

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

PSORİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ-CCP
DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE YAŞAM KALİTESİ İLE
İLİŞKİSİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Remziye GÜLEL AKÇALI

DİYARBAKIR – 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	3
TÜRÇE ÖZET.....	4
İNGİLİZCE ÖZET.....	5
GİRİŞ ve AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER.....	7
PSORİATİK RTRİT.....	7
EPİDEMİYOLOJİ.....	7
PATOGENEZ.....	8
KLİNİK.....	14
RADYOLOJİ.....	17
LABORATUAR BULGULARI	18
AYIRICI TANI	21
SINIFLAMA KRİYERLERİ.....	22
PROGNOZ.....	27
TEDAVİ.....	28
PSORİASİS.....	35
MATERYAL-METOD.....	46
BULGULAR	49
TARTIŞMA	61
KAYNAKLAR.....	65

ÖNSÖZ

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

Fizik tedavi ve rehabilitasyon eğitimim süresince ve tez çalışmamda değerli bilgi ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız hocam Sayın Prof. Dr. Kemal NAS’a saygı ve şükranlarımı sunarım.

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

Tezin değerlendirilmesindeki katkılardan dolayı biyoistatistik anabilim hacalarından sayın Yrd. Doç.Dr.İsmail YILDIZ’ a teşekkürlerimi sunarım.

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

Tezimin hazırlık aşamasındaki katkılarından dolayı değerli arkadaşım Dr. Mehtap BOZKURT 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 H. Mehmet AKÇALI ‘ya çok teşekkür ederim. Evimizin neşe kaynağı oğlum Ardıl Burak ile bugünlere gelmemi sağlayan babam Tahsin GÜLEL ve annem Aysel GÜLEL’e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Remziye GÜLEL AKÇALI

DIYARBAKIR, 2010

ÖZET

Giriş ve amaç

Psoriatik artrit psoriasis ile ilişkili, aksial ve periferik eklem tutulumunun olduğu kronik inflamatuvar eklem hastalığıdır. PsA hem RA hemde spondiloartropatilerin özelliklerini paylaşır. PsA hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkiler.

Bizim amacımız PsA anti-CCP antikor düzeyleri ve bunların klinik ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve metod

Çalışmamız 42 psoriatik artrit hastası ve 38 sağlıklı kontrol içermektedir. Demografik ve karakteristik klinik özellikler yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ESH, CRP, anti-CCP antikorları, RF ve VAS ile periferik eklem ağrısı değerlendirildi. NHP ve SF-36 her iki grupta yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanıldı.

Bulgular

Gruplar arasındaki demografik özellikler benzerdir. NHP'nin sosyal izolasyon, emosyonel durum ve ağrı subskorları PsA hastalarında kontrol grubundan anlamlı yüksekti.. NHP'nin özellikle fiziksel komponentleri (yorgunluk, fiziksel fonksiyon ve uyku) PsA hastalarında istatistiksel olarak yüksekti ($p>0.05$). Anti-CCP antikorları PsA'li 13 (% 33.3) hastada (% 0 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pozitif bulundu

NHP ve SF-36 ile ESH ve CRP arasında istatistiksel olarak belirgin korelasyon yoktu.

Sonuçlar

Sonuç olarak anti-CCP antikor pozitifliği psoriatik artritli hastalarda anlamlı olarak artmıştır. Bununla birlikte anti-CCP titresi ile yaşam kalitesi ölçütleri arasında ilişki bulunmadı

SUMMARY

Introduction

Psoriatic arthritis is a type of inflammatory joint disease in which axial or peripheral arthritis is associated with psoriasis. Psoriatic arthritis shares features of spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. Psoriatic arthritis (PsA) have a negative impact on patients' quality of life (QOL).

The aim of this study was therefore to investigate the titers of anti-CCP antibodies in PsA and assess their clinical and quality of life associations.

Material and method

Forty two patients with PsA and thirty eight healthy control subjects are included in the study. Demographic data and clinical characteristics including age, sex, disease duration, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), anti-CCP antibodies, RF, peripheral pain assessed by visual analog scale (VAS) . Nottingham Health Profile (NHP), sf-36 was used to evaluate QOL in both groups.

Result

The demographic data of the subjects were similar between the groups. The scores of NHP social isolation, emotional reaction and pain subscales were significantly higher in PsA patients than in control subjects. The scores of physical domains of NHP (such as energy, sleep, physical mobility) were statistically higher in PsA patients ($p < 0.05$)

Thirteen (33.3 %) patients with PsA were positive for anti-CCP antibodies. (compared with 0% of controls).

There was no statistically significant correlation between the NHP or the SF-36 scores with ESR, or CRP levels in the PsA group.

Conclusion

In conclusion Anti-CCP antibodies may be present in patients with psoriatic arthritis. Although no correlation was found between titers of anti-CCP antibodies and quality of life.

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriatik artrit (PsA) genellikle RF'ün negatif olduğu, psoriasisle ilişkili inflamatuvar artritir. Bu hastalıkta hem oligoartritiküler ve poliartritiküler periferik eklem tutulumu hemde aksiyel tutulumu neden olabilir. Psoriatik artrit romatoid artrit (RA) ve spontilartropatilerin özelliklerini paylaşıır. Alt ekstremitayı daha çok tutan asimetrik oligoartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, entesis, daktilitis, atipik radyolojik görünüm (pencil in cup fenomeni, el ve ayak küçük eklemlerinde ankiloz, artrit mutilans), radyolojik sakroileit ve inflamatuvar bel ağrısı tipik özellikleridir.

Sağlık ile ilgili yaşam kalitesi kronik hastalıkların hastalar üzerindeki çok boyutlu etkilerinin gösterilmesi veya ölçülmesi açısından büyük önem taşır. Medikal ölçümler klinisyenlere önemli bilgiler vermekle birlikte hasta açısından pek önem taşımazlar. Bu ölçüm yöntemlerinin sonuçları hastaların çok daha fazla değer verdiği "kendini iyi hissetme" veya fonksiyonel kapasite gibi konularla çoğu zaman korrelasyon göstermez. Örneğin kronik kalp veya akciğer hastalığı olan bir kişide laboratuvarla ölçülen egzersiz kapasitesi ile günlük yaşamdaki egzersiz kapasitesi arasındaki ilişki paralelle göstermeyebilir. Sağlık ile ilgili yaşam kalitesi ölçümünde önemli bir başka nokta da aynı klinik belirtilere sahip iki hastanın genel durumlarının dramatik bir biçimde farklı olabilmesidir. Örneğin aynı şiddette bel ağrısı ve hareket kısıtlılığı olan iki hastadan biri major bir depresyona girmeden işine devam edebilirken diğeri major bir depresyonla birlikte işini terk edebilmektedir.

Günümüzde araştırmalar anti-siklik sitrülenmiş proteinler (Anti-CCP) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Anti-CCP 2 ile yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda % 90 duyarlılık ve % 98,2 özgüllük saptanmıştır. Anti- CCP antikorları romatizmal hastalıklarda hastalık destrüksiyonu ve hastalık progresyonu gibi prognozun tahmini ve erken tanıda kullanılan önemli bir serolojik markıdır.

Psoriatik artrit; fiziksel ve psikososyal sağlık üzerinde önemli etkilere neden olan, ciddi fonksiyonel kayıplara yol açan ve yaşam kalitesini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriatik artritli hastaların bir kısmında gelişen eklem hasarı ve deformitesi fonksiyonel kısıtlılığa sebep olabilir. Anti- CCP antikorları sentetik strüllin peptitlerine karşı olan antikorlardır ve RA'ya spesifiktir. Ancak anti- CCP antikorları psoriatik artritte de tanımlanmıştır. Bu çalışmada psoriatik artritli hastalarda anti-CCP antikor düzeyi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİATİK ARTRİT

Psoriatik artrit genellikle romatoid faktörün negatif olduğu , psoriasis ile ilişkili inflamatuvar bir artrit olarak tanımlanmıştır (1). Temel klinik görünümünün yanı sıra Romatoid faktörün yokluğu ile inflamatuvar artritlerin prototipi olan RA'ten farklı bir antite olarak tanımlanmıştır (2). Bu klinik görünümün distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu, asimetrik dağılım, daktilit (parmağın tamamının inflamasyonu), entesitis (tendonun kemiğe giriş yerinde inflamasyon), spinal tutulumun görülmesi, HLA-B27 ile ilişkili olması olarak sıralanabilir. Bu karakteristik özelliklerle PsA HLA- B27 ilişkili spondiloartropatilerle sınıflandırılabilir.

2.1.1 TARİHÇE

Psoriasis ve eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından dikkate alınmıştır. Psoriatik artrit terimi ilk kez 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888'de Bourdillon, psoriasis ve artrit birlikteliğinde distal interfalangeal eklem (DİF) karakteristik tutulumunu vurgulamıştır.

1948'de serum RF'nin tespiti, RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması ve RA tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA kavramı üzerinde yeniden durulmaya başlanmıştır.

1959 yılında Wright, DİF eklem tutulumu, terminal falanksların absorpsiyonu, sakroileit ve artrit gibi PsA özelliklerine dikkat çekerek PsA terimini kullanımını önermiştir. 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) Wright'ın katkılarını temel alarak PsA'ı diğer romatizmal hastalıklardan ayrı bir klinik antite olarak tanımlamıştır. Daha sonraları ise (1976) Moll ve Wright seronegatif spondilartropatiler kavramı üzerinde durmuş ve PsA' nin bu grup hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamıştır.

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

PsA ayrı bir klinik antite olup olmadığı hakkında çelişkiler halen vardır. Hem psoriasisin hem de artrit sık görülen durumlar oldukları, dolayısıyla aynı hastada ikisinin olmasının beklenen bir durum olduğu halen tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar psoriasisli hastalarda RA ve spondiloartropati gibi çeşitli artrit formlarının bir arada olabileceğini destekler. Yaygın epidemiyolojik kanıtlar, PsA' nın farklı bir klinik antite olduğunu desteklemektedir.

Genel popülasyonda artrit prevalansı % 2 – 3 iken, psoriasisli hastalar arasında % 7 – 42 arasında değişmektedir (3). Aksine psoriasis prevalansı genel popülasyonda %

0.1 ile 2.8 arasında iken artritli hastalarda % 2.6 ile 7.2 arasındadır (1,3). 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 (4) psoriatik artrit insidansı % 13.7, Alper ve arkadaşlarının çalışmalarında (5) % 11.4, Özel ve arkadaşlarının çalışmalarında ise (6) ise % 20 olarak tespit edilmiştir.

