

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**PSORİASİSLİ HASTALARDA LOKOMOTOR SİSTEM
TUTULUMU**

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Kemal NAS

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim YARDIMEDEN

(Diyarbakır- 2009)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ ve AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER.....	5
PSORİATİK ARTRİT.....	12
EPİDEMİYOLOJİ.....	13
PATOGENEZ.....	14
KLİNİK.....	20
LABORATUAR BULGULARI	29
RADYOLOJİ.....	30
AYIRICI TANI	32
PROGNOZ.....	34
TEDAVİ.....	35
MATERYAL-METOD.....	42
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
BULGULAR	44
TARTIŞMA	55
ÖZET.....	59
KAYNAKLAR.....	60

ÖNSÖZ

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis hastalığı ile ilişkili olarak gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Başlangıçta Romatoid Artritin (RA) farklı bir şekli olarak düşünülmüş; ancak PsA'lı hastaların çoğunluğunda romatoid faktör için seronegatif bulunduğundan ayırt edilmiştir. PsA'lı hastaların çoğu iyi seyirlidir, bir grup hastada ise ağır, yıkıcı (destrüktif) ve bazen mutilan artrit formunda seyreder. Biz de bu çalışmada bölgemizdeki psoriasis hastalarında görülen lokomotor sistem tutulum özelliklerini göstermeyi amaçladık.

Bilimsel çalışmalarımızda bizlere verdiği destekten ve uzmanlık eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Rektörümüz ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. A. Jale SARAÇ'a teşekkür ederim.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon eğitimim süresince ve tez çalışmamda değerli bilgi ve katkılarını esirgemeyen hocam Sayın Doç.Dr. Kemal NAS'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Doç.Dr. Remzi ÇEVİK ve Prof.Dr. Ali GÜR'e teşekkürlerimi sunarım.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım dahiliye, nöroloji ve ortopedi ve travmatoloji anabilim dallarının hocalarına teşekkür ederim.

Tezim süresince katkılarından dolayı Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Mehmet HARMAN, öğretim üyesi Prof.Dr. Sedat AKDENİZ ve Dr. Engin YAVUZ'a, Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Hasan AKKOÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık aşamasındaki katkılarından dolayı değerli arkadaşlarım Dr. Zeynep DEMİRCAN, Dr. Mehtap BOZKURT, Dr. Mahmut BUDULGAN, Dr. Burhan BAYKARA ve Dr. M. Ali ULU başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum anabilim dalımızın tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ayrıca her türlü desteklerinden dolayı eşim Nazlı YARDIMEDEN, kızım Pelin ve oğlum Abdulkadir ile bugünlere gelmemi sağlayan babam Mehdi YARDIMEDEN ve annem Suphiye YARDIMEDEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. İbrahim YARDIMEDEN

DIYARBAKIR, 2009

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriatik artrit (PsA) psoriasis hastalığı ile ilişkili olarak gelişen, eklem inflamasyonu ile seyreden, romatoid faktörün (RF) genellikle negatif olduğu, romatoid nodülün bulunmadığı ve seronegatif spondilartritler içinde değerlendirilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis yaklaşık % 2-3 sıklıkta görülürken, PsA yaklaşık % 0.5-1 sıklıkta görülür (26).

PsA'nın spondilit, artrit, mutilans, asimmetrik oligoartrit, simetrik poliartrit ve distal interfalangial eklem tutulumu ile karakterli alt grupları vardır. Bu gruplar genellikle birbirlerinden keskin çizgilerle ayrılamazlar; gruplar arasında geçişler gösteren, ortak özellikler bulunduran birçok hasta da bulunmaktadır. PsA, kendine özgü klinik bulgular yanında oldukça önemli radyolojik bulgular barındırması açısından da diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklardan ayrılır. Psoriasis ve PsA güçlü ailesel nitelik arz ederken PsA, ırklar ve uluslar arasında hastalık seyri ve sıklığı açısından farklılık göstermektedir. Biz de bu çalışmada bölgemizdeki psoriasis hastalarında, psoriatik artrit görülme sıklığını ve lokomotor sistem tutulum şekillerini araştırmayı amaçladık (92,93,94).

1.GENEL BİLGİLER

1.1 TANIM

Psoriasis benign, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Eritamatöz, üzeri grimsi beyaz skuamlarla kaplı, papül ve değişik boyutlarda plaklarla karakterizedir. Lezyonlar genellikle simetrik ve saçlı deri, tırnak, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, diz, dirsek, göbek çevresi ve sakral alanlarda lokalizedir. Kaşıntı ve yanma gibi subjektif semptomlar olabilir (1,3).

1.2 EPİDEMİYOLOJİ

1.2.1 İnsidans : Tüm dünyada yaygın bir dermatoz olmasına rağmen görünme sıklığı ırksal, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (4,6). Psoriasis prevalansı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında % 0.5-4.6 arasında değişmektedir. Türkiyede yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı % 1,3 olarak bildirilmiştir (7). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sıktır. Avrupa, kuzey Amerika ve Avustralya’da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermiştir. Psoriasis zenciler ve sarı ırkta daha nadir görülmektedir (8,9).

1.2.2 Başlama Yaşı: Hastalık hayatın herhangi bir döneminde başlayabilir. Bununla birlikte hayatın iki döneminde pik yaptığı gözlenmiştir. Birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci pikin başlangıcı ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır (10). Kadın ve erkeklerdeki prevalansı eşittir. Birçok çalışmada kadınlarda daha erken başlangıç yaşında bahsedilse de genel bir bilgi olarak kabul edilmemiştir (6,10). Çocuklardaki başlangıç yaşı ortalama 8,1’dir (8).

1.2.3 Kalıtım Modeli: Psoriasisli hastaların yaklaşık 1/3’ünde aile anemnezi saptanmıştır (6). Son yapılan çalışmalar bir ebeveynde psoriasis varsa çocuklarında % 16,4 oranında hastalık ortaya çıktığını göstermektedir. Hastalık her iki ebeveynde varsa bu oran % 41’e yükselmektedir. Monozigotik ikizlerin her ikisinde psoriasis görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda % 35-73 arasında saptanmıştır (6,11,12).

Dizigotik ikizlerde bu oran % 30'dir. Psoriyatik artrit HLA-B27; eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve HLA-B17; guttat psoriasis HLA-Cw6; püstüler psoriasis HLA-B17 ve HLA-B27 ile daha sık birliktelik gösterir (15).

1.3 ETYOLOJİ VE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığın psoriasis oluşumunda etkili olduğu düşünülmekte; ancak çevresel faktörler, infeksiyonlar, ilaçlar, psikojenik faktörler ve travmanın hastalığın çıkışını tetiklediğine ve alevlenmesine neden olduğuna inanılmaktadır (8).

a) Fiziksel Travma (Koebner Fenomeni): Çok değişik tipte hasarlar psoriasisde koebner cevabına sebep olabilse de en iyi tanımlananlar çizikler, ısırik, yanık, infeksiyon yerleri, güneş yanığı, tatuaj ve aşı yerleridir. Koebner fenomeni (isomorfik cevap olarak da bilinir) hep ya da hiç fenomeni olarak da değerlendirilebilir. Genellikle travmada 7-14 gün sonra lezyon ortaya çıkar ve aktif hastalık veya alevlenme dönemlerine sebep olabilir (6).

b) İnfeksiyonlar : Çeşitli mikroorganizmaların psoriasisin ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu mikroorganizmalar bakteriler (streptokokus pyogenes, stafilokokus aureus), mantarlar (malassezia, kandida albicans) ve virüsler (papilloma virüs, retrovirüs, endojen retrovirüsler)'dir (16). Human immunodeficiency virüs I (HIV-I) psoriasisde ciddi alevlenmelere sebep olabilir. HIV pozitif kişilerde psoriasis insidansı artmıştır. HIV ilişkili psoriasis standart tedavilere daha dirençlidir (16).

c) Stres : Akut stres psoriasisin ortaya çıkması veya alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan 38 hastalık bir çalışmada düşük stresli ve yüksek stresli iki grup değerlendirilmiş ve yüksek stresli grupta psoriasis alan şiddet indeksi belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (19-20).

d) İlaçlar : Psoriasisin alevlenmesine en sık sebep olan ilaçlar, B-blokerler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ajanlar ve anjiotensin konverting

enzim inhibitörleridir. Daha nadir olarak klonidin, potasyum iyonudur, olanzapin, amiodaron, digoksin, doksisisiklin, gemfibrozil, simetidin, imiquimod, α ve β interferon, penisilin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlarda psoriasis tetiklenmesine sebep olabilir (16).

e) Sigara: Sigara içmenin psoriasis ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde etkili olduğuna dair birçok çalışma vardır. Günde yirmiden fazla sigara içmenin hastalığa yakalanma riskini en az 2 kat artırdığı gösterilmiştir (21). Sigara içmenin psoriasis klinik ciddiyetini de artırdığı tespit edilmiştir (21).

f) Alkol: Alkolün psoriasis üzerine direkt negatif etkisinin olmadığına; ancak tedaviye uyumu azaltarak olumsuz bir etki oluşturduğuna inanılmaktadır(8).

g) İklim: Ultraviyole radyasyon orta ve ciddi psoriasisde kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Ekvatorda bulunan ülkelerde psoriasis daha az belirgin olması, doğal ultraviyolenin psoriasis üzerindeki şaşırtıcı olmayan pozitif etkisini göstermektedir; ancak hastaların az bir kısmında şiddetli güneş ışığı tetikleyici etki gösterebilir. Bu hastalarda yaz aylarında lezyonlarda alevlenmeler görülebilir (15). Nem artışı da psoriasisde pozitif etkiye sahiptir.

h) Endokrin faktörler: Generalize püstüler psoriasisde hipokalseminin tetikleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Gebelik hastalık aktivitesinin değiştirebilir. Yapılan bir çalışmada 65 gebe kadın hasta değerlendirilmiş ve % 40'ında lezyonlarda iyileşme, % 14'ünde ise kötüleşme saptanmıştır. Doğum sonrası 3 aylık dönemde ise % 11 hastada iyileşme, % 54 hastada ise kötüleşme olduğu rapor edilmiştir(168). Genel olarak psoriasis seyrinde gebelik dönemince düzelme, sonrasında ise kötüleşme oluyor denebilir.

1.4 PATOGENEZ

Psoriasisde temel fizyopatolojik olay epidermal hücre proliferasyonunun artışıdır. Normal deride epidermal yenilenme süresi 28 gün iken, psoriasisde 3-4 gündür. Psoriyatik deride hücre siklusunda G1 fazla oldukça kısılmakta ve normal deride istirahat halindeki G0 ve G2 fazlarındaki hücreler de mitoz olayına

katılmaktadırlar. Tüm bunların sonucunda epidermal proliferasyon artmaktadır. Epidermal hücre siklusu yaklaşık 8 kat kısalmıştır (5,14). Proliferasyonu etkileyen çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır.

Psoriasisde putserin, spermidin, spermin gibi poliaminlerin miktarı da artmıştır. Bu, poliaminler hücresel proliferasyonda önemli role sahiptir. Proteaz antiproteaz sisteminde görev alan plazminojen aktivatörü, α_1 antitripsin ve katepsin 1'de epidermal proliferasyon ve farklılaşmada etkilidir ve proteaz aktivitesi psoriasisde artar (5).

1.4.1 İMMÜNOPATOGENEZ

Önceden psoriasisın primer sebebinin anormal epidermal farklılaşma ile birlikte keratinosit hiperproliferasyonu olduğu üzerinde durulmaktaydı. Bugün ise hastalıklı deri alanına göç eden $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfositlerin fokal deri alanlarında immün reaksiyona sebep olduğu ve bu durumun epidermal hiperplaziyle sonuçlandığı bilinmektedir. Bu nedenle artık psoriasis T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir (23).

1.5 HİSTOPATOLOJİ

Psoriasis lezyonu 3 ana karakteristik histolojik özellik gösterir.

a)Epidermal kalınlaşma, parakeratoz ve hiperkeratoz,

b)Dermal papillerde kapiller dilatasyon,

c)Dermis ve epidermiste mononükleer ve polimorfik hücre birikimi.

Görülen en erken değişiklik (ilk 24 saat içinde) papiller dermis damarlarında dilatasyon ve konjesyondur. Beraberinde hafif bir ödem ve perivasküler lenfositik infiltrasyon, az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonu ve perikapiller mast hücre sayısında minimal artış vardır.

Klinik olarak tam gelişmiş plak tip psoriasisde belirgin epidermal hiperplazi ile birlikte epidermal rete köprülerinde düzenli uzama, rete köprülerinin uçlarında genişleme, alt bölümlerinde kalınlaşma ve yer yer komşu retelerde birleşme görülür. Papillomatöz nedeni ile suprapapiller epidermiste incelmeye belirgindir. İnterorneal nötrofilik koleksiyonları (munro mikroabseleri) sık, spinal tabakadaki benzer koleksiyonlar (kogoç'un spongiform püstülleri) daha seyrek görülür (8,13)

1.6 KLİNİK ÖZELLİKLER

a) Deri : Psoriasis lezyonlarının dört belirgin özelliği vardır:

- 1- Lezyonlar çok net sınırlı ve simetriktir.
- 2- Yüzeyinde yapışık olmayan sedefi skuamalar vardır.
- 3- Skuam altında parlak ve homojen eritem izlenir.
- 4- Auspitz fenomeni pozitiftir.

Lezyonların boyutu iğne ucu kadar papüllerden çok geniş plaklara kadar varyasyonlar gösterebilir. Lezyonlar genellikle simetrik yerleşmiştir (8,24,25)

b) Tırnaklar: Psoriasisde tırnak değişiklikleri siktir. Farber ve Nall'un yaptığı 5600 hastalık anket çalışmasında vakaların % 50'sinde el, % 35'inde ayak tırnağı tutulumu bildirilmiştir (10). Tırnak plağındaki minör defektlerden ciddi tırnak distrofillerine ve tırnak kaybına kadar pek çok değişik şekilde lezyonlar görülebilir. Psoriasisin tırnağı tutma yeri ve süresine göre farklı görünümeler ortaya çıkar. Tırnaktaki belli başlı morfolojik değişiklikler şunlardır;

1-Tırnak plağındaki çukurcuklar, proksimal tırnak kıvrımının dorsal yüzündeki defektif keratinazasyona bağlıdır. El tırnaklarında, ayak tırnaklarından daha sık görülür. Onikolizis, genellikle el parmaklarında ve ayak baş parmaklarında görülür. Tırnağın tırnak yatağından ayrılma sonucu oluşur. Beyazımsı opak alanlar şeklinde görülür. Tek bir tırnağı tutabileceği gibi bütün tırnakları da etkileyebilir. Tırnak altında küçük bir alanda olabileceği gibi tırnağın % 90'ını da kaplayabilir ve tırnak kaybına sebep olabilir. Nadiren onikoliz alanlarında bakteriyel kolonizasyona sekonder yeşil veya siyah renk oluşabilir.

2-Subungual hiperkeratoz, özellikle ayak başparmağında görülür. Tırnak yatağındaki psoriasise sekonder aşırı keratin üretimi sonucu oluşur. Sıklıkla tırnakta deformite oluşturur ve bu durum parmakların normal fonksiyonlarını etkileyebilir.

3-Yağ lekesi olarak adlandırılan sarımsı maküler, tırnak yatağındaki psoriyatik sürece bağlıdır.

4-Onikodistrofi, tırnak matriksinin psoriyatik tutulumuna bağlıdır (8,24).

