanding care, and treatment with etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatol Treat* 2006; 17:343-52.
52. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In Silman AJ, Symmons DPM, eds. *Classification and assessment of rheumatic disease: part 1*. Baillière's clinical rheumatology. International practice and research, Vol. 9. London: Baillière's Tindall, 1995;319-329.
53. Scarpa R, Oriente P, Pulino A, ve ark. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-250.

54. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 441-447.
55. Gladman DD. Psoriatic arthritis : Recent advances in pathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:247.
56. Abu-Shakra M, Gladman DD. Aetiopathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheumatol Rev* 1994; 3:1.
57. Eastmond CJ. Genetics and HLA antigens. *Baillières Clin Rheumatol* 1994; 8:263.
58. Farber EM, Noll ML. Genetics of psoriasis: Twin studies. In Farber EM, Cox AJ (eds): *Psoriasis: Proceedings of the International Symposium*. Stanford, Calif., Stanford University Pres, 1971, p 7.
59. Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA C-locus alleles in psoriatic arthritis. *Human Immunol* 1999; 60: 259-261.
60. Martin MP, Nelson G, Lee J-H, ve ark. Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Influence of activating *Killer Immunoglobulin-like Receptor* gene in the absence of their corresponding HLA ligands. *J Immunol* 2002; 169: 2818-2822.
61. Elder JT, Nair RP, Henseler T, ve ark. The genetics of psoriasis 2001: The odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1447-1454.
62. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, ve ark. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 125-131.
63. Morrison IM, Reeve AE. A catalogue of imprinted genes and parent of origin effect in humans and animals. *Hum Mol Genet* 1998; 7(10): 1599.
64. Rahman P, Gladman DD, Schentag CT, Petronis A. Excess paternal transmission in PsA. *Arthritis Rheum* 1999; 41: 1228-1231.
65. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane ELAM-1 expression, macrophage numbers and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 893-900.
66. Laloux L, Voisin MC, Allain J, ve ark. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 316- 321.
67. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, ve ark. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.

68. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, ve ark. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878-2886.
69. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mevart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586-592.
70. Winchester R, Brancato L, Itescu S, Skovran ML, Solomon G. Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988; 74: 89-93.
71. Chang JC, Smith LR, Froning KJ, ve ark. CD8 + T cells in psoriatic lesions preferentially use T cell receptor V beta 3 and/ or V beta 13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9282-9286.
72. Tassioulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilopoulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60: 479-491.
73. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1995; 132: 32-38.
74. Pitzalis C, Cauli A, Pipitone N, ve ark. Cutaneous lymphocyte antigen positive T lymphocyte preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 137-145.
75. Kane D, Roth J, Frosch M, ve ark. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1676-1685.
76. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-1912.
77. Veale D, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 65(suppl 2): ii26- ii29.
78. Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 53-60.
79. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1171-1176.
80. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1481-1484.
81. Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 851-855.

- 82.** Fearon U, Reece R, Smith J, ve ark. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 619-621.
- 83.** Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R, Lebowitz M. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 713-720.
- 84.** Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF - alpha and RANKL - mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-831.
- 85.** Mease P, Gladman D, Ritchlin C. Adalimumab in the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of ADEPT. *Arthritis Rheum* 2005; 58: 3279-3289.
- 86.** Zochling J, Van Der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis a systematic literature review for the ASAS/ EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 423-432.
- 87.** Espinoza LR, Van Solingen R, Cuellar ML, Angulo J. Insights into the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 271-276.
- 88.** Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, ve ark. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1982; 9(5): 719-722.
- 89.** Gerard HW, Wang Z, El- Gabalawy GF ve ark. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44(7): 1689-1697.
- 90.** Winchester R, Brancato L, Itescu S. Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1988; 74(supplement): 89-93.
- 91.** Espinoza LB, Vasey A, Cahalin FB, ve ark. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 1034-1040.
- 92.** Njobvu PM and McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1699-1702.
- 93.** Taglione EV, Martini ML, Galluzzo P, ve ark. Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1999; 26(2): 370-372.
- 94.** Langevitz P, Baskila D, Gladman DD. Arthritis precipitated by physical trauma. *Journal of Rheumatology* 1990; 17: 695-697.