PsA gerçek prevalansı, kabul edilebilir tanı kriterlerinin kısıtlılığına ve kısmen de doğru tanı konamamasına bağlı olarak tam bilinmemektedir. Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada (7) Faroe Adalarında PsA tahmini prevalansı % 0.04-0.1 iken, diğer iki çalışmada PsA insidansı 3.4- 8: 100.000 olarak bildirilmiştir (8, 9). Yakın zamanda İsveç'te yapılan bir çalışmada (10) psoriasisin genel popülasyonda % 2-3 oranında görüldüğü, bu hastaların % 30'unda artrit geliştiği ve sonuç olarak PsA prevalansının yaklaşık % 1 olduğu saptanmıştır. ABD'deki Psoriatik artrit prevalansını araştıran bir çalışmada ise genel popülasyonda Psoriatik artrit prevalansının % 0.25 olduğu, psoriasisli hastalar arasında ise % 11'inde PsA olduğu saptanmıştır (11).

Komplike olmayan psoriasis genellikle 2. ve 3. dekada başlarken, PsA ortalama 1 veya 2. dekadadan sonra ortaya çıkmaktadır ve prevalansında 3. dekadadan 6. dekada doğru bir artış göstermektedir. PsA'da erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir. Bu oran hastalığın subgruplarında farklıdır; omurga ve DIF tutuluğu gösteren grupta erkek, simetrik poliartrit tutuluğu olan grupta ise kadın baskınlığı göze çarpmaktadır.

2.1.3. PATOGENEZ

Psoriasis ve PsA nedenleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, genetik, çevresel, ve immunolojik faktörlerin hepsinin rolü olduğu görülmektedir (12).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasis aile öyküsü uzun süredir bilinmektedir. Genetik faktörlerin muhtemel rolünü destekleyen özellikler şunlardır;

1-psoriasis ve psoriatik artritli hastaların yaklaşık % 40'ında hastaların birinci derece akrabalarında aile öyküsü pozitifdir (160).

2- Son çalışmalar PsA'lı hastaların birinci derece akrabaları arasında PsA riskinin belirgin artmış olduğunu göstermiştir (14).

PsA aile çalışmalarında birinci derece akrabalar arasında kontrol grubuna göre 55 kat daha fazla görülmüştür (13). 3-PsA'nın aile bireylerinde görülme oranı psoriasisten

çok daha yüksektir (% 30'a karşı % 7) (15). Monozigot ikizlerde psoriasis görülme oranı dizigot ikizlerden daha fazladır (16).

HLA Antijenleri :

6. Kromozomdaki majör histokompatibilite kompleksinin keşfedilmesi PsA'in genetik çalışmalarının yapılabilmesine olanak tanımıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında psoriatik artritli hastalarda artmış sıklıkta HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57 VE HLA-Cw*0602 görülür (12 ,160, 17).

Komplike olmamış psoriasisli hastalarla karşılaştırıldığında psoriatik artritli hastalarda artmış sıklıkta HLA-B7 ve HLA-B27 ve daha az oranda HLA-DR7 görülür (160).

Buna rağmen PsA'da HLA – B27 sıklığı ankilozan spondilit veya reaktif artrit kadar yüksek değildir ve PsA'lı ve spondiloartropatili bazı hastalarda HLA –B27 negatif olabilir. Ayrıca PsA'da ve HLA –B27 pozitif bazı hastalarda spondiloartropati yoktur.

Bir kaç çalışma romatoid artrit ile ilişkisi gösterilmiş bir antijen olan HLA – DR4 ve PsA arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. Ancak bu ilişki sadece poliartriti olan PsA hastalarında gösterilebilmiştir (160).

PsA hastalardaki HLA – DRB1*04 alelleri romatoid artrittekilerden farklıdır. HLA – DRB1*0401 alleli HLA – DRB1*04 pozitif PsA'lı hastalar arasında romatoid artritli hastalardan daha az sıklıkta görülür, halbuki HLA – DRB1*0402 aleli psoriatik artritli hastalarda romatoid artritli hastalardan daha fazla sıklıkta görülür (18). Romatoid artrit ile ilişkili, 'shared epitope' (SE) olarak da adlandırılan, HLA – DRB1 topluluğunun bir yada daha fazlasının prevalansı PsA'lı hastalar arasında sağlıklı kontrollerden belirgin olarak daha yüksek değildi, fakat eroziv hastalıklı PsA'lı hastalarda belirgin olarak artmıştı (19).

HLA – DR7 varlığında HLA – B27, HLA – DR7 yokluğunda HLA – DQ3 ve HLA – B39 hastalık progresyonunu göstermede kullanılır. HLA – B22 hastalıktan koruyucu görünmektedir (20).

HLA antijeni ile PsA arasındaki mekanizma tam açık değildir. Bu antijenin antijen sunumunda önemli olduğu düşünüldüğünde patogenepte rol alabilir. Ek olarak HLA antijenleri HLA loküsünün içinde yada yanında bulunan hastalık şüpesi olan gen ile bir bağlantı eşitsizliği içindedir.

PsA ile ilişkili olabilen önemli immünoglobulin genleride gösterilmiştir (21). Familial psoriasisli bazı ailelerde kromozom 17 üzerinde psoriasis için bir gen bulunmuştur (22).

Natürel killer hücreleri üzerindeki immünoglobulin resptörleri (KIR gen ürünü) HLA Class 1 molekülleri ile etkileşim içindedir. Farklı KIR polimorfizimleri zıt etkilere sahiptir ; sadece inhibitör KIR' ın uygun bir HLA klas1 ligandına sahip olmayanlarda (örneğin KIR2DL1 veya KIR2DL2/3) aktif tip bir alellin taşıyıcısı (KIR2DS2 yada KIR2DS1) artmış PsA riski ile ilişkilidir (23). Aktif KIR ' ın varlığı ile ilişkili olan uygun HLA – C ligandının varlığına bağlı 'doz etkisi' nin olduğu görülmektedir. KIR2DS1 'li ve/ veya KIR2DS2 'li Cw gruplu homozigotlar en çok riskte olanlar iken KIR2DS1 ve KIR2DS2 'den yoksun olanlar ve Cw heterozigot olanlar psoriatik artrit şüpesi en az olanlardır.

Bu HLA ilişkili genetik faktörlerin yakın zamanda psoriatik artrit progonozunu göstermede çok önemli olduğu bulundu (24). HLA antijenlerinden B39, B27 ve DQ3 esas olarak klinik deformitelerin arttığı hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca bunlar etkilenen eklem sayısı gibi prognostik klinik özelliklerden daha önemlidir.

Yaygın Taranan Genler

Psoriasiste kromozom 1p, 3q, 4q, 6p, 10q, 16q, 17q, 19p ve 20p rapor edilmiştir, bu sekanslarda en güçlü birliktelik 6p, 10q, 16q ve 17q da gösterilmiştir (13, 173, 25). Psoriasiste non – HLA geni MHC içinde tanımlanmıştır (26). 6. kromozomun bir segment olan telomerik HLA- C loküsü iki grup araştırmacı tarafından psoriasis ile yakın ilişkili bulunmuştur (27, 28).

İzlanda'daki psoriatik artritli 39 aileden 100 katılımcıda 16q kromozomunda olan bir bölge ile bağlantı tespit edilmiştir. 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 (29).

Muhtemel Genler

PsA bireysel gen çalışmalarında 6p kromozomu üzerindeki birkaç aday geni içeren araştırmalar yapılmıştır. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada 16p kromozomu üzerindeki CARD15 geni (NOD2 ve IBD1 adı da verilen) varyantının prevalansı artmış bulundu (30). Fakat İtalya, Alman, Birleşik Krallıklarda bulunmadı (31, 32). Bu gen chron hastalığının patogenesinde de sorumludur.

TNF- alfa promoter polimorfizmi ile PsA arasında (33, 34), TNF- alfa ile progresif erozif hastalık arasında (35), erken yaş başlangıçlı TNF- alfa ile TNF- beta polimorfizmi arasındaki ilişki gösterilmiştir (35).

PsA'lı hastalar arasınada HLA- klas 1 alleleline bağımlı olan TNF a6c1d3 haplotipi belirgin olarak artmıştır, fakat komplike olmamış psoriasisli hastalarda ve TNF –alfa üretiminin belirgin azaldığı hastalarda bu artış gözlenmemiştir (36). Klas 1 gen A ilişkili zincir (MICA) PsA ile ilişkilidir (37). Bu allel Yahudi popülasyonundaki tek pozitif ilişkili alleldir (38). Kromozom 6p üzerindeki psoriasis ve psoriatik artrit için potansiyel şüpheli olan Seek1 ile Törnüvlü Kanadalılar arasındaki ilişki HLA –Cw*0602 ile bir bağlantı eşitsizliği olan Ontario (karışık popülasyon) hakkında görülmemiştir (39). Lenfoid protein tirozin fosfataz geni (PTPN22)' nin R620W allelin varlığı ile psoriatik artrit arasında güçlü bir kolerasyon kaydedilmiş, fakat Törnüvlülerde bulunmamıştır (40). Psoriatik artrit ile kromozom 2 üzerindeki interlökin – 1 (İL- 1) gen ailesi ile en az iki ilişkili loküs tanımlanmıştır.

2.1.3.2. İmmünolojik mekanizmalar

RA'dan ayırt edilemeyen sinovial lezyonlar ve psoriatik deri lezyonlarındaki inflammatuar cevap muhtemel immünolojik mekanizmanın rolünü destekler (41). PsA'daki otoimmünite açık olmamasına rağmen, hem psoriasis hemde PsA'da bir kaç immünolojik anomalite gösterilmiştir (185). Bunlar şu özellikleri içerir:

1- Özellikle stratum korneum antijenlerine karşı olan antinükleer antikor ve immünoglobulin plazma seviyesinin yükselmiş olması.

2- İL-2 reseptörleri HLA –DR molekülü taşıyan T hücreleri, çeşitli adezyon molekülleri ve İL-6 gibi proinflammatuar sitokinlerin varlığı (12).

3- Deri ve sinovyumdaki fibroblastlarda yükselmiş proinflammatuar aktivite ve artmış İL- 1 beta, İL-6 ve platelet derived growth faktör salınımı.

4- Yükselmiş TNF –alfa, İL-1, İL-6 ve İL-8 ve üst sınırdaki serum seviyesi olan İL -10, İL-13, İNF- alfa, EGF, VEGF, fibroblast growth faktör, CCL4 ve CCL11 ve azalmış granülosit kolony stimulating faktör ile RA benzeri sinovium ve sinovial sıvı proinflammatuar sitokin patterni.