Püstüller psoriasisde tırnak değişiklikleri tırnak yatağında ve matriksindeki subungual püstüller şeklindedir. Eğer tırnağın büyük bir kısmı bu durumdan etkilenirse tırnağın kaybına ve matriksde hasar sonucu anonişiye sebep olabilir. Tırnak değişiklikleri artritli hastalarda daha sıklıkla görülür (8).

1.7 PSORİASİSİN KLİNİK TİPLERİ

1.7.1 Psoriasis Vulgaris

En sık görülen formdur. Eritemli skuamlı lezyonlar aylarca hatta yıllarca kalabilir. Plaklarda skuam oluşumu devam eder; ancak şekil ve patern değişikliği minimaldir. En çok dirsek, diz, saçlı deri, lumbal bölge ve umbilikal bölge tutulur. Ayrı ayrı duran küçük lezyonlar birleşerek harita benzeri bir görünüm oluşturabilir (psoriasis geographica). Lateral ilerleyen ve komşu plaklarla birleşen lezyonlar sirsine görünüm alabilir (girat psoriasis). Bazen lezyonun ortası iyileşir ve halka benzeri bir görünüm (anüler psoriasis) alabilir (8).

Psoriasis lezyonları deri kıvrımları olan aksilla, inguinal bölge ve boyuna yerleşebilir (psoriasis inversa). İntertriginöz bölgelere yerleşen plaklarda skuamlar kaybolur, parlak eritemli iyi sınırlı plaklar oluşur. Folliküler psoriasis, gövdede, özellikle foliküler lokalizasyonda, punktat lezyonlar şeklinde görülür. Üzeri düz lezyonlar olduğunda liken planus ile karışabilir(14).

Rupoid, elefantın, ostraseöz psoriasis terimleri aşırı hiperkeratotik plak lezyonlar için kullanılmıştır. Rupoid psoriasis, deniz salyangozu benzeri koni şeklinde lezyonlar için kullanılır. Elefantın psoriasis boyunda, sırtta ve ekstremitelerde lokalize, çok direçli, kalın, geniş skuamlı lezyonlar için; ostraseöz psoriasis ise istiridye kabuğu benzeri, konkav yüzeyli halka şeklinde lezyonlar için kullanılan terimlerdir (13).

1.7.2 Erüptif (guttat) Psoriasis

Üst gövde ve proksimal ekstremitelerde küçük (0,5-1,5 cm çapında) papül ve plaklar ile karakterizedir. Daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Streptokokal boğaz infeksiyonları guttat psoriasisın başlamasına veya alevlenmesine sebep olabilir. Lezyonlar 2-3 ay devam edip daha sonra gerileyebilir. Nadiren dirençli olabilir ve kronik plak tip psoriasise dönüşebilir(8,24,25).

1.7.3 Psoriyatik Eritroderma

Bütün vücutun etkilendiği generalize psoriasis formudur. Psoriasise ait bütün semptomlar görülmekle birlikte eritem en belirgin bulgudur ve skuam kronik psoriasise göre daha az belirgindir.

Kronik plak tip psoriasisın zamanla generalize forma dönüşmesi ile ortaya çıkan bir tablo olabileceği gibi bazen doğrudan eritrodermik şekilde de başlayabilir. İrritan topikal tedavilere yanıt olarak generalize koebner cevabı şeklinde ortaya çıkabilir.

1.7.4 Generalize Püstüler Psoriasis (von Zumbuzch)

Psoriasisın akut varyantlarından biridir. Ateşle birlikte, 2-3 mm çapında steril püstüller görülür. Püstüller tüm gövdeye, el ve ayaklara, hatta tırnaklara kadar yayılmıştır. Eritemli zeminde minik püstüller şeklinde başlayan lezyonlar birleşerek püstül gölcüklerini oluşturur. Psoriasisın diğer formlarında olduğu gibi yüz genellikle korunmuştur.

Püstüllerin etrafındaki eritem yayılabilir ve eritrodermiyle sonuçlanabilir. Karakteristik olarak ateş ve püstüller periodik ataklar şeklinde ortaya çıkar (8,24,25).

1.7.5 Anüler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisın nadir bir formudur. Püstüller erüpsiyon epizodları süresince oluşur. Lezyonlar püstüler psoriasisın başlangıcında olabilir. Halka şeklinde eritemin üzerinde püstüller görülür. Histolojik olarak hafif akantoz ve mikroabse oluşumu ile nötrofil birikimi vardır (8,24).

1.7.6 Lokalize püstüler Psoriasis

Özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarında eritemli zeminde yerleşmiş sterin püstüller ile karakterizedir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görülür. Genellikle palmoplantar lezyonların dışında klasik psoriasis vulgaris lezyonları saptanabilir. Sıklıkla bilateral ve simetrik tutulum olmakla birlikte unilateral yerleşimde görülebilir. Sistemik semptomların olmadığı bu grupta iki varyant izlenir (8,24):

- 1- Palmoplantar püstüler psoriasis
- 2- Akrodermatitis continua (Hallopeau)

1.7.7 Atipik formlar

a) Seboreik psoriasis: Lezyonlar özellikle saçlı deri, nazolabial kıvrım, kaşlar, alın, intertriginöz alanlar ve gövde ön yüze lokalizedir. Eğer başka lezyon yoksa seboreik dermatitten ayrımı zor olabilir.

b) Linear ve Zonal Lezyonlar: Nadir bir formdur. Ekstremitelerde psoriasis lezyonları lineer yerleşim gösterebilir veya gövdede dermatoma sınırlı lezyon bulunabilir. Erişkinlerde etyoloji bilinmemekle birlikte çocuklarda altındaki nevusun psoriasise yatkın kişilerde psoriyatik süreci tetiklediği düşünülmektedir (24).

c) Genital lezyonlar: Erkeklerde genital tutulum sık değildir. Penisde psoriasis % 2-5 oranında görülmektedir. Bazen sadece genital bölge tutulumunda tanı konulamayabilir. En sık glansın proksimal kısmı tutulur. Tipik lezyonları 0,5-2 cm çapında iyi sınırlı eritemli plaklardır. Kalın beyaz renkte skuamalar genellikle yoktur. Genellikle parlak eritemli patchler şeklinde görülürler. Daha nadiren skrotumda da psoriyatik lezyonlara rastlanabilir. Kadın hastalarda daha çok perivulvar alanda skuamın olmadığı iyi sınırlı eritemli lezyonlar görülür (24).

d) Müköz Membran Lezyonları: Psoriasisde müköz membran tutulumu çok nadirdir. Eritrodermik formda dudaklarda skuam görülebilir. Generalize püstüler psoriasisde hastaların az bir kısmında oral tutulum olabilir. Genellikle stomatitis areata migrans (coğrafik stomatit) şeklinde lezyonlar görülür. Dilin dorsal yüzeyi dışında, bukkal mukoza, dilin ventral yüzeyi ve gingivada da lezyonlar bulunabilir. Skrotal dil görülebilir(24).

e) Oküler Lezyonlar : Blefarit, keratit, konjuktivit görüldüğü bildirilmiştir. Primer mi yoksa gözkapagının tutulumuna sekonder mi geliştiği bilinmemektedir.(13,24).

1.7.8 PSORIATİK ARTRİT

Psoriatik artrit (PsA) psoriasis ile ilişkili olarak gelişen, eklem inflamasyonu ile seyreden, romatoid nodülün bulunmadığı, çoğunlukla romatoid faktörün (RF) negatif olduğu kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (26). Psoriasisli bir hastada artrit ilkin tanımı 1818 yılında yayınlanmıştır. Psoriasis ve artrit arasındaki ilişki ilk kez 1850’de Albert tarafından yapılmıştır. 1948’de Romatoid Faktörün’nün bulunması poliartritin sınıflandırılmasında önemli bir araç olmuş ve klinik özelliklerine dayalı olarak Psoriatik Artrit (PsA) ile Romatoid Artrit (RA) ayırımı Wright, Baker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Wright 1959 yılında, erozyon ile beraber distal interfalangial (DIF) eklem tutulumu, terminal falanksların absorpsiyonu, eşlik eden sakroileit, ayağın proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerinin tutulumu özellikle parmaklardaki kemik stokta azalma ile

karakteristik mutilan artriti tanımladı.. 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ARA), Wright'ın katkılarını temel alarak PsA'i ilk kez romatizmal hastalıklar sınıflandırmasında klinik antite olarak belirledi. 1976'da Moll ve Wright seronegatif spondiloartropatiler kavramı üzerinde durmuş ve PsA'nın bu grup hastalıklar içersinde incelenmesi gerektiğini savunmuşlardır.

1.7.8.1 EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis, batı populasyonunda % 1.5-2 sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sık görülürken, Asya'da görülme sıklığı daha azdır. Psoriasis ABD'de populasyonun % 2'sinde görülürken, bu oran Faroe Adalarında % 2.8 olarak bulunmuştur (27). Artritli hastalarda psoriasis prevalansı ise % 2.6-7.0'dır. Genel populasyonda artrit prevalansı % 2 ile 3 iken, psoriatik hastalarda % 7 ile 42 arasında değişmektedir (28-29). Şiddetli deri tutulumu olan vakalarda, özellikle püstüler psoriasisde, bu oran % 30-40'a kadar yükselmektedir. Karaoğlu ve arkadaşlarının Türkiye' de psoriasis vulgarisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada (30) psoriatik artrit insidansı % 13.7, Alper ve arkadaşlarının çalışmalarında (31) % 11.4, Özel ve arkadaşlarının çalışmalarında ise (32) ise % 20 olarak tespit edilmiştir.

Psoriatik artrit gerçek prevalansı, kabul edilebilir tanı kriterlerinin kısıtlılığına ve kısmen de doğru tanı konamamasına bağlı olarak tam bilinmemektedir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada (33) Faroe Adalarında PsA tahmini prevalansı % 0.04-0.1 iken, diğer iki çalışmada Psoriatik artrit insidansı 3.4-8: 100.000 olarak bildirilmiştir (34,35). Yakın zamanda İsveç'te yapılan bir çalışmada (36), psoriasisin genel populasyonda % 2-3 oranında görüldüğü, bu hastaların % 30'unda artrit geliştiği ve sonuç olarak Psoriatik artrit prevalansının yaklaşık % 1 olduğu saptanmıştır. ABD'deki Psoriatik artrit prevalansını araştıran bir çalışmada ise genel populasyonda Psoriatik artrit prevalansının % 0.25 olduğu, psoriasisli hastalar arasında ise % 11'inde PsA olduğu saptanmıştır (37).

Komplike olmayan psoriasis genellikle 2. ve 3. dekatta başlarken, PsA ortalama 1 veya 2. dekatdan sonra ortaya çıkmaktadır ve prevalansında 3. dekattan 6. dekada doğru bir artış göstermektedir. Psoriatik artritte erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir. Bu oran hastalığın subgruplarında farklıdır; omurga ve DIF

tutuluşu gösteren grupta erkek, simetrik poliartrit tutuluşu olan grupta ise kadın baskınlığı göze çarpmaktadır.

1.7.8.2 PATOGENEZ

Psoriatik artritin gerçek gerçek etyolojisi bilinmemektedir. Genetik, immunolojik ve çevresel etkenlerin, inflamatuvar olayın başlatılmasında rollerinin olduğu düşünülmektedir.

a) Genetik faktörler: Psoriasis ve Psoriatik artrit ailesel birikim gösterir. Spesifik aile araştırmalarında hastalığın genel popülasyona veya eşlere göre, tutulum olan kişilerin daha çok 1. derecede akrabalarında olduğu görülmüştür. Genetik temeli destekleyen kanıtların çoğu aile bazlı, popülasyon bazlı epidemiyolojik ve HLA ilişkili çalışmalardan elde edilmiştir. İkizlerde Psoriatik artrit konkordans oranı bilinmemektedir; fakat monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre 3 kat artmış psoriasis riski vardır (38). Monozigot ikizler arasında psoriasis konkordansı % 100 olmasa da, % 35 kadar düşük de olabilir. Bu veri, çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığını göstermektedir. Faroe Adaları ve İsveç’den üç major popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışma (39,40) ve Almanya’dan bir klinik bazlı çalışma (41), genel popülasyona göre akrabalar arasında psoriasis riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Moll ve Wright’ın yaptığı bir çalışmada, birinci derece akrabalar arasında PsA prevalansının % 5.5 olduğu ve Psoriatik artritli olguların birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre 19 kat artmış psoriasis prevalansı olduğu gösterilmiştir (42). Başka bir çalışmada, ailede Psoriatik artrit olan bir çocuk varsa diğer kardeş için hastalık geliştirme riski, ebeveynler etkilenmediyse 0.10, anne etkilendiyse 0.22, baba etkilendiyse 0.31 olarak bulunmuştur (43). Psoriatik artrit ve psoriasis arasındaki güçlü ilişki MHC bölgesinin genlerinde gösterilmiştir. Özellikle sınıf 1 antijenler HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57 ve HLA-CW6 psoriasisle pozitif bir ilişki içindedir (44). Bireysel aleller PsA’nın belli tipleriyle ilişkili olabilir. HLA-B27 aksiyel tutulum ile ilişkili iken, HLA-B38 ve HLA-B39 periferik poliartritli hastalarda daha sıktır (44). HLA DR7a, psoriasisli ve Psoriatik artritli hastalarda yüksek frekansta pozitif bulunmuştur. HLA-CW0602’nin varlığı daha ciddi ve erken başlangıçlı psoriasisle ilişkilidir (45).

Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, hastalarda psoriasis başlangıç yaşına bağlı 2 tip psoriasis olduğunu göstermiştir. Tip 1 psoriasis, 40 yaşından önce başlar. Bu hastalarda daha yaygın cilt lezyonu ve tırnak tutulumu vardır. Güçlü HLA ilişkisi bulunur (özellikle HLA-CW6) ve kuvvetli ailesel eğilim vardır (46). Tip 2 psoriasis ise daha geç yaşta başlar, ailesel eğilim düşüktür ve HLA-CW6 ile ilişkili değildir (46). Psoriatik artrit de benzer bir eğilim görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, erken başlangıçlı psoriasis olan Psoriatik artrit olgularında daha fazla psoriasis veya Psoriatik artrit aile öyküsü olduğu (%60'a %30) gösterilmiştir (47).

Yapılan HLA dışı gen araştırmalarında, 16q kromozomu üzerindeki CARD15 lokusunun Psoriatik artrit eğilimine yol açtığı gösterilmiştir (48). Fonksiyonel sitokin gen polimorfizmleri de Psoriatik artritli olgularda hastalık fenotipi ve duyarlılığını etkileyebilir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gen promotor polimorfizmleri Psoriatik artrit ile ilişkili bulunmuştur (49). TNF α -308 ve TNF β + 252 polimorfizmleri Psoriatik artrit varlığı ve eklem erozyonlarının progresyonu ile ilişkilidir; dolayısıyla TNF gen polimorfizmi PsA'da prognostik gösterge olabilir (50).

b) İmmunolojik faktörler

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 sinovial astar hiperplazisi ve daha az makrofaj ve daha fazla vaskülarizasyon vardır. İnflame PsA sinovyal dokudaki temel patolojik özellikler subintimal hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler değişiklikler göze çarpmaktadır (51).