- 95.** Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1998; 16(3): 277-281.
- 96.** Veale DJ, Farrell M, Fitzgerald O. Mechanism of joint sparing in a patient with unilateral psoriatic arthritis and a longstanding hemiplegia. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32(5): 413-416.
- 97.** Mulherin D, Bresnihan B, Fitzgerald O. Digital denervation associated with absence of nail and distal interphalangeal joint involvement in psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1995; 22(6): 1211-1212.
- 98.** Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clinical Experimental Dermatology* 2001; 26: 333-337.
- 99.** Wittkower E. Psychological aspects of psoriasis. *Lancet* 1946; 41: 566-569.
- 100.** Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, et al. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *British Journal of Dermatology* 1997; 137(5): 755-760.
- 101.** Chikanza IC, Grossman AB. Hypothalamic pituitary mediated immunomodulation: arginine vasopressin is neuroendocrine immune mediator. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 131-136.
- 102.** Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-141.
- 103.** Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link? *Br J Rheumatol* 1998; 37: 480-483.
- 104.** Biondi OC, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological cooperative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989; 146: 69-71.
- 105.** Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
- 106.** McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5- year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 778-783.
- 107.** Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839.
- 108.** Wright V, Roberts MC, Hill AG. Dermatological manifestations in psoriatic arthritis: a follow up study. *Acta Dermato- Venereologica* 1979; 59(3): 235-240.
- 109.** Gerald G, Kruger MD. Clinical features of psoriatic arthritis. *Am J Manag Care* 2002; 8: 160-170.

- 110.** Roberts ME, Wright V, Hill AG, Mehra AC. Psoriatic arthritis. Follow up study. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 206-212.
- 111.** Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: A clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med* 1977; 46: 411-425.
- 112.** Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998; 316: 234-238.
- 113.** Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 73-77.
- 114.** Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 188-190.
- 115.** Ball J. Enthesopathy of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30(3): 213-223.
- 116.** Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001; 199(Pt 5): 503-526.
- 117.** Kane D, Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis-‘DIP or not DIP revisited’. *Rheumatology* 2003; 42: 1469-1476.
- 118.** Moriggl B, Jax P, Milz S, Buttner A, Benjamin M. Fibrocartilage at the entheses of the suprascapular (superior transverse scapular) ligament of man- a ligament spanning two regions of single bone. *J Anat* 2001; 199(Pt 5): 539-545.
- 119.** McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8): 2482-2491.
- 120.** Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA B27 associated spondyloarthritis and allied disorders. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1): 224-233.
- 121.** Torre-Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al. Psoriatic arthritis: a clinical, immunological and radiological study. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245-250.
- 122.** Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 181-201.
- 123.** Eastmond CJ, Wright V. The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 226-228.

124. Rahman P, Nguyen E, Cheung C, Schentag CT, Gladman DD. Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1041-1044.
125. Gardner GC, Kadel NJ. Ordering and interpreting rheumatologic laboratory tests. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 11: 60-67.
126. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(3): 511-515.
127. Calzavara PG, Cattaneo R, Franceschini F, Tosoni C, Martinelli M, Carlino A. Antinuclear antibodies in psoriatic arthritis and its subgroups. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 31-32.
128. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 386-393.
129. Avila R, Pugh DG, Slocumb CH, ve ark. Psoriatic arthritis: A roentgenologic study. *Radiology* 1960; 75:691.
130. Taccari E, Spedarr A, Ricieri V, ve ark. Sternoclavicular joint disease in psoriatic rthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 372.
131. De Simone C, Guerriero C, Giampetruzzi AR, ve ark. Achilles tendinitis in psoriasis: clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 217-222.
132. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP: Clinical assessment of sacroiliitis and HLA B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by MRI in psoriatic arthritis. *Rheumatol* 2004; 43: 85-88.
133. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 102-109.
134. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22(4): 675-679.
135. Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26: 2409-2413.
136. Queiro - Silva R, Torre - Alonso JC, Tinture - Eguren T, Lopez - Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 68-70.
137. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 730-733.
138. Gladman DD, Hing FN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(5): 1045-1048.

- 139.** Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1868-1872.
- 140.** Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. II. Prognostic Indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1103-1110.
- 141.** Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II): ii49-ii54.
- 142.** Taylor WJ. Assessment of outcome in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 350-356.
- 143.** Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic Arthritis Current concept on pathogenesis oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1051-1066.
- 144.** Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II): 74-77.
- 145.** Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: An interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 85-91.
- 146.** Sarzi - Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 17-20.
- 147.** Clark DW, Coulter DM. Psoriasis associated with rofecoxib. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1223.
- 148.** Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, et al. Sulphasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 894-898.
- 149.** Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 923-925.
- 150.** Dougados M, Vam Der Linden S, Leirisalo - Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-627.
- 151.** Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-2329.