Psoriatik deri lezyonunun gelişiminde T hücrelerinin rolü psoriasisli hastalardan tutulumun olmadığı deriden alınan örnekler şiddetli kombine immün yetmezliği olan farelere nakledilen doku modeli ile desteklenir. CD4 pozitif T hücrelerini zenginleştirmek için T hücreleri enjekte edildiğinde tipik psoriatik lezyon gelişti, fakat CD8 pozitif T hücreleri enjekte edildiğinde böyle bir durumla karşılaşılma (42).Psoriatik artritli hastaların etkilenen dokularında (hem deri hem eklem) aktif T hücreleri bulunmuş, (38

) sinovial sıvıdaki T hücrelerinde CD8 pozitifliği (43 , 44). Bazı çalışmalarda T hücrelerinden ve diğer proinflatuar mononükleer hücrelerden salınan sitokinler sinovial ve epidermal fibroblastlarda aktivasyon ve proliferasyona neden olduğunun görülmesi.

MHC sınıfı için NK reseptörleri taşıyan direk aktifleşmiş T hücreleri psoriasis tetikler. NK hücre aktivitesi psoriatik artritli hastaların periferik kanda sinoviyumdan daha düşük bulundu (45). Psoriatik plakta bulunan NK hücreleri İL-18 reseptörü de taşır. İL - 18 normal insan derisi ile karşılaştırıldığında psoriatik plaklarda aşırı üretildiği görüldü (46). Bu bulgular NK hücrelerinin ve KIR reseptörlerinin psoriatik artritteki rollerini destekler.

Vasküler İmmunoloji:

Psoriasis cildinde (47), tırnak yatağı kapillerinde (48), ve PsA sinovyal membranında (49) spesifik vasküler morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Anjiyogenez, psoriasis ve PsA'da göze çarpan erken bir olaydır. Deri ve eklemdaki elonje ve tortuöz damarlar disregüle anjiyogenezi göstermektedir. TGF- β , PDGF ve VEGF gibi anjiyogenik growth faktörler psoriasisde anlamlı olarak artmıştır (50). VEGF ve TGF- β düzeyleri de erken PsA'da eklem sıvısında yüksektir (51). Anjiyopietin-2 ekspresyonu psoriasis cildinde perivasküler alanda artmıştır (52). PsA patogenezinde vasküler tortuositenin önemi belirsizdir; ancak değişmiş vasküler yeniden-yapılanma inflammatuar hücrelerin sirkulasyondan eklem girişini kolaylaştırarak inflamasyonu arttırabilmektedir.

Kontrollerle karşılaştırıldığında hastalardaki inaktif monositlerde beta 2 integrin (CD 11b) düzeyi belirgin olarak azalmıştı. PsA'lı hastalardaki monositlerin trans endotelial migrasyonu, azalmış CD 11b/CD18 dimer ekspresyonunun azalmasına bağlı adezyon bozulmasının ile açıklanabileceği bir çok yazar tarafından desteklenmiştir (53). Ek olarak monosit / makrofajlardan metalloproteinaz üretiminin artması PsA'lı hastaların sinoviumunda gösterilmiştir (54). Mc Gonalge ve arkadaşları entesal fibrokartilajda beslenme ve lubrikasyonu sağlayan sağlıklı sinoviumda sinovial entesal kompleks (SEC) kavramını önermişler (55).

Mekanik stresle entesal bölgelerde yaralanma meydana geldiğinde komşu sinovial dokuda inflammatuar reaksiyon görülebilir. Bu hipotez mikro hasar ve onu takip eden onarım varlığında entesal sonlanmalarda vasküleritenin artmasının gösterilmesi ile desteklenmiştir (56).

2.1.3.3. 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 (57) psoriatik eklemlerde pannus kemik birleşiminde osteoklast sayısının arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında eroziv PsA'lı hastaların periferik kanında artmış osteoklast prekürsör sayısı gözlemlendi (57). Osteoklastogenezi ilerleten molekül olan RANKL (nükleer faktör KB ligandının reseptör aktivatörü) psoriatik sinovyal membranın subintimal tabakasının da upregüle iken, osteoklastogenezi inhibe eden osteoprotegerin perivasküler bölgede düşük düzeyde bulunmuştur. Osteoklast prekürsörleri psoriatik eklem göç ederler ve RANKL maruziyeti sonrası osteoklastlara diferensiyasyon olurlar. TNF- α ve IL-1, osteoklast aktivasyonunu ve osteolizisini tetiklemektedir (58).

2.1.3.4. Çevresel faktörler

Çevresel faktörlerde PsA patogenesinde önemli rol oynar.

İnfeksiyonlar: Psoriasis veya PsA'nın gelişimi ve alevlenmesinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişki, bu organizmalar için patojenik bir rolü düşündürmektedir (59). Prinz son dönemlerde enfeksiyöz ajanların psoriatik süreci tetikleyebildiğini vurgulamıştır ve hem psoriasis hem de PsA'daki görülen immünolojik cevap epidermal otoantijenler ve streptokokal antijenler arasındaki moleküler benzerliğin bir sonucu olabilir (60). 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, PsA'da ve RA'da sinovyal eklem dokusundan da izole edilmiştir (61).

Psoriasis ve PsA'nın aynı zamanda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. 1988'de Espinoza ve arkadaşları HIV enfeksiyonlu hastalarda artmış psoriasis ve PsA prevalansı olduğunu göstererek, enfektif patojenik ilişkiyi ileri sürmüşlerdir (62). 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 (63). 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 (64).

Travma : Psoriasis travma alanlarında da gelişebilir. (Koebner fenomeni olarak ta adlandırılır). Bazı psoriatik artritli hastalarda hastalık başlamadan önce travma hikayesi bulunmaktadır (65). Kontrollü bir çalışma, travmayı takiben PsA gelişiminin RA ve ankilozan spondilite göre daha fazla olduğunu göstermiştir (66). Post travmatik psoriatik artritli hastalarda (PTPsA) hastalarda ilk 6 ay içinde klinik özellikler ve akut faz cevabı bakımından travma ile ilişkili olmayan psoriatik artritli hastalara göre bazı farklı klinik ve labaratuvar bulguları olabilir. Bu bulgular PTPA’ li hastaların sinovial sıvılarında bulunan yüksek İL- 6 seviyesi ile ilişkili olabilir. Daha sonraki dönemlerde iki grup arasında fark gözlenmez.

Travmaya yanıtta sinir sisteminin rolünü destekleyen bir gözlem, sinir kesildiğinde sinovyal membrandan eklem sıvısına nöropeptit salınımının bloke edilmesidir (67). Ek olarak, bir olguda dijital denervasyonun etkilenen dijital interfalangeal eklemlerde artrit gelişimini önlediği gösterilmiştir (68). Bu gözlemlere dayanarak, fiziksel travmanın immunolojik cevaba dönüşmesinde direkt nöral aktivasyon hipotezi ileri sürülmektedir (69).

Psikolojik faktörlerin psoriasis için önemi yıllardır bilinmektedir Stres hastalık başlangıcı için tetikleyici faktör olarak rol alabilmektedir (70). 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 (71).

2.1.4. KLİNİK

PsA’da hastalarda etkilenen eklemlerde ağrı ve tutukluluk görülür. Hastaların yarısında 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluluğu görülür. Tutukluluk uzamış immobilitede artar ve fiziksel aktivite ile rahatlar. Fizik muayenede etkilenen eklemlerde efüzyon, eklem hattında hassasiyet, stresle ağrı ve sıklıkla asimetrik tutulum görülür (72 , 73). Distal interfalangial eklem % 40 ve vertebralarda % 50 tutulum görülür (74). PsA’lı hastalarda RA’dan daha az hassasiyet vardır (75). Sonuç olarak şiddetli ağrı olmadan da eklem deformitesi görülebilir. Artrit % 70 olguda psoriasisden sonra ortaya

çıkılmaktadır ve genellikle psoriasisin ilk bulgularından yaklaşık 10 yıl sonra görülmektedir; fakat 20 yıla kadar da uzayabilmektedir (76, 77). Buna karşın, olguların % 14-21'inde artrit psoriasisden önce (ortalama 10-15 yıl) gelişirken (78)

% 11-15 olguda ise artrit ve psoriasis aynı anda ortaya çıkmaktadır (77, 79).

2.1.4.1. ARTRİT GÖRÜNÜMLERİ

PsA'da eklem tutulumunun çeşitli kinlik patternleri tanımlanmıştır:

- 1-Distal interfalangial eklem tutulumu ile karakterize distal artrit
- 2- Beşten az geniş veya küçük eklemleri asimetrik etkileyen asimetrik oligoartrit
- 3- Romatoid artrite benzer simetrik poliartrit
- 4- Destruktif ve deforme edici artrit ile karakterize artrit mutilans
- 5- sakroileit ve spondilit

Moll ve Wright tarafından tanımlanmış bu sınıflama oligoartriküler tutulumlu hastaların çoğunda kaydedilmiştir. Buna rağmen son 10 – 15 yıllık çalışmalarda bütün hasta popülasyonunda aynı bozukluklar bulunmamıştır (78). Ayrıca bazı hastalarda artrit bir çeşidi görülürken, takip eden dönemlerde artritin diğer özelliklerine değişim olabilir (80, 81).

Artritis mutilans ve distal artrit PsA için çok spesifik görülürken bu tip tutulum çok sık görülmez (78). Poliartrit çok yaygın görülür, oligoartriküler tutulum bunu takip eder. Vakaların % 20'den azında distal tutulum tek başına ve spondilartropati ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan artritis mutilans diğer artrit çeşitlerinin herhangi biri ile birlikte olabilir. Spondiloartropatide genellikle periferik artrit birlikte bulunur nadiren tek başına bulunabilir.

Ellerin fleksör tendonları, ekstansör karpi ulnaris ve diğer alanların tenosinoviti ve daktilitis (el veya ayak parmaklarının tamamının difüz şişliği) psoriatik artritteki diğer yumuşak doku inflamasyonu çeşitleridir. Daktilit sıklıkla sosis parmak olarak tanımlanır ve distal interfalangial eklem ve metakarpofalangial eklem arasındaki yumuşak dokunun diffüz şişmesi olarak tarif edilir. Sosis parmak PsA'lı hastaların yaklaşık yarısında olabilir ve artmış progresif radyolojik eklem hasarı riski ile ilişkilidir. (82). Bu anormali tendon kılıfını da içeren eklem komşu yumuşak dokuların inflamasyonunu sonucudur (83). Bu PsA'ı destekleyici bir bulgudur.

2.1.4.2. TIRNAK LEZYONLARI

PsA'deki tırnak pittingi ve onikolizis komplikasyonsuz psoriasisteki tırnak lezyonlarından ayırt edilebilir. Psoriaisite etkilenmiş tırnak yatağının karakteristik özellikleri tırnak pittingi, onikolizis, tırnak yatağı hiperkeratozu ve splinter hemorajileri içerir (84). Pitting tırnak yatağındaki hücre kaybının neden olduğu çöküklüktür. Pitngler genellikle çok sayıda ve birkaç tırnağın tutulumu şeklinde görülür.