1- Sellüler immunopatoloji: Deride dermal papillada, eklem sinovyasının subintimal tabakasında ve entezis yerlerinde belirgin lenfosit infiltrasyonu vardır (51). Deride ve eklemlerde en yaygın inflamatuvar hücreler T lenfositleridir (51). Dokularda hakim olan CD4+ T hücreleridir, CD4+/CD8+ oranı 2/1' dir. Bu oran sinovyal sıvı kompartmanında ve entezis yerlerinde tersine dönebilir (52). Ek olarak, bol sayıda B

lenfositler primitif germinal merkezleri oluşturabilir; bu B hücrelerinin fonksiyonu belirsizdir ve psoriasis ve PsA dolaşımında yüksek antikör düzeyleriyle ilişkili değildir. (51,52). 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 (53). PsA’da sinovyal sıvıdaki CD8+ ağırlıklı T hücre varlığı, bu hücrelerin eklemden immün cevabı yönetiyor olabileceğini göstermektedir (54). PsA ve sınıf 1 HLA antijenleri arasındaki ilişki (55) ve HIV ile enfekte kişilerde psoriasis ve psoriatik artrit alevlenmesi (56) bunu desteklemektedir. CD8+ T hücreleri, entesal inflamasyona komşu kemik iliği alanlarındaki infiltratta da hakim olan hücrelerdir. Yaygın olarak CD8 + T hücre popülasyonunda eksprese edilen T hücre reseptörü, PsA’lı hastalarda epidermal hücrelerde (57), deride, sinovyumda (58) ve sinovyal sıvı kompartmanında (54) identifiye edilmiştir. Oligoklonal büyüme CD8 popülasyonunda yaygın olmakla birlikte, sinovyal sıvıdaki CD4+ T hücresi popülasyonunda da daha küçük ve az miktarda görülmektedir. Bu da efektör CD8+ T hücrelerinin, aynı kökenli regülatuar 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 sinovyal membrandan ziyade deride upregüle olur (51,59). Ek olarak, deriyi infiltre eden lenfositlerin çoğu “kutanöz lenfosit antijeni (CLA)” adlı antijeni taşıırken, sinovyal lenfositlerin CLA oranı çok düşüktür (60). İnflamatuar migrasyondan daha çok, organa özgü homing antijenleri etkin görünmektedir.

2- Sitokinler: Psoriatik artrit, primer olarak monositler ve makrofajlardan salınan TNF, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler sinovyal sıvıda ve etkilenen eklem membranlarında yüksek düzeyde bulunmaktadır (61). Th1 hücreler tarafından üretilen sitokinler de (IL-1, IFN- γ) PsA’lı hastaların sinovyal sıvılarında ve dokularında artmaktadır (61). Bu sonuçlar, T hücreleri ve monosit/makrofajlar arasındaki kompleks etkileşimin PsA patogeneziindeki rolünü desteklemektedir (61). Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-5 psoriatik sinovyumda gösterilememiştir. Antiinflamatuar sitokin olan IL-10 ise psoriatik sinovyal doku kültürleri tarafından büyük oranda

salınırken, deri doku kültürlerinden salınmamaktadır. Yine yakın zamandaki çalışmalar, IL-15 ve IL-18'in de psoriatik sinovyumdan eksprese edildiğini göstermiştir.

3- TNF- α 'nın psoriasis ve PsA'daki rolü: TNF- α birçok hastalıkta inflamasyonu yöneten anahtar bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- α 'nın psoriasis ve PsA'da da önemli rol oynadığı bazı verilerle gösterilmiştir: 1-Psoriatik deri lezyonlarında, psoriatik artritli hastaların sinovyal sıvılarında, serumda ve sinovyal dokuda yüksek TNF- α düzeyleri bulunmuştur, 2.Klinik çalışmalar, TNF- α inhibisyonunun deri ve eklem hastalığında önemli derecede klinik yarar sağladığını göstermiştir; bu da TNF- α 'nın PsA ve psoriasisde santral bir rol oynadığı kanıtını sağlamaktadır.

TNF- α 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- α diğer biyolojik süreçlere aracılık etmektedir; bu da kemik ve kıkırdak hasarı, fibroblastlar ve kondrositler tarafından metalloproteinazların ekspresyonu, osteoklastların maturasyonu, aktivasyonu ve anjiyogenez ile sonuçlanmaktadır. TNF- α endotelyal hücreleri ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerini eksprese etmesi için aktive etmektedir (62). TNF- α 'nın deride proinflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin uyarılmasına ilave olarak oynadığı diğer bir rol da keratinosit hiperproliferasyonunu indüklemektir (63).

4- Vasküler İmmunoloji: Psoriasis cildinde (64), tırnak yatağı kapillerinde (65) ve psoriatik artrit sinovyal membranında (66) spesifik vasküler morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Anjiyogenez, psoriasis ve PsA'da göze çarpan erken bir olaydır. Deri ve eklemdaki elonge ve tortuöz damarlar disregüle anjiyogenezi göstermektedir. TGF- β , PDGF ve VEGF gibi anjiyogenik growth faktörler psoriasisde anlamlı olarak artmıştır (67). VEGF ve TGF- β düzeyleri de erken PsA'da eklem sıvısında yüksektir (68). Anjiyopoietin-2 ekspresyonu psoriasis cildinde perivasküler alanda artmıştır (69). PsA patogenezinde vasküler tortiositenin önemi belirsizdir; ancak değişmiş vasküler yeniden-yapılanma inflamatuvar hücrelerin sirkulasyondan eklem girişini kolaylaştırarak inflamasyonu arttırabilmektedir.

5- Anormal kemiğin yeniden-yapılanması: Eklem aralığında daralma, büyük periferik erozyonlar, artritis mutilans durumunda distal falanks rezorpsiyonu ve hokka içinde kalem deformitesi kemik ankilozuyla beraber psoriatik 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 (70), psoriatik eklemlerde pannus kemik birleşiminde osteoklast sayısının arttığı gösterilmiştir. Osteoklastogenezi ilerleten molekül olan RANKL (nükleer faktör KB ligandının reseptör aktivatörü) psoriatik sinovyal 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 (71). Osteoklast prekürsörleri psoriatik eklem göç ederler ve RANKL maruziyeti sonrası osteoklastlara diferensiyasyon olurlar. TNF- α ve IL-1, osteoklast aktivasyonunu ve osteolizisini tetiklemektedir (72).

c)Çevresel faktörler

İnfeksiyonlar: Psoriasis ve PsA'nın gelişimi ve alevlenmesinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişki, bu organizmalar için patojenik bir rolü düşündürmektedir (73). Vasey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, PsA'da artiküler inflamasyon ve streptokokal enfeksiyon arasındaki ilişkiye dair bazı kanıtlar sağlamıştır (74). PsA'lı hastalar sadece psoriasis olan veya RA'lı hastalarla kıyaslandığında, serumlarında streptokokal ekzotoksine karşı antikor düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PsA'lı hastaların serumlarında bazı streptokokal antijenlere artmış immün 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, psoriatik artrit ve romatoid artrit sinovyal eklem dokusundan da izole edilmiştir (75).

Psoriasis ve PsA'nın aynı zamanda immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). 1988'de Espinoza ve arkadaşları HIV enfeksiyonlu hastalarda artmış psoriasis ve psoriatik artrit prevalansı olduğunu göstererek, enfektif patojenik ilişkiyi ileri sürmüşlerdir (77). Yakın zamanlarda

Zambia’ da yapılan bir çalışmada, Afrika’ da bir AIDS epidemisini takiben HIV pozitif bireylerde, özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde psoriasis ve PsA vaka sayısında ciddi bir artış olduğu bildirilmiştir (78). 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 (79).

Travma : Birkaç çalışmada psoriasisli hastalarda artrit ve akroosteolizis görülmesinin fiziksel travmayı takip ettiği bildirilmiştir(80). PsA patogenezinde 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 (81). Kontrollü bir çalışma, travmayı takiben PsA gelişiminin RA ve ankilozan spondilite göre daha fazla olduğunu göstermiştir (82). 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 salınımının bloke edilmesidir (83). Ek olarak, bir olguda dijital denervasyonun etkilenen dijital interfalangeal eklemlerde artrit gelişimini önlediği gösterilmiştir (84). Bu gözlemlere dayanarak, fiziksel travmanın immunolojik cevaba dönüşmesinde direkt nöral aktivasyon hipotezi ileri sürülmektedir (85). Psikolojik faktörlerin psoriasis için önemi yıllardır bilinmektedir (86). Stres hastalık başlangıcı için tetikleyici faktör olarak rol alabilmektedir (87). 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 (88).

1.7.8.3 KLİNİK

PsA artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Artritin başlangıcı genellikle sinsidir; ancak akut olarak da başlayabilir. Artrit % 70 olguda psoriasisden sonra ortaya çıkmaktadır ve genellikle psoriasisin ilk bulgularından yaklaşık 10 yıl sonra görülmektedir; fakat 20 yıla kadar da uzayabilmektedir (89, 90). Buna karşın, olguların % 14-21'inde artrit psoriasisden önce (ortalama 10-15 yıl) gelişirken (90, 91), % 11-15 olguda ise artrit ve psoriasis aynı anda ortaya çıkmaktadır (89,91). 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 (89).

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 (92), PsA tanısında kullanılan ilk sınıflama sistemidir. Bu tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır :

1. Bir inflamatuvar artrit (periferik artrit veya sakroiliit veya spondilit) varlığı
2. Psoriasis varlığı
3. Sıklıkla RF için serolojik testlerin negatif olması

Bu diagnostik kriterlere göre 5 PsA subgrubu tanımlanmıştır:

1. Predominant olarak DIF eklemlerini içeren artrit
2. Destruktif (Arthritis 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 (93). Son dört dekaddedir, PsA'nın bu değişik klinik gruplarını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (94). Paternlerin dağılım sıklığı, kısmen araştırmacılar tarafından buna farklı tanımlar getirilmesi ve paternlerin zaman içinde değişim göstermesi nedeniyle farklılık göstermektedir (95) (Tablo 1). Örneğin oligoartiküler form poliartriküler forma dönebilmekte veya

hastalık poliartiküler başlayıp zaman içinde sadece birkaç eklemden kalıcı olabilmektedir. Spondiloartropati, periferik eklem tutulumu gösteren bireylerde hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir. Artrit inflamatuvar yapıdadır, tutulan eklemlerde ağrı ve şişlik vardır.

Tablo 1- Psoriatik artritli hasta serilerinin karşılaştırılması							
Özellik	Roberts⁹⁶	Kamer⁹⁷	Gladman⁸⁹	Torre-Alonso⁹⁸	Veale⁹⁹	Jones¹⁰⁰	Marsal¹⁰¹
Hasta sayısı	168	100	220	180	100	100	73
E/K	67/101	47/53	104/116	99/81	59/41	43/57	37/ 36
Başlangıç yaşı	36-45	33-45	37	39	34	37.6	42
Oligoartrit (%)	53	54	14	37	43	26	7
Poliartrit (%)	54	25	40	35	33	63	88
DIF (%)	17	?	12	0	16	1	4
Spondilit (%)	5	21	2	7	4	6	1
Mutilans (%)	5	?	16	4	2	4	14
Sakroiliit (%)	?	?	27	20	15	6	14
Öncelikli eklem tutuluşu (%)	16	30	17	15	?	18	?

Eklemler eritemli olabilir. PsA'lı hastalarda RA'lı hastalardan daha az hassasiyet görülür; bu da hastalığın neden daha ılımlı bir hastalık olarak düşünüldüğünü açıklamaktadır.

DIF (Distal interfalangial) tutuluşlu ağırlıklı artrit, PsA'nın klasik formu olarak düşünülse de vakaların % 5-17'sinden sorumludur. Bu tablo tek başına oluşabildiği gibi sıklıkla diğer paternlerle birlikte karşımıza çıkmaktadır. Simetrik veya asimetrik olabildiği gibi tutulan eklem sayısı tek ya da daha fazla olabilir. DIF tutuluşu sıklıkla tırnaklardaki psoriatik değişikliklerle birlikte olur. Progressif kemik erozyonları yaygın görülmektedir (100,109).

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 kısılma görülebilir ve çekildiği zaman da parmağın eski boyu kadar olmasa da uzayabildiği

görülür. Buna ‘**teleskopik parmak**’ denir. Bu patern, olguların sadece % 1-5’inde görülmesine rağmen, ciddi hastalık göstergesi olması nedeniyle önemlidir (102).

Simetrik poliartrit; PsA, el ve ayakların küçük eklemleri, el bileği, ayak bileği, diz ve dirsekleri tutan RA’e çok benzemektedir. RA ile mukayese edildiğinde, DIF eklemlerinin daha sık tutulduğu, DIF ve proksimal interfalangial (PIF) eklemlerinde kemik ankiloza eğilim olduğu gözlenmektedir (89,96).

Asimetrik oligoartiküler form; PsA’nın en tipik formudur. Diz gibi büyük eklemler ile beraber DIF, PIF, MKF ve MTF eklemlerini de asimetrik olarak tutulabilmektedir (89,96).

Spondiloartropati; PsA’lı hastalarda sıklıkla görülebilmektedir ve bu hastalar seronegatif spondiloartropatlere 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 (103) PsA’lı hastaların % 40’ında spondilit tespit edilirken, % 21’inde sakroileit saptanmıştır. Aynı çalışmada sakroileitli hastaların % 71’inde periferik artrit olduğu gözlenmiştir. PsA’lı hastaların pek çoğunda sakroileit asemptomatik olabilmektedir. Sakroileit 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 (104). Ayrıca servikal omurga tutulması, AS’ye göre daha sık görülmektedir. Salvarani ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada (105), 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 psoriasis olan olgularda daha sık görülebilmektedir.

Psoriatik artritini diğer artritlerden ayırmaya yarayan diğer klinik özellikler şunlardır:

a) Daktilit, PsA için oldukça spesifiktir. Hastaların % 30'unda gelişebilmektedir. Brockbank ve arkadaşlarının yaptığı 537 PsA'lıyı içeren bir çalışmada, hastaların % 48'inde daktilit tespit edilmiştir (106). 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 (106).

b) Entezit, tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyondur ve spondiloartropatilerin karakteristik özelliklerindendir. PsA'da özellikle aşıl tendonunun, plantar fasyanın ve pelvis çevresi bağların yapıştığı yerlerde entezit gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, PsA'lı vakalarda % 30-40 sıklıkta entezopati varlığı bildirilmiştir (107).

c) Psoriasis varlığı, PsA'nın diğer artritlerden ayırıcı en önemli özelliklerinden biridir. Psoriasis vulgaris, % 85 oranında PsA ile birlikte olan psoriasisın alt tipidir. Daha az sıklıkla guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis veya püstüler psoriasis de olabilir (98). Deri bulgularının belirgin olmayıp, artrit ön planda olduğu durumlarda saçlı deri, perine, deri kıvrımları ve göbek çukuru psoriatik plak yönünden dikkatle araştırılmalıdır. Psoriasis yokluğunda, birinci derece akrabada pozitif aile öyküsü varlığı önemli bir soygeçmiş bulgusudur (108).

d) Tırnak lezyonları, PsA tanısı için oldukça faydalı klinik antitedir. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumuna % 30-40 oranında rastlanırken, PsA'lı hastalarda % 67-90 oranında tırnak değişiklikleri saptanmaktadır (100,109). 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 (110). Diğer tırnak lezyonları tırnakta transvers kabarıklık, diskolorasyon, kolay kırılma ve tırnak kaybıdır. Tırnak değişiklikleri DIF eklem tutulumu olan hastalarda daha sık görülmektedir (75,84). Tırnak lezyonları psoriasise spesifik değildir. Ayırıcı tanıda fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar, liken planus, travma gibi nedenler dışlanmalıdır.