152. Chang DJ. A survey of drug effectiveness and treatment choices in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 372-380.
153. Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, ve ark. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double blind study on 21 patients. *JAMA* 1964; 189: 743-747.
154. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, ve ark. Randomized, double- blind, placebo controlled trial of low- dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-381.
155. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, ve ark. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 872-877.
156. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, ve ark. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 241-245.
157. Wollina U, Stander K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis- short and long- term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 406- 410.
158. Ellis CN, Fradin MS, Messean JM, ve ark. Cyclosporin for plaque type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277-284.
159. Salvarini C, Macchioni P, Olivieri I, ve ark. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2274-2282.
160. Levy J, Paulus HE, Barnett EV, ve ark. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 116-117.
161. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 366- 370.
162. Reich K, Hummel KM, Beckmann I, ve ark. Treatment of severe psöriyazis and psoriatic arthritis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2002; 146: 335-336.
163. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman DD, ve ark. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-1950.
164. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, ve ark. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
165. Mease PJ, Kivitz A, Burch F, ve ark. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (enbrel): results of a phase three multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl. 9): S90.
166. Wanke SL, Gottlieb AB, Mease PJ, ve ark. Etanercept improves health-related quality life in patinet with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 48 (Suppl.9): 76.

- 167.** Ory P, Sharp JT, Salonen D, ve ark. Etanercept inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 196-200.
- 168.** Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, ve ark. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-1236.
- 169.** Kavanaugh A, Krueger G, de Vlam K, ve ark. Infliximab improves arthritis and psoriasis in patients with active polyarticular psoriatic arthritis: results of the IMPACT II trial. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 402.
- 170.** Mease P, Gladman DD, Ritchlin C, ve ark. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4097.
- 171.** Rozenblit M, Lebwohl M. New biologic for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy* 2009; Vol.22: 55-60.
- 172.** Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol* 2004; 151: 381-387.
- 173.** Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-867.
- 174.** Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 206-212.
- 175.** Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, ve ark. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 127-132.
- 176.** Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: Assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; Vol.59, No.5: 686-691.
- 177.** Griffiths CE, Christophers E, Barker JN ve ark. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156: 258-262.
- 178.** Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, ve ark. Guideline of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis (Section1). *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.
- 179.** Herron MD, Hinkley M, Hoffman MS, ve ark. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-1534.
- 180.** Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of psoriasis in women: nurses' health study II. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1670-1675.
- 181.** Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, ve ark. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-1632.

- 182.** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, ve ark. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(31): e1-15.
- 183.** Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, ve ark. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598-606.
- 184.** Menter A, Tying SK, Gordon K, ve ark. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2007; 58: 106-115.
- 185.** Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. *Advance Data* 2004; 347: 1-17.
- 186.** Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications, report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157: 649-655.
- 187.** Fernandez-Sueiro JL, Willisch A, Pertega-Diaz S, ve ark. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; Vol.61, No.3: 386-392.
- 188.** Balint PV, Sturrock RD. Intraobserver repeatability and interobserver reproducibility in musculoskeletal ultrasound imaging measurement. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 89-92.
- 189.** Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, ve ark. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical sign of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 26-30.
- 190.** Ozcakar L, Cetin A, Inanici F, ve ark. Ultrasonographical evaluation of the Achilles' tendon in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2005; 44(11): 930-932.
- 191.** Weckbach S, Schewe S, Michaely HJ, ve ark. Whole-body MR imaging in psoriatic arthritis: Additional value for therapeutic decision making. *Eur J Radiol* 2009; doi:10.1016/j.ejrad.2009.06.020.
- 192.** Sadek HA, Abdel-Nasser AM, El-Amawy TA, Hassan SZ. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 488-498.
- 193.** Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991; 30(5): 339-345.
- 194.** Jones SM, Armas JB, Cohen MG, ve ark. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33(9): 834-839.
- 195.** Goupille P, Vedere V, Roulot B, Brunais J, Valat JP. Incidence of osteoperiostitis of great toe in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23(9): 1553-1556.

- 196.** McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1-4.
- 197.** McGonagle. Review article: Enthesis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *JEADV* 2009; 23(1): 9-13.