Tırnak tutulumunun kötü formlarından onikolizis ve ufalanma tırnağın tamamını veya bir kısmını tutabilir. Tırnağın bu değişikliğinde tırnak kırıntılarından fungal kültür alınarak fungal enfeksiyolardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tırnaktaki diğer lezyonlar lökonişia adı verilen lunulada kırmızı noktalanmalar ve tırnak yatağında dökülmeyi içerir (84).

Deri hastalığının yaygınlığı eklem hasarı ile korele olmasa da (85) psoriatik tırnak tutulumunun şideti hem deri hemde eklem hastalığının şiddeti ile yakın ilişkilidir ve bu hastalarda distal interfalangial eklem tutulumu daha yaygındır (86). PsA'in birçok klinik özelliği örneğin; eklem hasasiyeti ve şişliğinin sayısı ve hastalığın global şiddeti tırnak tutulumu ile koreledir.

2.1.4.3. PİTTİNG ÖDEM

Ellerin ve ayakları arasına şişmesi ile giden pitting ödem PsA'in arasına görülen özelliğidir. Bu 183 PsA hastası ve 366 diğer romatolojik hastalıklardan oluşan kontrol grubunu içeren vaka kontrol çalışması ile gösterilmiştir. Pitting ödemin prevalansı psoriatik artritli hastalarda daha yüksek bulundu (% 21'e karşı % 5 $p < 0.0001$). Ödem sıklıkla asimetriktir ve eklem tutulumundan önce gelir.

Klinik olarak aşikar kronik lenfödem psoriatik artrit nadir ekstraartiküler bulgusudur. Bazı hastalarda lenfosintigrafi kullanılarak lenfatik obstrüksiyon görülebilir (87 ,88).

Ayrıca üst ekstermitede ekstensiv tenosinovitin yol açtığı benzer simetrik şişlik lenfatik obstrüksiyon olamadan da görülebilir (88).

2.1.4.4. OKÜLER TUTLUM

Ankilozan spondilit gibi spondiloartropatiler ve psoriatik artrit gibi kronik inflmatuar eklem hastalığı olan hastalarda oküler inflmasyon oluşabilir. Sinsi görme bozukluğu, akut kırmızı göz ve üveit görülebilir.

2.1.4.5. ARTRİT VE DERİ LEZYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

PsA hastalarda psoriasis bulgusu mutlaka olmalıdır. Artrit hastaların çoğunun deri lezyonları başladıktan sonra açığa çıkar. Buna rağmen % 13 – 17 hastada artrit deri lezyonlarından önce başlar ve % 15 hastada tanı konulamayan deri lezyonu vardır.

Psoriasis yokluğunda psoriatik artrit tanısını destekleyen klinik özellikler şunlardır :

Distal eklem tutulumu

Asimetrik tutulum

Olası tırnak lezyonları

Daktilit

Psoriasis aile öyküsü

HLA- Cw varlığı

Tırnak lezyonları artrit gelişiminde büyük riski olan psoriasisli hastaları ayırt etmede yardımcı olabilir (85, 160), artritsiz psoriasisli hastalarda % 46 oluşur (160).

Bazı çalışmalar psoriatik artritin şiddetli psoriasisli hastalarda daha yaygın olduğunu destekler (89,11, 76). Buna rağmen hastaların çok az bir kısmında eklem tutulumu ile deri lezyonlarının aktivitesi arasında bir bağlantı kaydedilmiştir (76 , 160). Örneğin ciddi psoriatik artritli bir çok hastada aktif deri tutulumu mevcuttur.

2.1.5. RADYOLOJİK GÖRÜNÜMLER

Psoriatik artritte erken radyolojik değişikliklerin görülmesi ya hastalığın agresif seyrettiğini ya da artrit uzun süredir devam ettiğini gösterir. Psoriatik artritli hastaların 2/3 ünde ilk muayenelerinde saptanmıştır (76).

En göze çarpan radyolojik özellik distal interfalangial eklemlerde eroziv değişiklikler ve yeni kemik oluşumunun bir arada olmasıdır. Diğer radyolojik değişiklikler terminal falanks lizisi, tüylenmiş periostit, entesit alanlarında yeni kemik formasyonu , izole eklemlerde büyük kemik destrüksiyonu, bazı hastalarda ankiloz ve lizisi bir arada içeren “ pencil in cup” görünümü (76, 90). 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 (76). Periferik eklem tutulumunda, eklem aralığı genişlemiş veya daralmış olabilir. Periartiküler osteopeni RA’ya göre daha az görülmektedir. Eklem erozyonları tipik olarak kenarlardan başlayıp, merkeze doğru progrese olmaktadır. . Ek olarak el eklemleri, ayak eklemlerine göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenmektedir (91).

PsA’ da el ve ayaklardaki distal falankslarda taft rezorbsiyonu (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 (92).

Manyetik rezonans (MR) periartiküler ve artiküler yumuşak doku inflamasyonunu taramada konvansiyonel radyografiden daha sensitiftir (93, 94).

MR’da klinik olarak enflamasyonun olmadığı entesial bölge inflamasyonunun tespit edilmesi, komşu kemik iliğinde ve yumuşak dokuda belirgin inflamasyon gibi bozukluklar birlikte düşünüldüğünde PsA primer lezyonun entesit olduğunu düşündürmektedir (95). Psoriatik artrit azalmış kemik mineral dansitesi ile ilişkilidir. Bu da osteoporoz ve artmış kırık riskine yol açar (96).

2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI

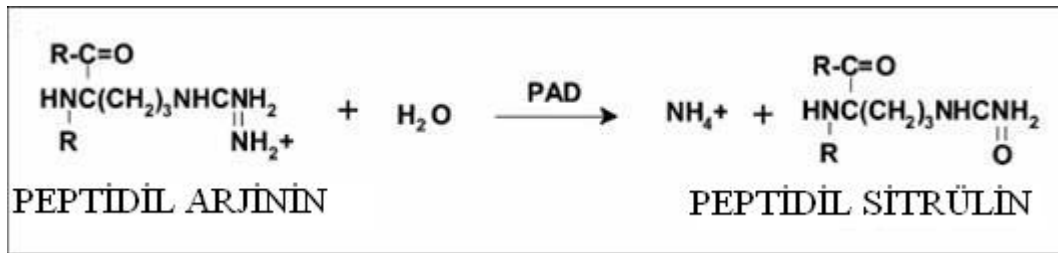
Psoriatik artritte tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Artmış sedimantasyon hızı ve lökositoz hastaların yaklaşık 1/3’ünde nonspesifik cevap olarak görülür. Kronik hastalığa bağlı veya uzamış nonsteroid antiinflamatuvar kullanımına bağlı anemi görülebilir. Psotiatik artritli hastaların % 2- 10’ nunda RF pozitif olabilir. Antinükleer antikor (ANA) hastaların yaklaşık yarsında düşük titrede (> 1 / 40) bulundu ve klinik olarak belirgin titreler (> 1/180) hastaların % 14’ünde bulundu. Anti-TNF antikor ve diğer anti TNF tedavileri almayan psoriatik artritli hastaların % 3’ünde anti-Ds DNA pozitifdir (97). Hem RF hem ANA nın artritli hastaların % 3’ünde anti-Ds DNA pozitifdir (97). Hem RF hem ANA nın artritli hastaların % 3’ünde anti-Ds DNA pozitifdir (97). Hem RF hem ANA nın artritli hastaların % 3’ünde anti-Ds DNA pozitifdir (97).

PsA’da anti-CCP (cyclic citrullinated peptid) pozitiflik oranını ve klinik önemini değerlendiren 102 hastayı içeren bir çalışmada, (98) anti- CCP hastaların % 16’sında pozitif saptanmış ve anti-CCP ile eroziv artrit ve multiple eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

2.1.6.1. ANTİ-SİKLİK SİTRÜLİNLENMİŞ PROTEİN ANTİKORLARI (Anti-CCP)

RF’den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkati sitrülünlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Antijen üzerindeki sitrülin kısmı, antijenik

determinantın esansiyel parçasıdır. RA.da sitr linlenmiş bu yapılara karşı üretilmiş otoantikorlar uzun süredir bilinmekte ve tanı amacıyla kullanılmaktadır. Anti-perinükleer faktör ve anti-keratin antikorları ilk kullanılanlardandır. Bu iki antikor anti-flagrin antikorları olarak da bilinmektedir. Birçok çalışmada anti-CCP.nin hedefinin, memeli deri ve  z fagus epitel hücrelerinin terminal diferansiyasyonunun ileri safhalarında eksprese edilen bir protein olan flagrin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu antikorların posttranslasyonel olarak değiştirilmiş veya sitr linlenmiş flagrini hedef aldıkları da bulunmuştur (237).Posttranslasyonel sitr linasyon işlemi belirli polipeptidlerdeki argininlerin deiminasyonunu içerir ve Ca++ bağımlı peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir (şekil 1). Bu biyokimyasal işlem sonucu, pozitif yüklü argininler polar ama yüksüz sitr linlere dönüşür. Sitr linlenmiş peptidlerin yapılarındaki bu değişimler bu antijenleri RA.daki IgG.lerin hedefi haline getirir.



şekil 1: PAD enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda petidil arjininden peptidil sitr linin oluşması

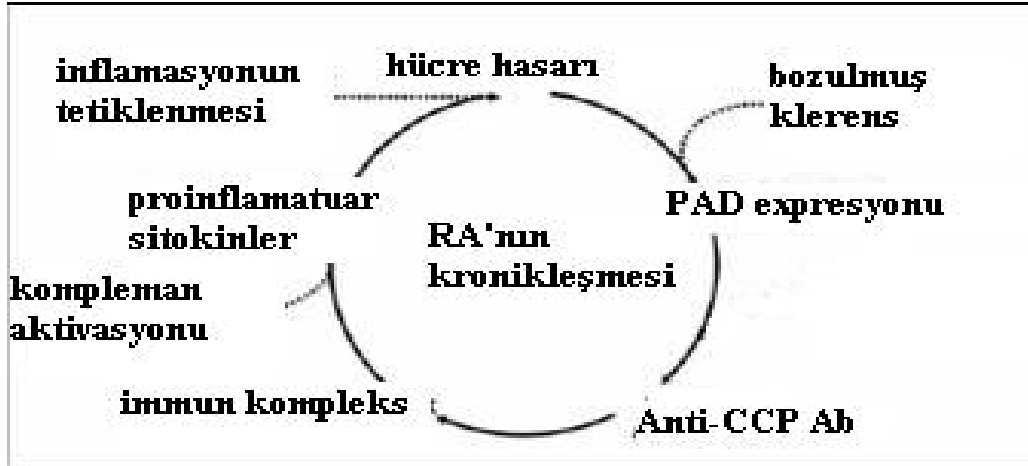
PAD (EC 3.5.3.15). nin aktif bölgesinde sistein bulunmaktadır. Beş farklı tipi tanımlanmıştır:

- PAD 1 daha çok derinin epidermis tabakasında,
- PAD 2 beyin, kas gibi çeşitli dokularda ,
- PAD 3 sa  foliküllerinde,
- PAD 4 daha çok granülosit ve monositelerde,
- PAD 6 embriyojenik dokularda bulunmaktadır.

 nflamasyonla birlikte sinoviyumda biriken inflamatuvar hücrelerden eksprese edilen PAD 4. n RA'nın patolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (238).