Psoriatik artrit sınıflamasında en sık Moll ve Wright kriterleri kullanılsa da zaman içinde Gladman (89), Helliwell (111), Oriente (91), Bennett (112), Vasey-Espinoza (113), McGonagle (114), Fournie (115) ve arkadaşları gibi birçok yazar tarafından yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. 499 hastayı içeren yakın zamandaki bir çalışmada (116), bu klasifikasyon kriterleri karşılaştırılmış; en duyarlı kriterlerin Vasey-Espinoza, McGonagle ve Gladman kriterleri olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, kullanımı en zor olan kriterlerin Fournie kriterleri, en kolay olanların ise Vasey-Espinoza ve Moll-Wright kriterleri olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 2. Psoriatik artrit için Bennet kriterleri (112)

Kesinlikle gerekli kriterler

- Klinik olarak aşikar psoriasis (cilt veya tırnak)
- Ağrı ve yumuşak doku şişliği ve/veya 6 haftadır süren ve hekim tarafından gözlenen en az bir eklemden hareket kısıtlılığı

Destekleyen kriterler

- Ağrı ve yumuşak doku şişliği ve/veya hekim tarafından gözlemlenen en az bir veya diğer başka eklemden hareket kısıtlılığı
- Distal interfalangeal eklemden artrit. Spesifik dışlama; Heberden ve Bouchard nodülleri
- Ayak veya el parmaklarında “sosis parmak”
- El ve ayakta tutulumun asimetrik olması
- Subkutan nodüllerin olmaması
- Serum romatoid faktör negatifliği
- Normal veya artmış C3 veya C4 düzeyi olan ve enfeksiyon barındırmayan (asit-fast bakteri dahil) ve monoydum ürat veya pirofosfat kristali içermeyen inflamatuvar karakterde sinovyal sıvı
- Periferik radyografilerde göreceli olarak osteoporozu barındırmayan küçük eklemlerin erozif artritinin olması. Spesifik dışlama: Erozif osteoartrit
- Şunlardan herhangi birisinin görüldüğü aksiyal radyografiler: Sakroileit, sindesmofit, paravertebral ossifikasyonlar

Kesin psoriatik artrit: Kesinlikle gerekli kriterler + 6 destekleyen kriter

Kuvvetle olası PsA: Kesinlikle gerekli + 4 destekleyen kriter

Olası: Kesinlikle gerekli kriterler + 2 destekleyen kriter

Tablo 3. PsA için Vasey ve Espinoza kriterleri (113)

Kriter I: Psoriasis cilt veya tırnak tutulumu

Kriter II: Periferik kalıp

- 1- Dört haftadan daha fazla süren distal interfalangeal eklemlerde hareketlerde kısıtlılıkla birlikte olan veya olmayan ağrı ve yumuşak doku şişliği
- 2- Dört haftadan daha fazla süren periferik eklemi asimetrik şekilde tutan hareketlerde kısıtlılıkla birlikte olan veya olmayan ağrı ve yumuşak doku şişliği. Bu kriter sosis parmağı da kapsar.
- 3- Dört haftadan daha fazla süredir olan ve romatoid faktör ve subkutan nodüllerin eşlik etmediği simetrik periferik artrit.
- 4-Okka içi divit (pencil-in-cup) deformitesi, terminal falansların erimesi, periost kabarması ve kemik ankilozu

Kriter III: Santral kalıp

- 1-Dört haftadan daha fazla süren eklemlerde hareketlerde kısıtlılıkla birlikte olan ağrı ve yumuşak doku şişliği
- 2-New York kriterlerine göre grade 2 simetrik sakroileit.
- 3-Grade 3 veya 4 tek taraflı sakroileit

Sınıflama : Kriter I + Kriter II veya Kriter III den herhangi bir maddenin varlığı

Tablo 4. PsA için modifiye McGonagle kriterleri (114)

▪ Psoriasis veya psoriasis aile öyküsü	
Ek olarak aşağıdakilerden herhangi biri	
▪ Klinik inflamatuvar entezit	
▪ Radyografik entezit (entezit için MR bulgusu ile değiştirildi)	
▪ Distal interphalangeal tutulum	
▪ Sakroileit/spinal tutulum	
▪ Nadir artropatiler (SAPHO, spondilodiskit, artritis mutilans, oniko-pakidermo-periostitis, kronik multifokal rekürren osteomyelitis)	
▪ Daktilit	
▪ Monoartrit	
▪ Oligoartrit (4 veya daha az şiş eklem)	

Tablo 5. PsA için Fournie kriterleri (115)

▪ Eklem bulgularından önce veya eş zamanlı olan psoriasis	6
▪ Psoriasis aile öyküsü (ilk kriter eksik ise) veya eklem bulgularını takiben ortaya çıkan psoriasis	3
▪ Distal interfalangeal eklemi artrit	3
▪ Servikal ve torakal omurganın inflamatuvar tutulumu	3
▪ Asimetrik monoartrit veya oligoartrit	1
▪ Gluteal bölge ağrısı, topuk ağrısı, spontan göğüs ön duvar ağrısı veya yaygın inflamatuvar entezisler	2
▪ Radyolojik kriterler (her hangi birisi): distal interfalangeal erezyon,osteoliz, ankiloz, eklem çevresi periostiti, falanks uçlarında erime	5
▪ HLA B16 (38,39) veya B17	6
Negatif Romatoid faktör	4

PsA için ≥ 11 puan

2006 yılında CASPAR (psoriatik artrit için klasifikasyon kriterleri) çalışma grubu tarafından yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir (117) (Tablo 6). Aynı çalışmada diğer klasifikasyon kriterleri ile karşılaştırıldığında, bunun daha spesifik; ancak sadece Vasey-Espinoza kriterlerine göre daha az sensitif olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. PsA için CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) kriterleri (117)

İnflamatuvar eklem değişikliğinin (eklem, omurga veya enthesel)		
+ aşağıdakilerden ≥ 3'nü sağlaması gereklidir		
1-Psoriasis bulgusu (a.b.c den herhangi birisi)	a- Halen mevcut psoriasis*	Halen psoriasisın olması ciltte veya kafa derisinde romatolog veya dermatolog tarafında tespit edilmiş psoriasisın olmasıdır.
	b-Geçmişte psoriasis hikayesi	Kişisel psoriasis öyküsünün olması hastadan, aile hekiminden, dermatolog, romatolog veya diğer kalifiye sağlık elemanlarında alınan öykü olarak tanımlanır.
	c-Psoriasis için aile öyküsü olması	Hasta bildirimine göre birinci veya ikinci derecede yakınlarında psoriyazis olması
2-Psoriyatik tırnak distrofisi		Başvuru sırasında yapılan fizik muayenede tırnak(lar)da tipik psoriyatik tırnak distrofilerinin (onikolizis,yüksükleşme veya hiperkeratoz) bulunması
3-Negatif romatoid faktör		Romatoid faktörün lateks haricindeki metotlarda (tercihen ELISA veya nefelometrik yöntemler) yerel laboratuvar referans değerlerine göre negatif bulunması
4-Daktilit (a veya b den herhangi birisi)	a-Halen mevcut	Halen mevcut tüm parmakta şişlik
	b-Öyküde olan	Bir romatolog tarafından kaydedilmiş tüm parmağın şiştiği/daktilitin saptanmış olması

5- Eklem çevresinde yani kemik oluşumu bulgusu		El veya ayak düz radyografilerinde eklem kenarlarında iyi seçilemeyen ossifikasyonla beliren jukstraartiküler yeni kemik oluşumunun bulunması (osteofitleri dışlanması gereklidir)
* Halen mevcut psoriasis 2 puan diğerlerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilir.		

1.7.8.4 LABORATUVAR BULGULARI

PsA için hiçbir tanı koydurucu laboratuvar test yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP) ve diğer akut faz yanıtları özellikle simetrik poliartritle seyreden PsA’da hastalığın klinik aktivitesine paralel olarak artmaktadır. Laboratuvar göstergeleri içinde hastalık aktivitesini belirlemede en önemli gösterge ESH’dır (94). PsA’lı hastaların % 40-60’ında özellikle poliartriküler formda hastalığı olanlarda ESH yüksektir (89,98,120). 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 (89,98,120). RF testinde yüksek yanlış pozitiflik oranı olduğu için, sonuç mutlaka diğer bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (121). 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 (122), 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 mütillans olan grupta daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği belirlenmiştir (123). Poliklonal hipergammaglobulinemi ve deri lezyonunun şiddeti ile orantılı olarak % 10-20 vakada hiperürisemi saptanabilmektedir. Sinovyal sıvıda, nötrofillerin hakim olduğu lökositoz mevcuttur. Psoriatik spondiloartropatide HLA-B27 %21-76 oranında pozitif saptanmaktadır ve sakroileitle güçlü ilişki göstermektedir (103,124). Bir çalışmada HLA-B27

pozitifliğinin hastalık klinik ya da radyolojik progresyonunu etkilemediği gösterilirken (124), diğer bir çalışmada HLA-B27 pozitif olan (özellikle HLA-DR7 varlığında) olgularda hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (125).

1.7.8.5 Radyolojik Bulgular

PsA'nın karakteristik radyografik özellikleri arasında asimetrik dağılım, DİF eklemlerin tutulumu, sakroileit ve spondilit, yeni kemik formasyonu ile kemik erozyonları, kemik ankilozu ve distal falanksların rezopsiyonu vardır(126). PsA' da eklem hasarı ciddi olabilmekte ve deformitelere yol açabilmektedir (89,120). 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 (89). Periferik eklem tutulumunda, eklem aralığı genişlemiş veya daralmış olabilmektedir. Periartiküler osteopeni RA'ya göre daha az görülmektedir. Eklem erozyonları tipik olarak kenarlardan başlayıp, merkeze doğru progrese olmaktadır. Eroziv hasar el ve ayakların küçük eklemlerinde kalem-hokka deformitesine yol açacak kadar büyük olabilmektedir (127). Falankslarda kalem ucu gibi incelme olurken, proksimal uçlarında genişleme olmaktadır. Bu bulgular artrit mütillansın özelliğidir. Asimetrik erozyonlar radyolojik olarak el bileği, MKF, PIF ve DİF eklemlerinde görülse de sıklıkla ilkin DİF eklemleri etkilenmektedir. DİF eroziv değişikliklerinin varlığı, PsA tanısını destekleyen sensitif ve spesifik radyolojik bulguları sağlayabilmektedir. Ek olarak el eklemleri, ayak eklemlerine göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenmektedir (128). PsA' da el ve ayaklardaki distal falankslarda taft rezorpsiyonu (akro-osteoliz) ve intraartiküler osseoz füzyon (kemik ankiloz) da oluşabilmektedir. Osteoliz ve ankiloz aynı elde ve hatta aynı parmakta bile olabilmektedir. Marginal erozyonlar, sıklıkla proliferatif yeni kemik oluşumu ile birlikte olmaktadır. Kemik büyümesi saçaklı, aşınmış ve fırça görünümündedir. Metakarpal ve metatarsal kemiklerde periostite yol açarak gelişmektedir. Ayak baş parmağının osteoperiostiti, PsA'da daha sık görülmektedir ve tırnak distrofisi ile ilişkilidir (129). Spondilit PsA'nın karakteristik bir özelliğidir ve bazen ankilozan spondilitten radyolojik olarak ayırmak zor olabilmektedir. PsA'nın AS'den bazı radyolojik özellikleriyle ayrıldığı McEwen (130) ve daha sonra Helliwell (131) tarafından gösterilmiştir.

Psoriatik spondiloartropatide görülen başlıca radyolojik özellikler şu şekildedir:

1. Asimetrik sakroileit mevcuttur ve evresi düşüktür.
2. Sindesmofitler daha az sayıdadır. Daha çok paramarginal ve asimetrik olma eğilimindedir, ardışık değildir.
3. Paravertebral ossifikasyon görülür.
4. Servikal omurga tutulumu daha sık görülür.
5. Özellikle servikal omurgada olmak üzere vertebra ön yüzlerinde hiperostoz görülür.

Bu sayılan radyolojik özelliklerin tersine tümüyle AS'nin radyolojik özelliklerini taşıyan PsA'lı hastalarda tanımlanmıştır (marginal tip spondilit). Helliwell ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (131), paravertebral ossifikasyonun çok nadir görüldüğü, dolayısıyla ayırımında düşük değeri olduğu ve psoriatik spondilitte servikal omurga tutuluş baskınlığının, lumbal omurganın relatif olarak az tutuluşunun bir sonucu olduğu gösterilmiştir. de Vlam K ve arkadaşlarının daha sonra yaptığı bir çalışma ise non- marginal sindesmofitler için muhtemel bir mekanizma öne sürmüştür (132). Sindesmofit morfolojisinin komşu spinal segmentteki hareket miktarının basit bir sonucu olduğunu, eğer segment zygoapofizyel eklemlerde hareket kabiliyeti gösterecek şekilde devam ediyorsa, sindesmofitin kaba olacağını öne sürmüştür. Spondilitik PsA'nın diğer karakteristik özellikleri apofizyel eklem ankilozu, interspinöz ve anterior ligaman kalsifikasyonu ve atlantoaksiyel eklem subluksasyonudur (132).

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 enteziti değerlendirmek için Doppler USG kullanılabilir. Psoriasis ve PsA'lı hastalarda aşıl tendinitini klinik muayeneye göre USG ile daha fazla sıklıkta saptanmaktadır (134). Bununla birlikte sonografik bulgular nonspesifiktir; PsA'da olduğu kadar osteoartrit ve RA'lı hastalarda da görülebilmektedir. Psoriatik artritis tanısında kullanılan diğer bir görüntüleme tekniği de manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). PsA' da sinovit, kemik erozyonları, entezit, daktilit, tendinit, sakroileit ve spondiliti görüntülemek için kullanılmaktadır. Periferik PsA sinoviti, MRG' de RA sinovisine benzer görünmektedir. Yine kemik

erozyonlarının da spesifik MRG özellikleri yoktur. Entezit, periferik ve aksiyel eklemlere komşu sıklıkla sinovit ve bazen kemik ödemiyle ilişkilidir. MRG özellikle erken sakroileitin saptanmasında oldukça duyarlıdır. Williamson ve arkadaşları, klinik olarak inflamatuvar bel ağrısı veya sakroiliak germe testi pozitif olmayan PsA'lı bir grup hastanın % 38'inde sakroileit olduğunu tespit etmiştir (135). MRG değişiklikleri kemik ödemi, sakroiliak erozyonlar, periartiküler yağ akümülayonu ve sklerozu içermektedir. Kemik ödemi erken sakroileitin 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 (136). Ayrıca sakroiliak eklem enjeksiyonuna yardım amaçlı da kullanılabilmektedir.

1.7.8.6 AYIRICI TANI

PsA'nın periferik artrit paterni nedeniyle RA'dan mutlaka ayırıcı tanısı yapılmalıdır. RA'da psoriasis ile birlikte görülebilmektedir. Bu klinik durumu ayırt etmek için aşağıda sayılan tablolara bakılmalıdır:

1. RA kadınlarda daha yaygın görülse de PsA her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmektedir.
2. PsA'da DIF eklem tutulumu yaygın görülürken, kalça ve temporomandibular eklem (TME) tutuluşu nadirdir.
3. PsA'da eklem dağılımı ışın paterninde gelişmeye eğilimlidir; bu nedenle RA' de olduğu gibi her iki tarafın aynı eklemlerin etkilenmesinden ziyade, tek bir parmağın tüm eklemlerinin etkilenmesi daha sık görülmektedir. Bu da PsA'da poliartiküler hastalıkta bile gelişen asimetriye eğilimi açıklayabilmektedir.
4. PsA'da etkilenen eklemler çevresindeki eritem derecesi ve duyarlılık, RA'ya göre daha az görülmektedir.
5. Daktilit, entesopati PsA'nın karakteristik özelliklerindendir.
6. PsA'da sakroileit ve spondilit de görülebilmektedir.
7. Subkutan nodül varlığı, pulmoner tutulum, Felty sendromu gibi RA' nın sistemik bulguları PsA' da görülmemektedir.
8. RF; RA'da % 80, PsA' da % 5- 10 pozitif saptanmaktadır.