Sitr linlenmiş proteinlerin, RA hastalarının derin sinovyal dokularındaki interstisiyel birikimlerde ve sinovyadaki monosit ve makrofaj benzeri hücrelerin sitoplazmalarında bulunduğu düşünülmektedir Benzer şekilde bazı deneysel artrit modellerinde sitr linlenmiş proteinler sinovyal dokuda bulunabilir ki bu durum; inflamasyonun bu işlemi belki de PAD

aktivitesini artırarak düzenlediğini düşündürmektedir. Uygun bir konakta bu sirtülinlenmiş proteinler, eklemdaki yerel immün yanıtın hedefi olabilirler. HLA- DRB1* 0401 için transgenik olan farelere sirtülinlenmiş fibrinojenin verilmesi ile RA.ya benzeyen artritin indüklenebileceği gösterilmiştir. Transgenik olmayan farelerde veya sitriline edilmemiş ve değiştirilmemiş fibrinojen verilen farelerde artrit indüklenememiştir.



Şekil 2: Sitrülinlenmiş antijenlere karşı gelişen anti-CCP antikorlarının ve PAD enzimin RA patogeneziindeki rolü.

Anti-CCP 1 ve Anti-CCP 2

Günümüzde araştırmalar anti-siklik sitrülenmiş proteinler (Anti-CCP) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülenlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP geliştirilmiştir. İlk olarak flagrin bazlı proteinlerden sitrülenlenmiş bu proteinler saflaştırılmaya çalışıldı; şimdilerde anti-CCP 1 olarak isimlendirilen bu testlerin duyarlılığı % 60-70 civarındaydı ve RF'den pek farklı gibi durmuyorlardı. Ancak flagrin aslında sinoviyumda bulunan bir protein değildir. Bu sebeple ikinci kuşak anti-CCP testleri geliştirildi ve anti-CCP 2 olarak isimlendirildi. RA'lı hastaların serumları taranarak flagrin veya benzeri proteinlerle homojeniteye sahip olmayan peptidler araştırıldı ve bu peptidler sabit fazda kullanıldı. Bu yenilik duyarlılığın artmasını sağladı.

2.1.7. Romatizmal hastalıklarda fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi

Hastalık aktivitesi, sağlık durumu veya fonksiyonel durum değerlendirilmesinde esas hedef klinik açıdan önemli değişimleri zamanında gözlemlemektir. Değişimlerin ortaya konabilmesi için ölçüm tekniğinin hastalığın değişim gösterebilecek özelliklerine

yönlendirilmiş olması gerekir. Dolayısıyla sağlıklı bir ölçüm için ölçüm tekniğinin geçerlilik ve güvenilirliğinin yanı sıra değişimi ortaya koyma kapasitesi de büyük önem kazanmaktadır (7).

Romatolojide hastalık aktivitesi veya sürecinin değerlendirilmesinde laboratuvar yöntemlerini de içeren bir çok ölçüm tekniği sık olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında en iyi bilinenler başta CRP ve sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanları, romatoid faktör, HLA Dr4, HLA B27, tam kan sayımı, hassas, şiş ve kısıtlı eklem sayısı, ağrı skalaları, sabah tutukluğu, kavrama gücü, yürüme zamanı, deformiteler, nodüller, eklem indeksleri (Ritchie, Lansbury vb), radyolojik yöntemler, hekim global değerlendirme, hasta global değerlendirme gibi ölçüm ve izleme yöntemleridir (7,8,9). 1 yıldan uzun süren araştırmalarda el grafilere (10).

Psoriatik artrit psoriasisli hastalarda ortaya çıkan kronik inflamatuvar artritir. PsA non destrüktif hafif hastalıktan şiddetli eklem hasarı yapan eroziv forma kadar çok değişken hastalık seyrine sahiptir. psA hastaların sağlık ilişkili yaşam kalitelerini (HRQoL) büyük oranda etkiler. Her ne kadar HRQoL günlük pratikte ve klinik çalışmalarda sık kullanılsa da PsA’te hastalık spesifik anketlerle ilgili yayınlar azdır. Psoriatik artrit yaşam kalitesi (PsAQoL) PsA hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. Ayrıca NHP ve SF-36’da yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılan diğer testlerdir.

2.1.8. AYIRICI TANI

Psoriatik artrit diğer artrit bulgularını taklit edebilir. Örneğin asimetrik oligoartrit, entesit sosis parmak, bel ağrısı reaktif artritte de görülebilir (reiter olarak adlandırılan formu) . ancak genitoüriner lezyon, psoriatik artritlen farklı karakteristik deri lezyonları ve tipik HLA- B27 pozitifliği reaktif artrit tanısına yardımcı olur.

Diğer yandan poliartriti olan hastalar romatoid artrit taklit edebilir. Ancak DİF eklem tutulumu, asimetrik tutulum , spondiloartropati, sosis parmak, radyografide yeni kemik formasyonu , cilt bulguları, psoriatik artritlen karakteristik tırnak tutulumu gibi özelliklerin hepsi psoriatik artrit RA dan ayırmada yardımcı olur (99).

Psoriatik artritte oluşan spinal tutulumu ankilozan spondilitten ayırımı güç olabilir (99, 100). PsA’nın AS’den bazı radyolojik özellikleriyle ayrıldığı (101) daha sonra Helliwell (102) tarafından gösterilmiştir. Psoriatik spondiloartropatide görülen başlıca radyolojik özellikler şu şekildedir:

1. Asimetrik sakroileit mevcuttur ve evresi düşüktür.
2. Sindesmotiler 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 hiperosteoza görülür.

Psoriatik artriti düşündüren klinik ve radyolojik bulgular kısaca aşağıda özetlenmiştir:

- Psoriasis varlığı,
- Primer osteoartrit yok iken, DİF eklemlerinin tutulması,
- Asimetrik eklem tutulması,
- 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.

PsA ve gut bir arada bulunabilir. Bu nedenle psoriasis olan ve akut monoartriti olan hastalarda psoriatik artrit tanısı konmadan önce gut artriti dışlanmalıdır.

2.1.9. SINIFLAMA KRİTERLERİ

PsA sınıflama kriterlerinde genel bir görüş yoktur. Psoriatik artrit sınıflama çalışması (CASPAR) çalışması 588 psoriatik artriteli 536 diğer inflamatuvar artriti olan hastaları içerir (103). Aynı çalışmada diğer klasifikasyon kriterleri ile karşılaştırıldığında, bunun daha spesifik; ancak sadece Vasey-Espinoza kriterlerine göre daha az sensitif olduğu tespit edilmiştir.

PsA sınıflamasında en sık Moll ve Wright kriterleri kullanılsa da zaman içinde (76) Helliwell (104), Oriente (79), Bennett (105), Vasey-Espinoza (106), McGonagle (107), Fournie (108), ve arkadaşları gibi birçok yazar tarafından yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. 499 hastayı içeren yakın zamandaki bir çalışmada (109) 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 6. PsA için CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) kriterleri (117)

İnflamatuvar eklem değişikliğinin (el, dirsek, omurga veya enthesit)	Eklem değişikliğinin (el, dirsek, omurga veya enthesit)	Eklem, omurga veya enthesit)
+ aşağıdakilerden ≥ 3'ünü sağlaması gerekir		kaybolmuş tüm parmağın
1-Psoriasis bulgusu (a.b.c den herhangi birisi)	a- Halen mevcut psoriasis*	şişliği/daktilitin saptanması Halen psoriasisın olması eklede olması 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-Psoriatik 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

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.		

Tablo 2. Psoriatik artrit için Bennet kriterleri

Kesinlikle gerekli kriterler

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

Destekleyen kriterler

- Ağrı ve yumuşak doku şişliği ve/veya hekim tarafından gözlemlenen en az bir veya diğer başka eklemdede hareket kısıtlılığı
- Distal interfalangeal eklemdede 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 urat veya pirofosfat kristali içermeyen inflamatuvar karakterde sinovyal sıvı
- Perifer al radyografilerde göreceli olarak osteoporozu barındırmayan küçük eklem 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

Kriter I: Psoriasis cilt veya tırnak tutulumu

Kriter II: Perifer al kalıp

1- Dört haftadan daha fazla süren distal interfalangeal eklemdede 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

▪ 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, artrit mutilans, oniko-pakidermo-periostitis, kronik multifokal rekürren osteomyelitis) ▪ Daktilit ▪ Monoartrit ▪ Oligoartrit (4 veya daha az şiş eklem)

Tablo 5. PsA için Fournie kriterleri)

▪ 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 enthezler	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

2.1.10. PROGNOZ

Hastalık seyri için bazı klinik ve genetik risk faktörler tanımlanmıştır. Progresif eklem hasarı için risk faktörleri :

Artmış aktif inflame eklem sayısı

Artmış sedimentasyon hızı

Önceki medikal tedaviye yanıtızsızlık

Klinik ve radyolojik olarak eklem hasarının oluşması

Fonksiyon kaybı

Azalmış yaşam kalitesi

Çeşitli faktörlerin PsA’ da prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 5 veya daha fazla şiş ekleme sahip olan ve geçmişte çok sayıda tedavi gören hastalar, hastalık progresyonu açısından daha yüksek risk taşıırken, düşük ESH hızı koruyucu olarak bulunmuştur . Ayrıca sedimentasyon hızındaki her 1 mm/saatlik artış hem klinik hem radyolojik hasar riskini % 2 artırır (110). HLA tipleri de prognozu tahmin etmede önemlidir. HLA – B27, B19, ve DQw3 pozitif hastalarda klinik hasar riski artmıştır, bu antijenler klinik değişikliklerden daha önemli prognostik faktörlerdir (24).

HLA-DR7 pozitifliği hastalıktan koruyucudur. HLA-DR7 valığında HLA-B27 bulunması ve HLA- DR7 yokluğunda DQw3 bulunması gibi kombiasyonlar hastalık

progresyonunu göstermede daha avantajlıdır. HLA –B39 erken hastalık progresyonu ile ilişkilidir (24). HLA-B 22 hastalıktan koruyucudur (20).

İL-4 reseptör gen değişikliği PsA’li hastalarda şiddetli erozyon ile ilişkilidir (111). PsA hastalarında yapılan çalışmalarda Anti –CCP antikorlarının görünümü eklem erozyonu prevalansının artışı ile ilişkilidir (98).

2.1.11. REMİSYON

Tedavi edilen hastaların çok düşük bir oranında eklem bulgularında tam bir düzelme olur. 391 hasta arasında yapılan bir çalışmada 69 hastada (% 18) inde remisyon gelişti, aktif tutulumu olmayan hastaların yarısında remisyon tedavisiz devam etti (112). Remisyon yaklaşık 2 yıl sürdü, ancak çoğunluğunda remisyondan 2,6 yıl sonra en az bir relaps gelişti. Erkek cinsiyet, hafif hastalık, daha az disabilitenin varlığı remisyona ulaşma olasılığını artırır.

2.1.12. SURVEY

Romatoloji klinik takiblerinde yapılan çalışmalarda ölüm riskinin genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış olduğu görüldü (113).

680 ve 428 hastalık çalışmalarda artmış mortalitenin primer nedeninin kardiyovasküler hastalık olduğu bulunmuş, diğer nedenler respiratuar distres, yaralanma ve zehirlenmelerdir (114).

2.1.13. TEDAVİ

2.1.13.1. Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar

Psoriatik artrit tedavisi genellikle nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlarla başlar. NSAİİ selektif siklooksijenaz inhibitörler (COX -2) ve nonselektif olarak ikiye ayrılır. NSAİİ’lerin etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmaların sayısı oldukça azdır. Enterik kaplı aspirin ve ibuprofeni sık aralıklarla vermek gerekirken, piroksikam ve yavaş salınımlı indometazini tek dozda vermek gerekir. COX-2 inhibitörler GİS yan etkisi en az olanlardır. Bu ilaçların etkileri diğer NSAİİ’den daha iyi değildir ve miyokart infarktüsü riskini artırır.

Yapılan birkaç çalışmada hem nonspesifik hem de spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile deri bulgularında kötüleşme gözlenirken (115) diğer kontrollü çalışmalarda bunun önemli bir sorun olmadığı gösterilmiştir (116). NSAİİ anti ülser tedavisi ile kombinasyonu ile gastrodeudenal hasar riskini azaltabilir.

2.1.13.2. Temel Etkili Antiromatizmal İlaçlar

NSAİİ'dan fayda görmeyen hastalarda bu tedaviler uygulanabilir. Poli artriküler tutlumlu hastada progresif eklem hasarı görülebilir bu hastalara erken DMARD tedavisi başlanmalıdır. Hangi ajanın seçilceğine aktif ve ciddi psoriasis yanı sıra eklem tutulumunun olup olmamasına göre karar verilir.

Psoriasis ve artrit şiddetinin eşit olduğu hastalarda psoriasis tedavisi için kullanılan ilaçlar tercih edilmelidir. Örneğin metotreksat, PUVA, retinoik asit derivesi ve siklosporin A psoriasisın hem deri hem eklem bulgularını kontrol eder (117 , 118, 119, 120). Bu tedavilerin hiçbirinin eklem progresyonunu önleme veya yavaşlatma gibi özellikleri yoktur. TNF- alfa inhibitörlerinin hem deri hemde eklem rahatsızlığında etkili olabilir.

Metotreksat

PsA tedavisinde konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) içinde en yaygın kullanılan ilaçtır (121). Bununla birlikte etkinliğini kanıtlayan çok az randomize klinik çalışma vardır. 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 (122) 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 (123). 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 (124).

Oral MTX haftada bir 7,5-25 mg doz aralığında tek doz veya 24 saat içinde bölünmüş 3 doza bölerek verilebilir. 15 mg/hf'yı aşan dozların oral biyoyararlanımı önceden belirlenemediğinden bu durumlarda parenteral verilmelidir (125). 17,5 mg /hf geçen dozlar parenteral uygulanmalıdır. Subkutan uygulama intramusküler uygulamadan daha faydalıdır ve tedaviyi kendi kendine uygulamak isteyen hastalar tarafından tercih edilir. Parenteral MTX 25- 30 mg /hf verilebilir. Folik asit MTX alındıktan sonraki günlerde haftada birden 6 ya kadar değişen dozlarda verilir. Folik asiti tolere demeyen hastalara MTX alındıktan sonra haftada bir 5 mg folinik asit verilir.

MTX ile tedavi edilen hastaların KC toksisitesinin gözlenmesinde KC biyopsisinin yeri açık değildir. Amerikan Dermatoloji Derneği tedavi öncesi ve her 1,0- 1,5 gr doz aşımalarında biyopsi yapılmasını önerir (126).

Amerikan Romatoloji Derneği sadece belirgin alkol bağımlılığı hikayesi tarifleyenlerde, persistan KC enzim yüksekliği tarifleyen ve kronik hepatit B veya C hikayesinde tedavi öncesi biyopsi önermiştir (127).

Renal fonksiyon bozukluğunda tedbir almak gerekir ve glomerüler filtrasyon hızı belirgin az olan (GFR<20ml/ dk, serum kreatinini> 3,4 mg /dl) hastalarda MTX verilmemelidir.

Sulfasalazin

Sulfasalazin RA tedavisi için geliştirilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda salzoprinin başta PsA olmak üzere seronegatif spondiloartropatilerin ekstra aksiyel artritlerinin tedavisinde etkili olduğu açıklandı. SLZ PsA'lı hastaların deri lezyonlarında düzelme sağlayabilir (121 , 128).

PsA hastalarında içeren spondiloartropatili 351 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü bir çalışmada SLZ 2 gr /gün'ün etkinliği değerlendirildi. Faydalı etkileri hafif olmasına rağmen periferik artritli hastalarda 36 hafta sonraki kontrollerde cevap oranı SLZ kullanan grupta plaseboya göre oldukça yüksek bulundu (% 59'a karşı % 43) (121). SLZ PsA lı grupta reaktif artrite göre ağrıyı daha belirgin azaltır. PsA da kullanılan SLZ dozu RA'da kullanılandan daha yüksektir. Hastaların çoğu yüksek dozu tolere edemeyebilir. GİS yan etkileri tedaviye devam edememnin asıl nedenidir. Aynı zamanda SLZ bağlı toksik epidermal nekroliz ve lupus da tanımlanmıştır (129, 130).

Leflunomide

Leflunoamid ile ilgili kontürollü çalışmaları çok fazla değildir. Çok merkezli uluslararası bir çalışmada leflunamid (3 gün 100 mg/ günün takiben 20 mg / gün) ve plasebo alan 190 hasta 24 hafta değerlendirilmiş. Leflunamid alan grupta plasebo grubuna göre deri ve eklem hastalığında belirgin düzelme görülmüştür (131). Çalışma sonunda leflunamid psoriatik artrit aktivite indeksi olan PsACR indeksinde leflunamid alan grupta % 59, plaseboda % 30 düzelme oldu. Deri hastalığını kontrol etmede yararlı olan PASI skorunda leflunamidte % 22, plaseboda % 2,2 düzelme kaydedildi.

Leflunamidin RA klinik çalışmalarında en çok karşılaşılan toksisitesi diare ve artmış serum aminotransferaz seviyesidir. Leflunamidin progresif eklem hasarını önleyip önlemediği bilinmemektedir.

Siklosporin A

Siklosporin A PsA ve psoriasisde organ transplantasyonunda kullanılandan daha düşük dozda kullanılır. Çoğu hastaya 2,5 – 5 mg/ kg günlük bölünmüş dozlarda verilir. Cevap alma süresi 3-4 aydır. Siklosporin için randomize çift kör kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok merkezli prospektif kontrolsüz bir çalışmada 55 hasta 6 ay takip edilmiş (ortalama doz 2,7 mg /kg /gün) (132). Ağrı, ağrılı ve şiş eklem sayısı, sabah tutukluluğunun süresi bazale göre % 30-50 düzelme gözlenmiştir. Psoriatik deri lezyonlarında % 50 ve serum C reaktif protein düzeyinde % 52 azalma saptanmıştır.

PsA lı 99 hastaya siklosporin (başlangıçta 3 mg / kg/gün daha sonra 5 mg/ kg/gün), SLZ (2000mg / gün) ve standart tedavi (NSAİİ, prednizon <5 mg ve analjezik) verilmiş (133).

6 aylık takiplerde ağrıdaki düzelme CSA grubunda SLZ ve genel tedaviden daha belirgindi. (VAS skoru sırasıyla CSA, SLZ ve genel tedavide -27, -17, -12 mm p<0,05). Hasas ve şiş eklem sayısı CSA grubunda diğerlerinden daha azdı. Fakat hipertansiyon (5/36), renal fonksiyonlardaki düşme (10 / 36) ve çeşitli ürolojik yakınmalar (7 / 36) CSA grubunda daha yaygındı. Deri hastalığında düzelme genel tedaviden daha belirgindi. CSA nın düşük dozlarında bile renal toksisite belirgindi. Buda tedaviden önce tedavi sırasında serum kreatininin düzenli takibini gerektirir.

MTX tedavisine yanıt alınamayan hastalarda tedaviye CSA eklemek faydalı olabilir. MTX alan 72 PsA hastasına rastgele CSA ve plasebo eklenmiş (134). 48 haftalık bu çalışmada şiş eklem sayısı, deri tutulum indeksi (PASI) ve USG sinovit saptanması MTX artı CSA kullanan grupta CSA artı plasebo kullanan grupta daha fazlaydı.

ANTİMALARYALLER

Antimalaryallerin deri hastalığını kötüleştirdiği bildirilmiştir. Klorokin< 3,5 mg / kg/gün, hidroksiklorokin<6,5 mg/kg/gün kullanılır. Hidroksiklorokin retinal toksisite riski daha azdır. Antimalaryallere cevap 3 ayda alınır. Kullanan hastalar güneşten sakınmalı ve 3 ay aralıklarla göz kontrolü yaptırmalı.

ALTIN TUZLARI

İM altın PsA tedavisinde oral kullanımdan daha etkilidir(135). İM altın 50 mg en az 20 hafta verilir. 10 ve 25 mg'lık düşük dozlar tedavinin ilk iki haftasında alleji kontrolü için kullanılır. Majör yan etkiler kemik iliği supresyonu membranöz nefropatinin neden olduğu

nefrotik sendromdur. Bu nedenle düzenli kan ve idrar tetkikleri yapılmalıdır. Cevap 5-6 ayda alınır.

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 (136), ancak hastaların beşinde lökopeni gelişmesi nedeni ile ilaç dozu azaltılmıştır. Metotreksat ve siklosporin etkisiz olduğu zaman tercih edilmelidir (136).

2.1.13.3. PUVA

PsA düzeltilmesine rağmen asıl olarak psoriasis tedavisinde kullanılır. Ciddi psoriasisli hastalarda kullanılır. Çoğu hastada DMARD'lara kombine verilir. Fototerapi formlarından en sık kullanılanı, 8-metoksipsoralenin oral uygulanmasını takiben, ilacı aktive eden uzun dalga ultraviole 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 (137).