9. DİF eklemlerini tutan osteoartrit; Heberden ve Bouchard nodüllerinin bulunması ve 1. karpometakarpal eklemlerin tutulması ile PsA'dan ayrılmaktadır. Diz ve ayak başparmağını etkileyen akut başlangıçlı monoartiküler PsA, gut atağını taklit edebilmektedir. Böyle durumlarda, eklem aspirasyonu ve ürat kristallerinin sinovyal sıvıda araştırılması gerekmektedir. Psoriatik artrit eklem travmasını takiben gelişebileceği ve alevlenebileceği bilinmektedir. İnflamasyonlu eklem sıvısı ile birlikte travmatik bir artrit varlığı, erken dönemdeki bir psoriatik artriti düşündürebilmektedir. PsA ile Reiter Sendromu arasındaki ayırım güç olabilmektedir. Çünkü her iki durumda da spondiloartropati yanı sıra periferik artrit ve cilt lezyonları mevcuttur. Keratoderma blenorajika patolojik olarak püstüller psoriasise benzemektedir. Reiter sendromunda deri lezyonları el ve ayak tabanlarında olmaya eğilimli iken, psoriatik lezyonlar ekstensör yüzlerde olma eğilimindedir. Reiter sendromundaki periferik artrit, daha sık olarak alt ekstremitelerde oligoartiküler ve asimetrik olmaya eğilimlidir. PsA ise daha sık poliartiküler olma eğilimlidir, daha şiddetli ve destrüktif seyretmektedir. PsA'da üretritin yokluğu, oküler tutulumun daha az; DİF eklem tutulumu ve sosis parmak oluşumun daha sık; HLA-B27 pozitifliğinin daha az oranda görülmesi, Reiter sendromundan ayırt etmeye yarayan diğer özelliklerdir.

Psoriatik artriti düşündüren klinik ve radyolojik bulgular kısaca aşağıda özetlenmiştir:

- Psoriasis varlığı,
- Primer osteoartrit yok iken, DİF eklemlerinin tutulması,
- Asimetrik eklem tutuluşu,
- Fleksör tenosinovit ve sosis parmak,
- RF ve subkutan nodüllerin yokluğu,
- Pozitif aile öyküsü,
- Tırnaklarda belirgin noktalanmalar (pitting>20),
- Aksiyel radyografi: sakroileit, atipik sindesmofitler ve paravertebral ossifikasyon,
- Periferik radyografi: osteopenisiz eroziv artrit, özellikle terminal falanksın tabanının genişlemesi ve terminal falangeal osteolizis.

1.7.8.7 PROGNOZ

Psoriatik artrit, uzun zamandır artritlerin hafif bir formu olarak düşünülüyordu (137); ancak son 20 yıldır yapılan çalışmalar hastalığın daha şiddetli seyredebileceğini göstermiştir (89,98,128). Gladman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (89) PsA'lı 220 hastanın % 43'ünde en az 1 eklem deformitesi, % 17'sinde ≥ 5 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.

Yapılan bir çalışmada erken tanı alan ve % 56'sının tedavi gördüğü 129 hastanın 2 yıllık izleminde, hastalarda klinik olarak iyileşme görülmesine rağmen, bazalde (Cümleye yeniden bakılmalı). hastaların % 27'sinde erozyon saptanırken, 2 yıl sonunda bu oranın % 47' ye yükseldiği görülmüştür (138).

Çeşitli faktörlerin PsA' da prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 5 veya daha fazla şiş eklemde sahip olan ve geçmişte çok sayıda tedavi gören hastalar, hastalık progresyonu açısından daha yüksek risk taşıırken, düşük ESH hızı koruyucu olarak bulunmuştur (139).

Yapılan bir çalışmada her klinik vizitte artan hasar derecesi gibi aktive inflame eklem sayısının da gelecekteki hasarın göstergesi olduğu tespit edilmiştir (140). 6 ay sonraki vizitte her aktive inflame eklem için % 4 artmış risk saptanmıştır. Benzer şekilde diğer bir çalışmada da poliartriküler hastalığın klinik ve radyolojik hasar progresyonunun bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (141). Başka bir çalışmada, daktilit gelişen parmaklarda radyolojik progresyonun arttığı gösterilmiştir (106). PsA'da bazı HLA antijenleri de hastalık progresyonu ile ilişkili görünmektedir (142). 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 (142).

PsA doğal seyri remisyon ve aktivasyonlarla ilerlemektedir. Gladman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada remisyon 12 ay süresince aktive inflame eklemin olmaması olarak tanımlanmıştır (143). 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.

PsA'lı hastalar genel popülasyonla kıyaslandığında, ölüm riskinde bir artış belirlenmiştir (144). Ölüm sebepleri genel popülasyona benzemekle birlikte, en sık ölüm nedenleri kardiovasküler 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 (145).

1.7.8.8 TEDAVİ

PsA'nın tedavisi inflamatuvar süreci kontrol altına almaya yönlendirilir. Her hastada deri ve eklem inflamasyonu arasında kesin bir uyum bulunmamasına rağmen, hastalığın deri ve eklem bulguları eş zamanlı tedavi edilmelidir. Tedavi artrit, entezit, daktilit, omurga ve deri tutulumu gibi hastalığın klinik tipine göre belirlenmeli ve tedavide fonksiyonel kaybın önlenmesi, hayat kalitesinin iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Hafif formda eklem semptomları olan ve progressif eklem hasarı olmayan hastalar için genellikle tek başına nonsteroid anti- inflamatuvar ilaçlar yeterli olabilmektedir. Orta ve ciddi hastalığı olan kişilerde ise çoğunlukla sistemik tedavi gerekmektedir. Sulfasalazine veya metotreksat tedavisi artrit için etkili iken, deri lezyonları için her zaman etkili olmayabilir. Yine siklosporin gibi ilaçlar deri lezyonları için etkili iken, artrit için yeterli etki göstermeyebilir. Klasik hastalık modifiye edici ilaçların hiçbirisi omurga tutulumuna tam etkili olamamaktadır. Bu yüzden özellikle hastalığın tüm yönlerine etki gösteren TNF- α antagonistleri gibi yeni biyolojik ajanlar, PsA tedavisi için umut verici gibi gözükmemektedir. PsA tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda ayrıntılarıyla anlatılacaktır.

Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid anti-inflamatuvar 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 (psoriasis 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 psoriasis aktive olabileceğinden, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Genellikle temel etkili tedavi başlarken köprü tedavisi amacıyla düşük-orta dozda kullanılmaktadır.

Temel Etkili Antiromatizmal İlaçlar

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 psoriasis 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.

Metotreksat

Methotreksat (MTX), PsA tedavisinde konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) içinde en yaygın kullanılan ilaçtır (150). 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 psoriasis kontrol etmede etkin olduğu Ellis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (158). Psoriatrik 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, psoriasis 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.

Antimalaryaller

Hem klorokin hem de hidroksiklorokin hastaların yaklaşık % 75'inde olumlu sonuçlar vermektedir; ancak bununla birlikte psoriasis de agreve edebilmektedir. Kutanöz toksisite yelpazesi plakların alevlenmesi, fotosensitivite, generalize eritrodermi ve püstüler psoriasis içermektedir. Bu reaksiyonların bildirilen insidansı % 0-100 arasında değişmektedir. Erken dönemdeki çalışmalarda reaksiyonlar sık izlenirken, yakın zamanda yapılan ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalarda daha az toksisite gözlenmiştir (164). Bu ajanların etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren prospektif kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

PsA’te kullanılan diğer tedavi rejimleri

Retinoik asit derivelerinin PsA’da yararlı etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (165). Bununla birlikte eklem hastalığında etkili olabilmesi uzun zaman almaktadır ve kullanımı derinin kuruması, alopesi, hiperlipidemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Fototerapi fomlarından en sık kullanılanı, 8-metoksipsoralenin oral uygulanmasını takiben, ilacı aktive eden uzun dalga ultraviyole A (PUVA) ışığı maruziyetidir. PUVA ile tedavi edilen 27 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, periferik artriti olan hastalarda % 49 iyileşme gözlenirken, spondilitli hastalarda herhangi bir yarar izlenmemiştir (166). PsA tedavisinde kolşisin de denenmiştir; ancak etkinliği kanıtlanamamıştır (167).

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 psoriasis olan 60 hastada etanercept ve plasebonun etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir (168). Çalışmada hastaların % 47’si almakta olduğu metotreksat, steroid (<10 mg/gün) ve NSAİİ’ya 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 (169). 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 (170). Bir diğer çalışmada ise etanerceptin radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (171). 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. (172). 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, PASI 75 skorunun ise sırasıyla % 65 ve % 2 olduğu görülmüştür (173).

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 görülmüştür ($p<0.001$) (174).

Anti- TNF Ajanların Güvenilirliği

Genel olarak anti-TNF ajanlar iyi tolere edilmektedir; ancak bazı yan etkileri önemlidir ve hayatı tehdit edici olabilmektedir. Önemli yan etkileri arasında ilaç reaksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle tüberküloz ve diğerk granulamatoz enfeksiyonlar, karaciğerk fonksiyon testlerinde yükselme, konjestif kalp yetmezliğinin dekompanse hale gelmesi ve lenfoma gibi malignitelerin gelişim riski sayılabilir.

Non-Farmakolojik Yaklaşımlar

Balnoterapi: Çamur ve sülfür banyoları şeklinde balneoterapinin psoriatik artritte etkili olduğu bildirilmiştir(133).

Rehabilitasyon: Her psoriatik artritli hasta fonksiyonel düzeyini korumak amacıyla rehabilitasyon yaklaşımlarından yararlandırılmalıdır. Psoriatik artritlin seyri sırasında hastanın durumunun gerektirdiği şekilde ısı uygulamaları, istirahat, eklem immobilizasyonu, egzersiz ve ortez kullanımı söz konusu olabilir.

2- MATERYAL METOD

2008- 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve psoriasis tanısı almış 78 hasta, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde psoriatic artrit yönünden değerlendirildi. Bu hastaların 37'si CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı aldı (Tablo-6 : CASPAR kriterleri). Çalışma, kesitsel (cross-sectional) bir çalışmadır. Hastaların çoğunluğu ayakta, bazıları ise yataklı birimlerde izlenmiştir.

Tüm olgularda iyi bir sorgulama ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Standart bir klinik protokol kullanılarak, her hastanın cinsiyeti, doğum tarihi, hastalık nedeniyle maluliyeti, psoriasis ve artrit başlangıç yaşı, deri lezyonlarından önce artrit olup olmadığı, hastalık başlangıcındaki artrit tipi, psoriasis klinik tipleri, psoriasis tutulum bölgeleri, ailede psoriasis varlığı, inflamatuvar tip bel-kalça ağrısı, ek hastalıkları, aldığı tedaviler, geçirdiği operasyonlar ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Servikal rotasyonlar, tragus duvar mesafesi, lomber lateral fleksiyonlar, modifiye schoberler, intermalleolar mesafeler, göğüs ekspansiyonlar, el parmak zemin mesafeler, servikal fleksiyonlar, oksiput duvar mesafeler ve ağız açıklıkları ölçülüp sonuçlar kaydedildi.

Psoriasisli hastaların lokomotor sistemi tutma şekilleri incelenmiştir. Artrit paterni (monoartrit, oligartrit, poliartrit, DİF eklem tutulumu, artrit mutilans), daktilit varlığı, entezit varlığı, sakroileit & spondilit varlığı tespit edilip kaydedildi. Deri plakları (saçlı deri, göbek, anal yarık, ekstremitte ekstansör yüzleri incelendi) ve el-ayak tırnak lezyonları (çukurluk, çizgilenme, onikolizis, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz) kaydedildi. Psoriasisin ciddiyeti, psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) standart formülü kullanılarak hesaplandı (Bkz. EK-1). PASI skoru ≤ 10 olan vakalar hafif, >10 olan vakalar orta ve şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi (175,176).

Her hastada tam kan sayımı, serum kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, ürik asit, alkalen fosfataz, IgA, C3, C4, ESH, CRP, romatoid faktör (ELISA ile), ANA (indirekt immunflöresan yöntemiyle), Anti-CCP, HLA-B27 (flow cytometry ile) ve hepatit markerlerine bakıldı.

Hastaların klinik olarak tutulan eklem bölgelerine göre el-el bileği, ayak lateral, dirsek ve diz grafileri çekildi. Her hastanın özel pozisyonda sakroiliak eklem, servikal, torakal, lumbosacral grafileri çekildi. Kontrendikasyon olmayan her hastaya kontrastlı sakroiliak eklem MRG çekildi.

Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin frekans değerleri, yüzdeleri, aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizinde ki-kare ve student t-testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması durumunda veriler arasındaki farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi.

3-BULGULAR

Çalışmamıza 40 erkek ile 38 kadın olmak üzere toplam 78 psoriasisli hasta alındı. Hastaların 37'si CASPAR kriterlerine göre psoriatik artrit tanısı aldı (% 47.4).

Tüm psoriasisli hastalar sadece psoriasis ve psoriasis+psoriatik artrit olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Tablo- 7. Hastaların genel özellikleri (n=78)

Özellik	Sadece Psoriasisli grup (n=41)	Psoriatik Artritli grup (n=37)
Yaş (yıl)	31.6±13.6	42.4±14.9
Cinsiyet (K/E)	22/19	16/21
Psoriasis başlangıç yaşı	21.4±12.1	30.4±16.7
PsA başlangıç yaşı		39.43±13.3
Yakın akrabalarında psoriasis öyküsü	%56.1(23/41)	%40.5(15/37)

Hastaların yaş ortalaması sadece psoriasisli grupta 31.6±13.6, PsA'da 42.4±14.9 olarak bulundu. Psoriasis başlangıç yaşı psoriasisli grupta 21.4±12.1, PsA grubunda 30.4±16.7 olarak bulundu. PsA artrit başlangıç yaşı 39.43±13.3 olarak bulundu. Hastaların % 48.7'sinde (38/78) yakın akrabalarında psoriasis öyküsü vardı. Bu oran psoriasis grubunda (n=41) % 56.1 (41/23), psoriatik artrit grubunda (n=37) % 40.5 (37/15) olarak bulundu.

Hastalar psoriatik deri lezyonları açısından incelendiğinde, 78 hastada (% 100) deri plakları mevcuttu. 66 hastada (% 84.6) saçlı deri tutulumu saptandı. Tırnak lezyonları açısından değerlendirildiğinde ise 55 hastada (% 70.51) tırnak tutulumu saptandı. 55 hastada (% 70.51) el tırnak bulguları (% 96.4 çukurluk, % 3.6 çizgilenme), 49 hastada (% 62.82) ayak tırnak bulguları (% 5 çukurluk, % 15 onikolizis, % 29 subungual hiperkeratoz) saptandı. Hastaların deri ve tırnak tutulumları Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8. Hastalardaki psoriatik deri ve tırnak lezyonları

Lezyon yeri	Psoriasis (n=41)		Psoriatik Artrit (n=37)	
	Var	Yok	Var	Yok
Saçlı deri	39(%95)	2(%5)	26(%73)	11(%27)
Deri plakları	41(%100)	0(%0)	37(%100)	0(%0)
El tırnak noktalanmaları	21(%51)	20(%49)	32(%86.5)	5(%13.5)
Ayak tırnak onikolizis	3(%7)	38(%93)	12(%32)	25(%68)
Ayak tırnak subungual hiperkeratoz	8(%20)	33(%80)	21(%57)	16(%43)

PsA'lı hastaların tırnaktaki çukurluk sayısı 20↓: 1 (%3), 20-40 : 24 (%72.7), 60 ve ↑: 8(%24.2) olarak bulundu. PsA'lı hastalarda tırnaktaki çukurluk sayısı Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9. PsA'lı hastalarda tırnaktaki çukurluk sayısı

Tırnaktaki çukurluk sayısı	20↓	20-40	60 ve ↑
Oranlar	1 (% 3)	24 (% 72.7)	8 (% 24.2)

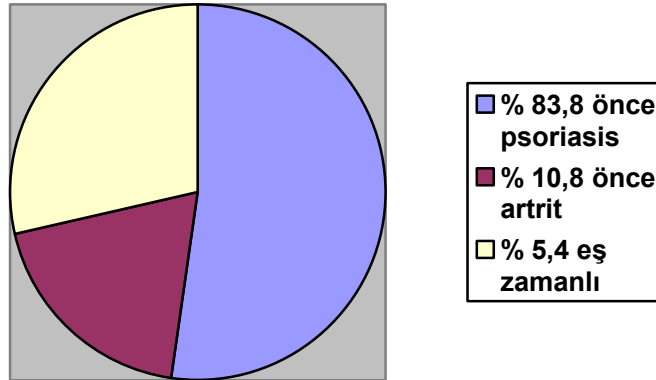
Çalışmaya alınan hastaların cilt ve klinik bulgularının 73 (% 93.6)' ü psoriasis vulgaris, 1(% 1.3)'i püstüler psoriasis, (% 2.6)'si guttat psoriasis, 1(% 1.3)'i eritrodermik, 1(% 1.3)'i palmoplanter psoriasis idi. Psoriasis ve PsA gruplarında psoriasis cinslerinin görülme oranları Tablo -10'da gösterilmiştir.

Tablo -10. Psoriasis ve PsA ‘da psoriasis cinsi

	Psoriasis (n=41)	PsA (n=37)
Plak	40 (% 97.6)	33 (% 89.2)
Guttat	1 (% 2.4)	1 (% 2.7)
Püstüler	0 (% 0)	1 (% 2.7)
Eritrodermik	0 (% 0)	1 (% 2.7)
Palmoplanter	0 (% 0)	1 (% 2.7)

Çalışmaya alınan hastaların % 83.8’inde artrit psoriasisden sonra, % 10.8’inde artrit psoriasisden önce ve % 5.4 olguda ise artrit ve psoriasis eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştır. Artrit ve psoriasis başlangıç ilişkisi Şekil-1’de gösterilmiştir.

Şekil-1. Psoriasis ve Psoriatik Artrit Görülme Zamanı



Psoriatik artrit tutulum karakteristikleri:

Hastaların PsA başlangıcındaki lokomotor sistem tutulumu incelendiğinde 10 hastada asimetrik oligoartrit (% 27), 2 hastada monoartrit (% 5.4), 11 hastada daktilit (% 29.7), 11 hastada DIF tutulumu (% 29.7), 11 hastada simetrik poliartrit (% 29.7), 12 hastada sakroileit (% 32.4) ve 7 hastada SpA (% 18.9), 7 hastada inflamatuvar entezit (% 18.9) vardı. PsA’lı hastaların 23 (% 62.2)’ü geçmişte/halen

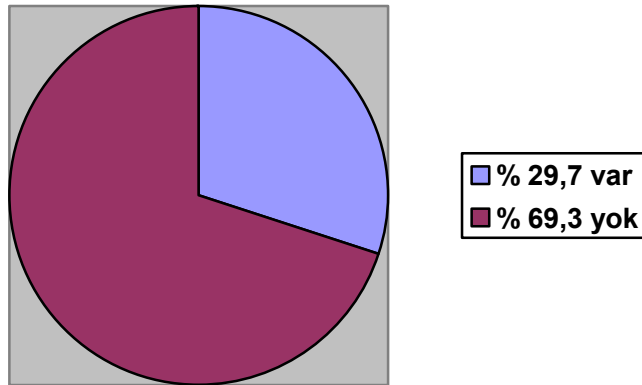
periferik artriti mevcutken, 14 (% 37.8)'ü geçmişte/halen periferik artriti mevcut değildi.

Hastaların başlangıçtaki lokomotor sistem tutulumları Tablo- 11' de, DİF tutulumu ve daktilit varlığı Şekil-2-4'te gösterilmiştir.

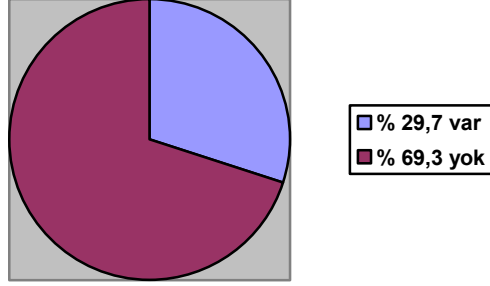
Tablo-11. Hastalık başlangıcındaki lokomotor sistem tutulum örnekleri:

Lokomotor Sistem Tutulumları	(%) Oranları
Simetrik poliartrit	% 29.7
Asimetrik oligartrit	% 27
Spondiloartropati	% 18.9
İnflamatuvar entezit	% 18.9
Monoartrit	% 5.4
Sakroileit	% 32.4

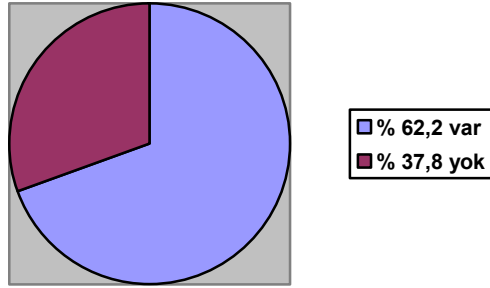
Şekil-2. Hastalık başlangıcındaki DİF tutulumu



Şekil-3. Hastalık başlangıcındaki daktilit varlığı



Şekil-4. Periferik artrit var/yok (geçmişte/Halen periferik artriti mevcudiyeti)



Hastaların ortalama bir yıllık takiplerinde lokomotor sistem tutulum paterni oligoartrit yönünde artmıştır. Locomotor sistem tutulumları açısından değerlendirildiğinde % 35.1'nde oligoartrit, % 8.1'inde inflamatuvar entezit, % 32.4'ünde sakroileit, % 10.8'inde spondilit ve % 10.8'inde ise monoartrit saptanmıştır. Kronik inflamatuvar bel ağrısı incelendiğinde, PsA'lı hastaların % 48.6' sında kronik bel ağrısı varken, % 51.4' ünde kronik bel ağrısı yoktu. Kalça eklem tutulduğu açısından değerlendirildiğinde ise; hastaların % 18.9'unda kalça tutulumu görüldü. PsA'lı hastalarımızın hiç birinde tenosinovit veya öyküsü yoktu. Hastaların son eklem tutulum paternleri, DIF tutulumu, entezit ve daktilit varlığı Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11. İzlem sırasındaki eklem tutulum örnekleri

Lokomotor Sistem Tutulum Örnekleri	N (%)
Aktif artrit yok	13 (% 35.1)
Asimetrik oligoartrit	13 (% 35.1)
Simetrik poliartrit	0 (% 0)
Monoartrit	4 (% 10.8)
Artritis mutilans	0 (% 0)
Sakroileit	12 (% 32.4)
Spondilit	4 (% 10.8)
DİF tutulumu (var/yok)	(% 24.3)
Daktilit (var/yok)	(% 10.8)
Entezit (var/yok)	(% 8.1)
Kalça eklem tutulumu (var/yok)	(% 18.9)

Sakroileit 12 hastanın 2 (% 16.7)'sinde izole, 3 (% 25)'inde periferik eklem tutuluşu ile birlikte ve 7 (% 58.3) hastada spondilit ile birliktelik görülmüştür. Sakroileit olan hastaların radyolojik değerlendirmesinde % 83.3'ünde bilateral sakroileit, % 16.7'sinde ise unilateral sakroileit saptanmıştır (Unilateral grade 3-4 ; Bilateral grade 1-2 sacroileitler değerlendirilmeye alınmıştır). Hastalarımızın 11'inde (% 29.7) DİF eklem tutulumu görülmüştür. DİF eklem tutulumu olan hastaların 9'unda simetrik poliartrit, 2'sinde ise asimetrik oligoartrit ile birliktelik saptanmıştır. Tırnakta çukurluk, onikoliz ve subungual hiperkeratoz varlığında DİF tutulumu anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). DİF eklem tutulumu ve tırnak lezyonları ilişkisi Tablo-12'da gösterilmiştir.

Tablo-12. DİF eklem tutulumu ve tırnak lezyonları ilişkisi

	DİF (YOK)	DİF (VAR)	P
ONİKOLİZİS			
YOK	23 (% 92)	2 (% 8)	0.005
VAR	10 (% 83.3)	2 (% 16.7)	
ÇUKURLUK			
YOK	5 (% 100)	0	0.005
VAR	22 (% 68.7)	10 (% 31.3)	
SUBUNGUAL HİPERKERATOZ			
YOK	15 (% 93.7)	1 (% 6.3)	0.005
VAR	18 (% 85.7)	3 (% 14.3)	

PsA'lı hastalarımızda DİF eklem tutulumu ile Simetrik poliartrit arasında anlamlı ilişki bulunurken asimetrik oligartrit arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. DİF eklem tutulumu ile Simetrik poliartrit ve Asimetrik oligartrit arasındaki ilişki Tablo-13 'te gösterilmiştir.

Tablo-13. DİF tutulumu ile Simetrik poliartrit ve Asimetrik oligartrit arasındaki ilişki

	DİF VAR		DİF YOK		P
	N	%	N	%	
	11	29.7	26	70.3	
Simetrik poliartrit					
VAR	9	81.8	2	7.7	0.001
YOK	2	18.2	24	92.3	
Asimetrik oligartrit					
VAR	2	18.2	8	30.8	0.626
YOK	9	81.8	18	69.2	

PsA'lı hastalarımızın Sakroiliak eklem tutulumu ile Periferik eklem tutulumu arasında istatistiksel anlamlı beraberlik bulunamamıştır. Tablo-14' te sakroileit periferik eklem tutulumu ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo-14. Sakroileit-Periferik artrit ilişkisi

	PERİFERİK ARTRİT VAR		PERİFERİK ARTRİT YOK		P
	N	%	N	%	
	23	62.2	14	37.8	
SAKROİLEİT					
VAR	5	41.7	7	58.3	0.322
YOK	18	72	7	28	

Hastalarımızda HLA-B27 pozitifliği ile sakroileit, asimetrik oligoartiküler eklem tutulumu, simetrik poliartiküler eklem tutulumu, monoartrit, daktilit ve inflamatuvar entezit ilişkisine bakıldı. HLA-B27 ile İnflamatuvar entezit arasında istatistiksel anlam bulunurken periferik artrit, daktilit, sakroileit ile anlamlı ilişki bulunamadı. Tablo-15'te HLA-B27 ile periferik artrit, sakroileit, daktilit ve inflamatuvar entezit arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo-15. HLA-B27 ile periferik artrit, sakroileit, daktilit ve entezit ilişkisi

	HLA-B27 (–)		HLA-B27 (+)		P
	N	%	N	%	
	32	89.2	5	10.8	
DİF TUTULUMU	11	100	0	0	1.0
ASİMETRİK OLİGARTRİT	9	90	1	10	1.0
SİMETRİK POLİARTRİT	11	100	0	0	1.0
MONOARTRİT	2	100	0	0	1.0
SAKROİLEİT	11	91.7	1	8.3	0.495
İNFLAMATUVAR ENTEZİT	4	57.1	3	42.9	0.031
DAKTİLİT	11	100	0	0	1.0

PsA'lı hastalardan kronik bel ağrısı olanların (n:18) 8'inde radyolojik sakroileit mevcuttu (% 44.4). 10 hastada sakroileit yoktu (% 55.6). Kronik bel ağrısı olan hastalarda radyolojik olarak sakroileit görülme ilişkisi Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16. Kronik bel ağrısı – sakroileit ilişkisi

	SAKROİLEİT VAR		SAKROİLEİT YOK	
	N	%	N	%
KRONİK BEL AĞRISI				
VAR	8	44.4	10	55.6
YOK	4	21.1	15	78.9

PsA'lı hastaların ilk muayene bulgularında ortalama servikal rotasyonları 81.4 ± 9.8 , ortalama tragus duvar mesafeleri 14.0 ± 2.2 , ortalama lomber lateral fleksiyonları 16.4 ± 3.0 , modifiye schoberleri 5.1 ± 1.4 , intermalleolar mesafeleri 86.1 ± 15.3 , göğüs ekspansiyonları 5.2 ± 1.5 , el parmak zemin mesafeleri 12.2 ± 14.0 , servikal fleksiyonları 1.7 ± 1.4 , oksiput duvar mesafeleri 3.75 ± 3.45 , ağız açıklığı 4.4 ± 0.6 olarak ölçüldü. PsA'lı hastaların PASİ skorları 19.1 ± 15.9 olarak ölçüldü. Psoriasis grubuyla karşılaştırıldığında (PASİ : 21.6 ± 16.9) istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı (p: 0.504). Hastaların ilk muayene bulguları Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17. Psoriasis ve Psoriatik artritli hastaların ilk muayene bulguları

Muayene bulguları	Psoriasis (n:41)	PsA (n:37)	p
Ortalama Servikal Rotasyon	86.1 ± 3.9	81.4 ± 8	0.006
Ortalama Tragus-Duvar Mesafesi	12.4 ± 1.9	14.0 ± 2.2	0.001
Ortalama Lomber Lateral Fleksiyon	17.4 ± 3.17	16.4 ± 3.0	0.168
Modifiye Schober	5.8 ± 1.1	5.1 ± 1.4	0.027
İntermalleolar Mesafe	94.1 ± 13.8	86.1 ± 15.3	0.018
Göğüs Ekspansiyonu	5.7 ± 1.1	5.2 ± 1.5	0.123
EPZM	9.3 ± 9.3	12.2 ± 14.0	0.282
Servikal Fleksiyon	1.0 ± 1.0	1.7 ± 1.4	0.014
Oksiput-Duvar Mesafesi	2.24 ± 2.32	3.75 ± 3.45	0.025
Ağız Açıklığı	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.6	0.248
PASİ	21.6 ± 16.9	19.1 ± 15.9	0.504

PsA'lı hastaların ortalama sedimantasyon hızları 14.9 ± 16.2 mm/h, CRP değerleri ise 7.7 ± 9.9 mg/dl olarak bulundu. Ortalama ALP değerleri 77.5 ± 25.0 , Ürik asit 4.6 ± 1.3 , Total Kolesterol 185 ± 47.9 , Trigliserit 180.6 ± 109.2 , C3 120.1 ± 37.2 , C4 22.9 ± 6.11 olarak bulundu. Hastaların laboratuvar verileri Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo-18. Hastaların Laboratuvar verileri

Parametre	Ortalama $\pm$ SD
ESH (mm/saat)	14.9 $\pm$ 16.2
CRP (mg/lt)	7.7 $\pm$ 9.9
RF (IU/ml)	20.5 $\pm$ 3.16
ALP (U/L)	77.5 $\pm$ 25.0
Ürik asit (mg/dL)	4.6 $\pm$ 1.3
T.Kolesterol(mg/dL)	185.2 $\pm$ 47.9
Trigliserit (mg/dL)	180.6 $\pm$ 109.2
HDL (mg/dL)	43.1 $\pm$ 11.7
LDL (mg/dL)	106.7 $\pm$ 39.9
IgA (mg/dL)	273.7 $\pm$ 105.0
C3 (mg/dL)	120.1 $\pm$ 37.2
C4 (mg/dL)	22.9 $\pm$ 6.11
Hgb	41.3 $\pm$ 4.0
Wbc	9.0 $\pm$ 3.6
Plt	291 $\pm$ 167.8

PsA'lı hastalarda ANA, Anti-CCP, HLA-B27 pozitifliği incelendiğinde, ANA hastaların % 5.4'ünde pozitif, HLA-B27 hastaların % 8.1'inde ve Anti-CCP hastaların % 32.4'ünde pozitif bulunmuştur. Şekil-19' da PsA'lı hastalarda ANA, HLA-B27, Anti-CCP dağılımı gösterilmiştir.