2.1.13.4. RETİNOİK ASİT

Retinoik asit derivelerine 3 ayda cevap alınır. 25- 100 mg /gün tek yada bölünmüş dozda verilir. Yan etkileri deri ve müköz membranda kuruluk ve hiperlipidemidir.

2.1.13.5.PsA Tedavisinde TNF- α inhibitörleri

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. 60 PsA lı hastanın katıldığı 3 aylık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ACR20 cevabında hastaların % 73'ünde (plaseboda % 13), deri tutulumunda % 50 düzelme gözlendi (plaseboda % 0) (138). PsARC de tedavi alan hastaların % 87'sinde cevap alındı (plaseboda % 13).

205 hastanın katıldığı randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 24 haftalık tedavi sonrası PsACR cevabı değerlendirildi. Sekonder sonuçlar ACR50, ACR70, PsACRC ve deri tutulumunu değerlendirmek için PASI skoru kullanıldı. Hastaların yarısı tedavi boyunca MTX almaya devam ediyordu. Etanersept alan grupta ACR20 cevabı daha büyüktü (% 59'a karşı % 15). 24 hafta sonunda etanersept grubunda ACR50 ve ACR70 cevapları sırasıyla % 37 ve % 9 idi. PsARC cevabı etanersept grubunda % 72, plaseboda % 24 tü. Fonksiyonel değerlendirmede kullanılan HAQ skorundaki düzelme etanersept grubunda %54, plaseboda % 6 idi. Mental sağlıkta iki grup arasında fark bulunmazken yaşam kalitesini değerlendiren SF te etanersept grubunda % 8 plaseboda % 1 düzelme oldu. Bir yıllık takipler etanersept grubunda plaseboya göre daha az radyolojik progresyon görüldü. PASI skorundaki düzelme etanersept grubunda % 42, plaseboda % 8 idi.

Etanersept alan grupta kardiyak kaynaklı olmayan göğüs ağrısı, nefrolitiazis, SSS demiyelinizan hastalığı ve baş ağrısı olan bir grupta senkop gibi yan etkiler görüldü.

İnfliximab

İnfliximab RA tedavisine etkili olan, intravenöz verilen insan /fare şimerik anti – TNF alfa antikorudur (139,140). 3 mg / kg intravenöz tek doz kullanımında sinoviyal makrofaj infiltrasyonu ve T hücrelerinde belirgin azalma kaydedildi.

PsA infliksimab etkinliğini değerlendiren 3 çift kör plasebo kontrollü çalışma vardır. Bunlardan 2 tanesi infliksimab çok uluslu PsA kontrollü çalışmasıdır (İMPACT ve İMPACT 2 çalışması). Bu çalışmalarda 104 ve 200 hastaya rasgele infliksimab ve plasebo verildi (141, 142).

İMPACT: 16 haftalık tedavi sonrası ACR20 cevabı infliksimabta plaseboya göre çok daha iyi idi (% 65 karşı % 10). PsARC infliksimab alan grupta %75 düzelme olurken plaseboda bu oran % 21 idi. Yine DAS28 skoru infliksimabta % 89 plaseboda % 25 düzeldi. Daktilit ve entesit de infliksimab alan grupta büyük oranda düzeldi. PASI skoru infliksimab ile tedavi edilen hastaların % 68 inde > % 75 düzelme oldu. Plasebo alan grupta düzelme hiç olmadı.

7 hasta yan etkilere bağlı tedaviyi bıraktı bu yan etkiler; infüzyon reaksiyonu, septik artrit, tendon rüptürü, hepatik enzim yüksekliği, astım ve menenjit.

İMPACT2: ACR 20 cevabı 14. hafta sonunda infliksimabta (5 mg / 7 kg) plaseboya göre belirgin yüksekti (% 58 karşı % 11). PASI skorunda > / 75 düzelme infliksimab grubunda % 65, plaseboda % 2 idi.

Radiyografik progresyon her iki İMPACT grubunda daha azdı.

ADALİMUMAB

Adalimumab PsA için etkili olan ful insan monoklonal direk TNF antikorudur. Bilinen çok merkezli ADEPT çalışması 315 PsA hastasına adalimumab (40 mg / 2 hafta) ve plasebo verildi. 6 ay sonunda adalimumab grubunda ACR 20 cevabı % 57 plaseboda % 15 düzelme görüldü (143). Adalimumab tedavisinde PASI skoru > % 75 düzelme % 59, plaseboda % 1 oldu. Ayrıca adalimumab tedavisinde radyolojik progresyon daha azdı, yaşam kalitesi daha iyi, yorgunlukta belirgin düzelme oldu. ALT düzeyi adalimumab durubunda daha fazla düzeldi.

GOLİMUMAB

Golimuman insan anti TNF – alfa monoklonal antikorudur. 405 PsA hastasının katıldığı uluslar arası, çift kör plasebo kontrollü GO-REVEAL çalışmasında golimumabın PsA da etkili olduğu gösterildi (144). Bu çalışmada MTX, NSAİİ ve <10 mg günlük prednizon kullanılmasına izin verildi. 14 hafta sonra golimumab (50 mg veya 100 mg subkutan 4 haftada 1) ACR 20 cevabı plasebodan yüksekti (% 51 ve % 45 e karşı % 9), vücut düzeyinin % 3 den fazlasını etkileyen psöriasisi olan hastalarda PASI da > % 75 lik düzelme plasebodan daha fazlaydı (% 40 ve % 58 karşı % 3). Tırnak lezyonları, daktilit ve entezitte belirgin düzelme oldu.

Deneyisel Tedaviler:

Alfacept

Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 3 / immunoglobulin G fusion proteinidir ve plak psöriasis ve PaAda etkilidir (145, 146).185 hastanın katıldığı randomize çalışmada alfaceptin PSA da yararı görülmüş. Bir grupta MTX artı alfacept (15 mg / hafta) diğer gruba plasebo artı MTX verilmiş. 24 haftalık karşılaştırmalarda ACR 20 cevabı MTX artı alfacept alan grupta daha yüksekti (% 54 karşı % 23).

Ustekimumab

İL-12 ve İL-23 p 40 subünitine karşı insan monoklonal antikorudur. Psöriasis ve PsA da etkilidir (147).

Diğer Deneysel Tedaviler; kolşisin, oral vitamin D3, bromokriptin, ekstrakorporal fotokemoterapi ve mikofenolat mofetil önerilen ancak çalışmaları devam eden tedavilerdir.

2.1.14. TEDAVİ STRATEJİLERİ

Hafif hastalıkta NSAİİ verilir. Enterik kaplı aminosalisilik asit, naproksen, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen grubu ilaçlar artropatide, indometazin ve tolmetin aksiyel tutulumda tercih edilir.

NSAİİ cevap yoksa DMARD'lara geçilir. İlk muayenelerinde 5 ya da daha fazla şiş eklemi olan hastalara maksimum doz MTX veya leflunamid verilir (MTX 25 mg / hafta ve leflunamid 20 mg / gün). MTX ilk tercih edilen ajandır. MTX kullanmak istemeyen veya alkol bağımlılığı olanlarda sulfa alerjisi yoksa SLZ başlanılır. Geleneksel tedavilere yeterli yanıt yoksa TNF inhibitörleri kullanılmalıdır. Etanersept (50 mg / hafta subkutan), adalimumab (40 mg / 2 hafta subkutan) kendi kendine tedavi uygulamak isteyen hastalarda, infliksimab sık enjeksiyon yaptırmak istemeyenlerde kullanılır.

Tüm anti TNF ajanları ile MTX devam edilmelidir. Önceden tbc enfeksiyonu geçirenler ve pozitif PPD testi varlığında profilaktik anti tbc tedavisi verilmelidir.

Glukokortikoidlerin Rolü

PsA da oral glukokortikoidler süptüler sporiasis gelişmesine katkıda bulunabilir ve diğer ilaçların etkilerini engelleyebilir.

2.2 PSORİASİS

Psoriasis esas olarak gümüş pullu ve eritematöz plaklarla karakterli diğer klinik görünümünde olduğu yaygın kronik deri hastalığıdır. Lezyonlar genellikle simetriktir ve saçlı deri, tırnak, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, diz, dirsek, göbek çevresi ve sakral alanlarda lokalizedir. Kaşıntı ve yanma gibi subjektif semptomlar olabilir (148).

Tüm dünyada yaygın bir dermatoz olmasına rağmen görünme sıklığı ırksal, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (149). Dünya çapında psöriasis prevalansı % 0.6 - % 4.8 arasında değişmektedir (150). Türkiyede yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı % 1,3 olarak bildirilmiştir (151). Amerika'da yapılan toplum temelli bir çalışmada psöriasis prevalansı Kafkas kökenlilerde % 2.5, Afrikalılarda %1.3 bulundu (152). 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 (153, 154).

Yetişkinlerde yapılan retrospektif kohort çalışmasında psoriasis insidansı 1970-1974 (50. 8 / 100.000) ve 1995-1999 (100.5/ 100.000) yılları arasında artmış olarak rapor edildi (155).

Kadın ve erkeklerdeki prevalansı eşittir (156). Psoriasis her yaşta görülebilmesine rağmen başlama yaşında iki pik görülür: bunlardan biri 20-30, diğeri 50-60 yaşları arasındır (157). Birçok çalışmada kadınlarda daha erken başlangıç yaşında bahsedilse de genel bir bilgi olarak kabul edilmemiştir (158,159). Çocuklardaki başlangıç yaşı ortalama 8,1'dir (153).

Psoriasis aile çalışmalarında aile bireyleri arasında kontrol grubuna göre bu hastalığın 100 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. 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 (158 ,161 ,162). Dizigotik ikizlerde bu oran % 30'dir.