Şekil-19.PsA' lı hastalarda ANA, HLA-B27, Anti-CCP pozitifliği

	NEGATİF	POZİTİF
ANA	% 94.6	% 5.4
HLA-B27	% 91.9	% 8.1
Anti CCP	% 67.6	% 32.4

PsA'lı hastaları, eşlik eden hastalıkları yönünden incelediğimizde 3 hastada hipertansiyon, 1 hastada aterosklerotik kalp hastalığı, 1 hastada ise HT+DM+ASKH birlikteliği görüldü (5 hasta). 32 hastada eşlik eden ek hastalık yoktu. Hastalarımızın yakın akrabalarında 1 RA, 1 AS, 1 PsA- Spondilit hastası mevcuttu.

Aldıkları tedavi açısından değerlendirildiğinde en sık kullanılan temel etkili ilaç % 27 ile (n=10) metotreksattı. 2 hasta kortikosteroid, 2 hasta salazoprin+metotreksat, 1 hasta siklosporin, 1 hasta leflunamid ve 1 hasta Azotioprin tedavisi almaktaydı. 3 hastaya ise anti-TNF tedavisi alıyordu. Hastaların aldıkları tedaviler Tablo-20' da gösterilmiştir.

Tablo-20. Hastaların aldığı tedaviler

Tedavi	n (%)
Hiç ilaç almıyor	16 (% 43.2)
Metotreksat	10 (% 27)
Leflunomide	1 (% 2.7)
Siklosporin A	1 (% 2.7)
Azotioprin	1(% 2.7)
Kortikosteroid	2 (% 5.4)
SLP+MTX	2 (% 5.4)
Anti-TNF	3 (% 8.1)

4-TARTIŞMA

PsA, psoriasis ile ilişkili olarak gelişen, eklem inflamasyonu ile seyreden ve romatoid faktörün (RF) genellikle negatif olduğu kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). PsA, gerek demografik gerek klinik özellikler itibariyle bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bu çalışmada bölgemizde yaşayan Psoriasisli hastaların lokomotor sistem tutulum şekilleri klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleriyle incelenmiştir. Psoriasisli hastalarda artrit prevalansı % 7-42' dir(28,29). Karaoğlu ve arkadaşlarının Türkiye'de psoriasisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada (30) PsA insidansı % 13.7, Alper ve ark.'nın çalışmalarında (31) % 11.4, Özel ve arkadaşlarının çalışmalarında (32) ise % 20 olarak tespit edilmiştir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada Psoriasisli PsA görülme oranı % 6, G.Afrikada'ki klinikte % 42 bulunmuştur (177). Bizim çalışmamızdaki psoriasisli hastalarda psoriyatik artrit görülme oranı % 47.4 olarak bulunmuştur. Literatürde saptanan bu farklı oranların nedeni, çalışmalara alınan hasta sayılarının ve psoriyatik artrit tanısında kullanılan kriterlerin farklılığı olabilir. Çalışmamızda saptadığımız oranın biraz yüksek olmasını, CASPAR kriterlerinde periferik artrit haricinde inflamatuvar omurga ve entezit'in tanı koydurucu özelliği olması olarak düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PsA tanılı hastaların ortalama yaşı 42.4 ± 14.9 olup, psoriasis başlangıç yaşı ortalama 30.4 ± 16.7 , PsA başlangıç yaşı ise 39.4 ± 13.3 olarak bulunmuştur. Bu bilgiler literatür ile uyumludur (89,96,97). Çalışmamızda erkek cinsiyeti daha fazla etkilenmiştir (% 56.8 erkek, % 43.2 kadın). Literatürde PsA'da kadın-erkek cinsiyetin eşit oranda etkilendiği görülmekle birlikte bazı serilerde kadın, bazı serilerde erkek hakimiyeti bildirilmektedir (89,98,101). Bizim çalışmamızda erkek hastalar daha fazla etkilenmiş olarak bulunmuştur. Hemen tüm serilerde ortalama PsA başlangıç yaşının 40'lı yaşların hemen öncesidir. Kadınlar için menopozal dönemin hemen öncesinde östrojenin düşüşüne geçmesi immun sistemde yanıtların değişmesine yol açarak PsA'nın ortaya çıkışını kolaylaştırmış olabilir. PsA % 70 olguda psoriasisden sonra ortaya çıkmaktadır ve genellikle psoriasisin ilk bulgularından yaklaşık 10 yıl sonra görülmektedir; fakat 20 yıla kadar da uzayabilmektedir (64,65). Buna karşın, olguların % 14-21'inde artrit psoriasisden önce (ort. 10-15 yıl) gelişirken (65,66), % 11-15 olguda ise artrit ve psoriasis aynı

anda ortaya çıkmaktadır (64, 66). Bizim olgularımızın % 83.8'inde artrit psoriasisden sonra, % 10.8'inde ise artrit psoriasisden önce ve % 5.4'ünde ise artrit ve psoriasis eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmamızdaki psoriasisin PsA'ten önce görülme oranı yüksek çıkmıştır. Bu fazlalığın serimizin lokalizasyonundan kaynaklanması muhtemeldir.

PsA heterojen bir hastalıktır. Moll ve Wright kriterlerine göre beş PsA subgrubu tanımlanmıştır: Ağırlıklı olarak DİF eklemlerini içeren artrit, artrit sınırlı, simetrik poliartrit, asimetrik oligoartrit, spondiloartropati. Bazı çalışmalarda asimetrik oligoartiküler formun en sık görülen alt tip olduğu bildirilirken, diğer bazı araştırmacılar da simetrik poliartrit formun en sık görülen form olduğunu bildirmişlerdir (64,71-75). Jones ve arkadaşlarının yaptıkları ve 100 PsA hastasını içeren bir çalışmada hastaların % 63'ü simetrik poliartrit grubunda, % 26'ı oligoartrit grubunda yer alırken, % 6 hastada spondilit ve yine % 6 hastada sakroileit saptanmıştır (75). Benzer şekilde Gladman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 220 hastanın % 40'ı poliartrit grubunda yer alırken, % 14 hastada oligoartrit, % 27 hastada ise sakroileit varlığı gösterilmiştir (64). Buna karşılık Kamer ve arkadaşları 100 hastalık seride % 54 ile oligoartrit grubunun en sık görülen form olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada poliartrit grubu % 25, spondilit grubu ise % 21 olarak bulunmuştur (72). Yine Veale ve arkadaşlarının 100 hastalık çalışmasında da oligoartrit grubunun % 43 ile en sık görülen form olduğu bildirilmiştir (74). Aynı araştırmacılar poliartrit grubunu % 33, sakroileit grubunu ise %15 olarak bildirmişlerdir. Torre-Alonso ve arkadaşlarının İspanya'da 180 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise oligoartrit ve poliartrit gruplarının benzer oranda görüldüğü (% 37'e % 35) bildirilmiştir (73). Eklem tutulum paternlerinin dağılım sıklığı açısından bu kadar farklı oranlar bildirilmesinin olası nedeni, kısmen araştırmacılar tarafından farklı tanımlar kullanılması ve paternlerin zaman içinde değişim göstermesidir (70). Örneğin oligoartiküler form poliartrit forma dönebilmekte veya hastalık poliartrit başlayıp zaman içinde sadece birkaç eklemde kalıcı olabilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hastaların % 29.7'sinde simetrik poliartrit, %27'inde asimetrik oligoartrit, % 18.9'unda spondilit, % 18.9'unda inflamatuvar entezit ve % 5.4'ünde monoartrit saptanmıştır. DİF eklem tutulumu PsA'nın klasik formu olarak düşünülse de vakaların % 5-17'sinden sorumludur. Bu tablo tek başına oluşabildiği gibi sıklıkla diğer paternlerle birlikte

karşıma çıkmaktadır. Simetrik veya asimetrik olabildiği gibi tutulan eklem sayısı tek ya da daha fazla olabilir. Bizim çalışmamızda DİF eklem tutulumu hastaların 11'inde (% 29.7) görülmüştür ve genel olarak diğer serilerden biraz fazla çıkmıştır. Bu fazlalığın serimizin psoriasis lokalizasyonundan kaynaklanması muhtemeldir. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumuna % 30-40 oranında rastlanırken, PsA'lı hastalarda % 67-90 oranında tırnak değişiklikleri saptanmaktadır (75, 84). En yaygın bulgular el parmağı tırnaklarında noktalanma şeklinde çukurlaşmalar (pitting), ayak tırnaklarında ise subungual hiperkeratozdur. Bizim çalışmamızda 12 (% 32) hastada onikoliz, 21 (% 57) hastada subungual hiperkeratoz, 32 (% 86.5) hastada ise çukurluk saptanmıştır. Tırnak değişiklikleri DİF eklem tutulumu olan hastalarda daha sık görülmektedir (75, 84). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da pitting ve onikoliz varlığında DİF tutulumu anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Artritis mutilans, falanks, metatarsofalangial ve metakarpofalangial kemiklerin ilerleyici osteolizi ile karakterizedir. Bu örnek olguların sadece % 1- 5' inde görülmektedir. Bizim çalışmamızda artritis mutilans saptanmamıştır. Artritis mutilansın diğer serilerden farklı çıkmasının sebebini, zaten nadir görülen klinik tablonun küçük serilere rastlamamasına bağladık. 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 görülmektedir (% 2-4) ve vakaların çoğu periferik artritle birlikte seyretmektedir. Bizim çalışmamızda 7 hastada spondilit (% 18.9) saptandı. Bu vakaların 63'ünde spondilit periferik eklem tutuluğu ile birliktelik gösterirken, 3 vakada ise sakroileit ile birlikteydi ve sadece 1 olguda izole spondilit mevcuttu. Diğer serilere göre spondilit oranının yüksek olmasının nedeninin de görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemenin, özellikle MRG'nin daha sık kullanılması olduğunu düşünüyoruz.

PsA tanılı hastalarda sakroileit sıklığı ile ilgili literatürde % 6-30 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 12 (% 32.45) hastada sakroileit saptanmıştır. Bu vakaların 2 'sinde izole sakroileit (% 16.7), 3' ünde periferik eklem tutuluğu ile birlikte (% 25), 7 hastada spondilit ile birliktelik saptanmıştır (% 58.3). Lambert ve Wright' ın yaptığı bir çalışmada (78) PsA'lı hastaların % 40' ında spondilit tespit edilirken, % 21'inde sakroileit saptanmıştır. Aynı çalışmada sakroileitli hastaların % 71'inde periferik artritis olduğu gözlenmiştir. Bizim

çalışmamızda da yüksek oranda sakroileit ile periferik eklem ve spondilit birlikteliği saptanmış; serimizde sakroileit oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sakroileit saptanan hastaların radyolojik değerlendirmesinde %83.3'ünde bilateral sakroileit, % 16.7'sinde ise unilateral sakroileit saptanmıştır. PsA'da daha çok asimetrik sakroileit saptanmasına rağmen, bizim çalışmamızda simetrik sakroileit sıklığı daha fazla oranda görülmüştür. Bu fazlalığın, serimizin sacroileit lokalizasyonundan kaynaklanması muhtemeldir.

Psoriatik spondiloartropatide HLA-B27 % 21-76 oranında pozitif saptanmaktadır ve en güçlü ilişki sakroileitlidir (78, 99). Marsal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sakroileitli olguların % 42.9'unda HLA-B27 pozitif saptanmıştır (76). Literatürde yayımlanan bir diğer çalışmada HLA-B27 ile DİF tutulumu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (149). Bizim çalışmamızda ise HLA-B27 pozitifliği ile sakroileit ve periferik eklem tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir birliktelik bulunmamıştır; ancak HLA-B27 pozitifliği ile inflamatuvar entezit arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p: 0.031). Bunda en önemli nedenin, HLA-B27 bakılan hastaların genel hasta populasyonuna göre daha az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Psoriatik artritli hastalar tipik olarak RF için seronegatifdir; ancak hastaların % 5-10'unda pozitif saptanabilmektedir (64, 73, 95). Aynı şekilde antinükleer antikor (ANA) PsA'lı hastalarda % 14-16 oranında pozitif saptanabilmektedir (98). PsA'te anti-CCP pozitiflik oranı ise % 16 saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda, literatür ile uyumlu bulunmuştur (ANA % 5.4, RF % 2.7, Anti-CCP % 32.4).

Sonuç olarak bu çalışmada bölgemizdeki PsA tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiş, en sık görülen PsA subgrubunun simetrik poliartrit ve asimetrik-oligoartrit olduğu bulunmuştur. DİF eklem tutuluğu ile tırnak lezyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. Psoriasis ve artrit başlangıç zamanları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sakroileit sıklığı literatürle uyumlu bulunmuş; ancak daha çok bilateral olarak saptanmıştır. HLA-B27 pozitifliği ile sakroileit ve periferik eklem tutuluğu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tedavide en sık kullanılan temel etkili ajan metotreksattır. Dirençli hastalarda biyolojik ajanlar etkili seçeneklerdir.

5-ÖZET

Psoriasis benign, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lokomotor sistem de psoriasis ile ilişkili olarak etkilenebilmektedir. Psoriasis yaklaşık % 2-3 sıklığında görülürken, PsA yaklaşık % 0.5-1 sıklığında görülür. Psoriasisin lokomotor sistem tutulum şekilleri spondilit, periferik artrit (arthritis mutilans, asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, monoartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, daktilit), inflamatuvar entezit, tenosinovit, sakroileit ve kalça eklemi tutulumu ile karakterizedir. Biz bu çalışmada bölgemizdeki psoriasis hastalarındaki lokomotor sistem tutulum karakteristiklerini araştırmayı amaçladık.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvurup psoriasis tanısı almış 38'i kadın toplam 78 hasta, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde değerlendirilerek 37 hastada (% 47.4) psoriatik artrit varlığı saptandı. Tanıda CASPAR kriterleri kullanıldı.

Bu çalışmada en sık görülen PsA subgrubunun simetrik poliartrit olduğu ve DİF eklem tutuluşu ile tırnak lezyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu belirlendi. Hastaların % 32.4'ünde sakroileit, % 29.7'sinde simetrik poliartrit, % 29.7'sinde DİF eklem tutulumu, % 29.7'sinde daktilit, % 27'sinde asimetrik oligoartrit, % 18.9'unda spondiloartropati, % 18.9'unda inflamatuvar entezit, % 18.9'unda kalça tutulumu ve % 5.4'ünde monoartrit saptanmıştır.

Çalışmamızda psoriasis başlangıç yaşı, sadece psoriasisli grupta 21.4 ± 12.1 psoriatik artritli grupta 30.4 ± 16.7 olarak bulunurken, psoriatik artrit başlangıç yaşı 39.43 ± 13.3 olarak bulundu. Bu çalışmada sakroileit, 12 hastanın 2 (% 16.7)'sinde izole, 3 (% 25)'ünde periferik eklem tutuluşu ile birlikte, 7 (% 58.3)'sinde spondilit ile birliktelik göstermiştir. Sakroileit olan hastaların radyolojik değerlendirmesinde % 83.3'ünde bilateral sakroileit, % 16.7'sinde ise unilateral sakroileit saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda psoriasisli hastalarda psoriatik artrit görülme oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Hastalardaki periferik artrit, sakroileit, inflamatuvar entezit ve spondiloartropati oranları da oldukça yüksektir. Bu nedenle tanının atlanmaması için Dermatoloji ve FTR-Romatoloji Birimlerinin, multidisipliner davranarak hastaları ayrıntılı incelemeleri gerekmektedir.

6-KAYNAKLAR

1. McGowan JW, Pearce DJ, Chen J, Richmond D, Balkrishnan SR. The skinny on psoriasis and obesity. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1601-2.
2. Rocha Pereira P, Santos Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001;303(1-2):33-9.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. Psoriasis. *Andrew's Disease Of the Skin*. 9th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;218-234.
4. Güneş T. History and epidemiology of psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(13):1-4.
5. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2th Ed. Edinburg: Mosby 2003;1:125-149.
6. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25(6):535-46.
7. Kundakçı N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41(4):220-4.
8. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003;1:407-427.
9. Raychaudhuri SP, Farber EM. Prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):16-7.
10. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(3):450-6.
11. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982;62(3):229-36.
12. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(3):428-34.

- 13.** Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: Rook's Textbook of Dermatology: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7th ed. Oxford: Black Scientific Publications, 2004;2:35.1-69.
- 14.** Braun Falco O, Plewing G, Wolff H, Burgdorf WHC. Psoriasis. In Dermatology: 2nd ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg Newyork. 2000;585-608
- 15.** Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chian N, Christophers E, Voorhess JJ. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. Arch Dermatol 2001;137(11):1447-54.
- 16.** Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007;25(6):606-15.
- 17.** Tomi NS, Kranke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis and erythroderma, and in healthy control subjects. J Am Acad Dermatol 2005;53(1):67-72.
- 18.** Waldman A, Gilhar A, Duek L. Incidence of candida in psoriasis a study on the fungal flora of psoriatic patients. Mycoses 2001;44(3-4):77-81.
- 19.** Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Pesrigo A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. J Invest Dermatol 2005;125(1):61-7.
- 20.** Fortuna DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. Dermatol Clin 2005;23(4):681-94.
- 21.** Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. Arch Dermatol 2005;141(12):1580-4.
- 22.** Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):574-80.
- 23.** Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002;46(1):1-23.
- 24.** Fry L. An Atlas of Psoriasis. 2nd Ed. London: Taylor and Francis, 2000;1-89.

- 25.** Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji’de Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O, 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri, 1994;315-332.
- 26.** Wright V, Moll JMH, Psoriatic Arthritis. In: Wright V, Moll JMH, eds. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1976: 169-223.
- 27.** Lombolt.G. Prevalance of the skin disease in a population: A census study from the Faroe islands . Dan Med Bull 1964; 11: 1-7.
- 28.** Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O’Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted Country, Minnesota, USA, 1982-1991. J Rheumatol 2000; 27: 1247- 1250.
- 29.** Gladman DD, Psoriatic arthritis. Dermatol Ther 2004 ;17: 350- 363.
- 30.** Karaoğlan B, Gül O, Koca İ, Karabay Y. Psoriazis Vulgariste Psöriatik Artrit insidansı, hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular. Romatol Tıp Rehab 1992; 3(3): 10- 14.
- 31.** Alper S, Peker Ö, Avcı O ve ark. Psoriazis Vulgariste Psöriatik Artrit görülme sıklığı. Ege Fiz Tıp Reh Der 1997; 3(2): 93- 96.
- 32.** Özel S, Tetik S, Ünal B, Koca I. Psöriazis Vulgariste Psöriatik Artrit görülme sıklığı. Ege Fiz Tıp Reh Der 1997; 3(4): 259- 261.
- 33.** O’Neill T, Silman AJ. Psoriatic Arthritis. Historical background and epidemiology. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 245- 261.
- 34.** Bruce IN. Psoriatic arthritis: clinical features. In: Hochberg MC, Silman JS, Smolen ME, Weinblatt M, eds. Rheumatology, 3rd edn. Philadelphia: Mosby, 2003: 1241-1252.
- 35.** Saderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo – Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61: 911- 915.
- 36.** Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 441- 447.
- 37.** Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of United States. J Am Acad Dermatol 2005; 53(4): 573-577.

38. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 216- 224.
39. Lomholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics. Copenhagen: GEC GAD, 1963: 157- 184.
40. Hellgren L. Psoriasis: the prevalence in sex, age and occupational groups in total populations in Sweden; morphology, inheritance and association with other skin and rheumatic diseases. Stockholm: Almqvist and Wiksell, 1967: 65- 71.
41. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type 1 and type 2 as subtypes of nonpustular psoriasis. In: Roenigk H, Maibach H. *Psoriasis*. New York: Marcel Dekker, 1990: 15- 21. 17.
42. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of PsA. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 181- 201.
43. Rahman P, Gladman D, Khraishi M, Hamilton S, Tobin y, Hefferton D, et al. Influence of parental history on the recurrence risk of siblings with psoriatic arthritis (abstract). *J Rheumatol* 2003; 30: 1885.
44. Eastmond CJ. Genetics and HLA antigens. In: Wright V, Helliwell P, eds. In: *Bailliere's Clinical Rheumatology. Psoriatic Arthritis*. London: Balliere Tindall, 1994; 8: 263- 276.
45. Gudjonsson JE, Karasan A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 362- 365.
46. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450- 456.
47. Rahman P, Gladman DD, Schentag CT. Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age at onset psoriasis *Arthritis Rheum* 1999; 42: 822-823
48. Rahman P, Bartlett S, Siannis F, pellett FJ, Farewell VT, Peddle L, et al CARD 15: A pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 677- 681.
49. Hohler T, Grossmann S, Stradmann- Bellinghausen B, Kaluza W, Reuss E, deVlam K, et al. Differential association of polymorphisms in the TNF a region with psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 213- 218.

- 50.**Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett- Johnson L, Bresnihan B, Smith O, et al. Cytokine gene polymorphisms: Association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1408- 1413.
- 51.**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.
- 52.**Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 316- 321.
- 53.**Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte- selective toxin suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 199 5; 1: 442- 447.
- 54.**Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878- 2886.
- 55.**Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mevart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586- 592.
- 56.**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.
- 57.**Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Laxer JA, Caralli L, et al. 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.
- 58.**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.
- 59.**Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1995; 132: 32- 38.
- 60.**Pitzalis C, Cauli A, Pipitone N, Barker J, Marchesoni A, Yanni G, et al. Cutaneous lymphocyte antigen positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 137-145.

- 61.Kane D, Roth J, Frosch M, Vogl T, Bresnihan B, Fitzgerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid- related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1676- 1685.
- 62.Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899- 1912.
- 63.Veale D, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 65(suppl 2): ii26- ii29.
- 64.Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 53- 60.
- 65.Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1171- 1176.
- 66.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.
- 67.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.
- 68.Fearon U, Reece R, Smith J, et al. 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.
- 69.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.
- 70.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.
- 71.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.
- 72.Zochling J, Van Der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis a systematic literature review for the asian/ eular management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 423- 432.

73. 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.
74. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA et al. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1982; 9(5): 719- 722.
75. Gerard HW, Wang Z, El- Gabalawy GF et al. 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.
76. Winchester R, Brancato L, Itescu S et al. 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.
77. Espinoza LB, Vasey A, Cahalin FB et al. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 1034- 1040.
78. Njobvu PM and McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1699- 1702.
79. Taglione EV, Martini ML, Galluzzo P et al. Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1999; 26(2): 370- 372.
80. Abu- Shakra M GD. Etiopathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheumatol Rev* 1994; 3: 1-7.
81. Langevitz P, Baskila D, Gladman DD. Arthritis precipitated by physical trauma. *Journal of Rheumatology* 1990; 17: 695- 697.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Fearon U and Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clinical Experimental Dermatology* 2001; 26: 333- 337.

- 86.** Wittkower E. Psychological aspects of psoriasis. *Lancet* 1946; 41: 566- 569.
- 87.** 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.
- 88.** Chikanza IC and Grossman AB. Hypothalamic – pituitary- mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 131- 136.
- 89.** Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis- an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127- 141.
- 90.** Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link? *Br J Rheumatol* 1998; 37: 480- 483.
- 91.** 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.
- 92.** Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55- 78.
- 93.** Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JMH, eds. *Seronegative polyarthritis*. Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1976: 169- 223.
- 94.** Gladman DD, Rahman P. Psoriatic arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sarjent JS, eds. *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 6th edn. Philadelphia: Wb Saunders Co, 2001: 1071- 1079.
- 95.** 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.
- 96.** Roberts ME, Wright V, Hill AG, Mehra AC. Psoriatic arthritis. Follow up study. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 206- 212.
- 97.** Kamen GM, Soter NA, Gibson DJ, Schur PH. Psoriatic arthritis: a clinical, immunologic and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9: 75- 97.
- 98.** Torre- Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM; Balina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis: a clinical, immunological and radiological study. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245- 250.

99. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133- 138.
100. 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.
101. Marsal S, Armadansa- Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 332- 337.
102. Gerald G, Krueger MD. Clinical features of psoriatic arthritis. *Am J Manag Care* 2002; 8: 160- 170.
103. Lambert JR, Wrihr V. Psoriatic spondylitis: A clinical and radioolgal description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med* 1977; 46: 411- 425.
104. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998; 316: 234- 238.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 181- 201.
109. Wright V, Roberts MC, Hill AG. Dermatological manifestations in psoriatic arthritis: a follow up study. *Acta Dermato- Venereologica* 1979; 59(3): 235- 240.
110. Eastmond CJ, Wright V. The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 226- 228.
111. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re- evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 339- 345.
112. Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and related conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1979: 645-680.

- 113.Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, ed. Spondyloarthropathies. Orlando: Grune and Stratton, 1984: 151- 185.
- 114.McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080- 1086.
- 115.Fournie B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 446- 456.
- 116.Taylor WJ, Marchesoni A, Arrighini M, Sokol K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2004; 34(3): 575- 584.
- 117.Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Miclants H and the CASPAR study group. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54(8): 2665- 2673.
- 118.Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 333- 362.
- 119.Kane DJ, Saxne T, Doran JP, Bresnihan B, Fitzgerald O. A comparison of the ESR, CRP, serum amyloid A and cartilage oligomeric matrix protein in assessing inflammation and predicting radiological outcome in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9): 178-185
- 120.Rahman P, Nguyen E, Cheung C, Schentag CT, Glsdman DD. Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1041- 1044.
- 121.Gardner GC, Kadel NJ. Ordering and interpreting rheumatologic laboratory tests. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 11: 60- 67.
- 122.Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecuccio C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(3): 511- 515.
- 123.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.
- 124.Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 386- 393.
125. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 845- 850

- 126.** Wassenberg S, Fischer- Kahle V, Herborn G, Rau R. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2001; 60: 156- 166.
- 127.** Resnick D, Broderick TW. Bony proliferation of terminal toe phalanges in psoriasis: the 'ivory' phalanx. *J Can Assoc Radiol* 1977; 28: 187- 189.
- 128.** Gladman DD, Stafford- Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 809- 812.
- 129.** Goupille P, Vedere V, Roulot B, Brunais J, Valat JP. Incidence of osteoperiostitis of the great toe in psoriatic arthritis. *J Rheum* 1996; 23: 1553- 1556.
- 130.** McEwen C, Di Tatu D, Lingg C, Porini A, Good A, Rankin T. A comparative study of ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 91- 318.
- 131.** Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 135- 140.
- 132.** De Vlam K, Mielants H, Verstaete KL; Veys EM. The zygapophyseal joint determines morphology of the enthesophyte. *J Rheumatol* 2000; 27: 1732- 1739.
- 133.** Sukenik, Giryas H, Halevy S. Treatment of psoriatic arthritis at the Dead Sea. *J Rheumatol* 1994;21:1305-9.
- 134.** De Simone C, Guerriero C, Giampetruzzi AR, Constantini M, et al. Achilles tendinitis in psoriasis: clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 217- 222.
- 135.** 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.
- 136.** Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 102- 109.
- 137.** Scarpa R, Della Valle G, Det Puante A, et al. Psoriatic arthritis: a harmless disease? *Br J Rheumatol* 1992; 31: 210- 211.
- 138.** Kane D, Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003; 42: 1460- 1468.

- 139.** Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22(4): 675-679.
- 140.** Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26: 2409- 2413.
- 141.** 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.
- 142.** Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 730- 733.
- 143.** Gladman DD, Hing FN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(5): 1045- 1048.
- 144.** 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.
- 145.** 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.
- 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, et al. 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, et al. 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, Gutierrez F, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 872- 877.
- 156.** Abu- Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. 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, et al. 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, et al. 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, Sokoloff M et al. 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, et al. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2002; 146: 335- 336.

- 163.** Kaltwasser JP, Nash P, Gladman DD, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-950.
- 164.** Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1724- 1726.
- 165.** Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 789- 791.
- 166.** Goupille P, Soutif D, Valat JP. Treatment of psoriatic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 355- 367.
- 167.** McKendry RJ, Kraag G, Seigel S, al- Awadhi A. Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 826- 828.
- 168.** Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomized trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
- 169.** Mease PJ, Kivitz A, Burch F, et al. 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.
- 170.** Wanke SL, Gottlieb AB, Mease PJ, et al. Etanercept improves health-related quality life in patinet with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 48 (Suppl. 9): 76.
- 171.** Ory P, Sharp JT, Salonen D, et al. Etanercept inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 196-200.
- 172.** Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Bermester G, Weisman M, Keystone E, et al. 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.
- 173.** Kavanaugh A, Krueger G, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves arthritis and psoriasis in patients with active polyarticular psoriatic arthritis: results of the IMPACT II trial. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 402.
- 174.** Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld D, Choy E, et al. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24- week results of a phase III study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4097.

- 175.** Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the psoriasis area and severity index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol* 2004;151(2):381-7.
- 176.** Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJG. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;142:728-732.
- 177.** Gladman D. Natural history of psoriatic arthritis. In: Madison P, ed. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1993:351-362.

EKLER

EK-1

PASI SKORUNUN HESAPLANMASI

PASI Skorunda kullanılan parametreler :

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem (E) İnfiltrasyon (I) Deskuamasyon (D)	Yok	Hafif	Orta	Belirgin	Oldukça belirgin		
Psoriasis Vücut Tutulum Alanı (% A)	0	% 0- % 10	% 10- % 30	% 30- % 50	% 50- % 70	%70- %90	%90- %100

PASI Skorunun hesaplanması:

PASI Skoru	
Saçlı Deri	$A \times (E + I + D) \times 0.1$
Üst Ekstremité	$A \times (E + I + D) \times 0.2$
Gövde	$A \times (E + I + D) \times 0.3$
Alt Ekstremité	$A \times (E + I + D) \times 0.4$
Toplam	