2.2.1. ETYOLOJİ VE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Çeşitli tetikleyicilerin rolü tanımlanmıştır. Örneğin enfeksiyonlar, fiziksel ve psikolojik stresler ve ilaçlar .

a) Sigara : Sigara psoriasis riskini artırır ve psöriasis şiddetinin artışı ile ilişkilidir (163, 164). 78.532 kadın arasında yapılan ve psoriasis vaka riskini değerlendiren retrospektif bir çalışmada sigara miktarının artışı hastalık riskini artırdığı ve sigara bırakıldıktan sonra riskin yavaş yavaş azaldığı görüldü (165). Günde yirmiden fazla sigara içmenin hastalığa yakalanma riskini en az 2 kat artırdığı gösterilmiştir(166). Bu sonuçlar sigara ile artmış psoriasis riski arasındaki nedensel ilişkiyi destekler.

b) Alkol: Alkol kullananlar arasında psoriasis prevalansı artmıştır (167). Ayrıca populasyon temelli çalışmalarda alkolizmin psoriasisli hastalarda mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (168). Alkol tedaviye uyumu azaltarak olumsuz bir etki oluşturduğuna inanılmaktadır (153).

c) 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 (169). Psoriasis HIV enfeksiyonunun bir işareti olabilir veya HIV teşhisinden sonra psoriasis ortaya çıkabilir. HIV enfeksiyonuna bağlı psoriasiste palmar ve plantar tutulum, tırnak hastalığı , artrit ve

nerdeyse yaygın eritrodermik tutulum görülebilir. HIV ilişkili psoriasis standart tedavilere daha dirençlidir (169).

d) Stres : Akut stres psoriasisın 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 (170,171).

e) İlaçlar : Bazı ilaçlar psoriasis ve psoriasis benzeri ilaç erüpsiyonlarının alevlenmesine neden olabilir. B – bklokerler, antimalaryaller, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve lityum en sık suçlanan ilaçlardır. Daha nadir olarak klonidin, potasyum iyonu, olanzapin, amiodaron, digoksin, doksisisiklin, gemfibrozil, simetidin, imiquimod, α ve β interferon, penisilin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlarda psoriasisın tetiklenmesine sebep olabilir (169).

f) Fiziksel Travma (Koebner Fenomeni) :

g) İklim: Psoriasisli hastalarda muhtemelen güneş ışıklarından kaynaklanan ultravioleeye yüksek oranda maruz kalma ve belki artmış neme bağlı olarak yaz aylarında düzelme görülür. (172).

h) Genetik Faktörler : Psoriasis için birkaç özgün loküs tanımlanmıştır. 6p21 kromozomu üzerindeki major histokompatibilite kompleksi içindeki psoriasisle yatkın (PSORS1) gen kümesi psoriasisin major genetik kaynağı olarak gösterilmiştir (173, 174). Psoriasis ilişkili diğer MHC genleri arasından HLA –Cw6 erken psoriasis için çok önemli bir alleldir (175, 176) . HLA-B17 şiddetli fenotip ile ilişkilidir (177). MHC ve HLA psoriasisle genetiği tek başına açıklayamaz. İL-12 ve İL-23 psoriasis patogenesine dahil olurlar ve bunlar ilaç üretiminde kullanılırlar. İL-12 ve İL-23 reseptörlerindeki birkaç tekli gen polimorfizmi (SNP) psoriasis ve bazı kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (178, 179). Bazı reseptör polimorfizmleri psoriasisle predispoze veya ondan koruyucu olabilir (180).

Ek olarak İL-12B geni (İL-12 ve İL23 p40 subünitini kodlar) ve İL-23A geni (İL-23 P19 subünitini kodlar) psoriasis ile yakın ilişkili bulunmuştur.

İmmün yanıtı düzenleyen diğer genler de psoriasis ile ilişkili bulunmuştur. NF- κ B sinyalini ve TNF- α üretimini kontrol eden TNIP1 ve TNFAIP3 genleri bunlara örnektir (179). Bu genler aynı zamanda doğal immünitede yer alan Th2 ve beta defensinleri kontrol eden İL-4 ve İL-13' ü kodlayan genleri içerir (179, 181).

Epidermal hücre farklılaşmasında önemli olan zar proteinleri kodlayan 1q21 kromozom üzerindeki LCE gen kümesi psoriasisin için kabul edilen gen kümesidir (182).

2.2.2. PATOGENEZ

Psoriasis patogenezinin anlaşılması etkili bir tedavinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Önceleri psoriasisin hiperproliferasyon hastalığı olduğu düşünülürken yakın zamanda immün aracılı bir hastalık olduğu bulunmuştur (183). Bu görüş bellek T hücreleri ve salınmış sitokinleri hedef alan yeni tedavi rejimlerinin gelişmesine katkıda bulunmuştur.

Psoriasis T hücrelerinin rol aldığı immünite aracılı kompleks bir hastalıktır. İlaçlar ve enfeksiyonlar psoriasis başlatabilmesine rağmen hastalığı tetikleyici etken her zaman açık değildir.

Tipik klinik bulgulardan eritem ve pullanma aşırı inflamatuvar hücre infiltrasyonu , vasküler değişiklikler , epidermin anormal farklılaşması ve hiperproliferasyonun sonucudur. Bu hiperproliferatif durum normal epidermisle karşılaştırıldığında aşağıdaki değişikliklerle karakterizedir :

- Artmış epidermal hücre sayısı
- Hücrelerde artmış DNA sentezi
- Keratinositlerde kısalmış hücre siklus süresi (normalde 311 saat iken 36 saate inmesi)
- Epidermal değişim süresinin kısalması (stratum koeneum bazal tabakasında normalde 27 gün iken 4 gün olması)

Psoriyatik deride hücre siklusunda G1 fazla oldukça kısılmakta ve normal deride istirahat halindeki G0 ve G2 fazlarındaki hücreler de mitoz olayına katılmaktadırlar.

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 (184).

2.2.2.1. İMMÜNOPATOGENEZ

Birçok bulgu psoriasisin immünolojik bir hastalık olduğunu destekler (185). Bu bulgular ;

1- dermiste T lenfosit ve epidermis ve dermiste nötrofilleri içeren selüler infiltrasyonu

2- transformin growth faktör tip alfa (TGf α) ve çeşitli growth faktörleri içeren epidermal growth faktör reseptörlerin psoriatic deride aktifleşmesi

3- dominant olarak Th1' den kaynaklanan TNF- α , gama interferon, interlökin -8 (İL-8), interlökin -6 (İL-6), interlökin - 2 (İL-2), gibi sitokinlerin psoriasisli hastalarda aşırı salgılanması ve psoriatik plaklarda İL-12 ve İL-23 aşırı üretimi (186)

4- plak tip psoriasisli hastaların epidermisinde spesifik V beta mesajları üreten CD8 + T hücreleri başta olmak üzere psoriasiste T hücreleri aktifleşmesi (187).

Psoriasis immün regülasyonu kemik iliği nakli yapılmış hastaların gözlenmesi ile daha da desteklenmiştir. Bazı psoriasisli hastalarda kemik iliği naklini takiben bazen hayat boyu devam edebilen tam düzelme olabilirken, normal fenotipe sahip bireylerde de kemik iliği nakli sonrası psoriatic fenotip gelişebilir. (188, 189)

2.2.2.2. 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. İnterkorneal nötrofilik koleksiyonları (munro mikroabseleri) sık, spinal tabakadaki benzer koleksiyonlar (kogoj'un spongiform püstülleri) daha seyrek görülür (153, 190).

2.2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

Psoriasis tanısı genellikle kolay konulur fakat atipik veya klasik olmayan formların tanı ve tedavisi zordur.psoriasis şu klinik görünümelerde olabilir :

Plak psoriasis

Guttat psoriasis

Püstüler psoriasis

Atipik psoriasis

Tırnak psoriasis

Eritrodermik psoriasis

Psoriasis HIV enfeksiyonu gibi bazı popülasyonlarda daha şiddetli ve daha sık görülür. Psoriasisli bazı hastalarda psoriatik artrit de görülebilir. Psoriasis nadiren mortal seyreder (yaygın püstüler ve eritrodermik psoriasis), ölüm oranı Amerika' daki hastalarda en azdır (191). Ciddi hastalıkta mortalite sistemik tedavinin yan etkisi olabilir.

Psoriasisli hastaların yaklaşık % 90' ı plak psoriasisli (Psoriasis vulgaris) hastalardır. (192)

Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)

En sık görülen formdur. Plak psoriasisli hastalar genellikle gençtir. Lezyonlar simetrik olarak kafa, dirsek ekstansör yüzü, diz ve sırtta görülür. Plaklar normal deriden kabarık, sert kenarlı ve eritematözdür. 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 (153).

Gümüşümsü kalın pullar yıkamayla kaldırılabilir fakat yeniden oluşurlar. Lezyoların çapı 1 cm den küçük veya 10 cm den büyük olabilirler. Bazı hastalarda kaşıntılı olmasına rağmen tipik olarak asemptomatiktir.

Ayrıntılı muayene ile intergluteal alan ve umblikus gibi intertriginöz alanların tutulumu ve tırnak yüzeyindeki pittingler görülebilir.

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 (190).

Psoriasis dış kulak yolunu sıklıkla tutabilir. Kızarıklık ve pullanma gibi klinik görünümüler psoriasisin diğer klinik formlarına benzer. Seboreik dermatit de kulakta benzer değişikliklere neden olabilir ve sebopsoriasis olarak da değerlendirilir.

Erüptif (guttat) Psoriasis

Guttat psoriasisste kaba görünümlü multipl küçük psoriatik lezyonlar vardır. Daha önce psoriatik aile öyküsü olmayan çocuk ve gençlerde akut erüpsiyon oluşumu tipiktir.

Lezyonlar yaygındır, daha önceden psoriasisi olan hastalar guttat psoriasis olarak alevlenebilir.

Lezyonların çapları 1 cm den küçüktür ve özellikle gövdede yoğunlaşırlar. Lezyonlar 2-3 ay devam edip daha sonra gerileyebilir. Nadiren dirençli olabilir ve kronik plak tip psoriasise dönüşebilir. Genellikle streptokok enfeksiyonuna bağlı farenjit ile guttat psoriasis arasında güçlü bir ilişki vardır. Bir çalışmada 33 guttat psoriasisli hastanın 19'unda (% 58), kronik psoriasisin guttat alevlenmesi olan 27 hastanın 7'side (% 26) serolojik olarak streptokok enfeksiyonu saptandı (193). Bu ilişki streptokokus pyogeneste yaygın izole edilmesine rağmen diğer beta hemolitik streptokoklarda eşit oranda bulundu.

Psoriyatik Eritroderma

Eritrodermik psoriasis akut yada kronik olabilir ve yagın olarak görülmez. Baştan ayağa kadar yaygın eritem ve pullanma ile karakterizedir. Bazı hastalarda koruyucu bariyer kaybına bağlı enfeksiyon ve sıvı kaybına sekonder elektrolit anormallikleri gibi komplikasyonlar büyük risk taşır (194).

Kronik plak tip psoriasisin 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.

Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis yaşamı tehdit edebilen komplkasyonları psoriasisin şiddetli formudur. Akut başlangıçlı yaygın eritem, pullanma ve süperficial püstüler erozyon tabakaları ile karakterizedir. Bu form kırıklık, ateş, daire, lökositosis ve hipokalsemi ile ilişkilidir.

Püstüler psoriasis ile ilişkili hepatik anormalliklerde gösterilmiştir. 22 hastalık bir çalışmada hasaların 20 tanesinde (% 90) artmış aminotransferaz (normalin 3 katı), alkalin fosfataz (normalin 2 katı) ve sarılığı içeren anormalliklerin normalden bir buçuk kat fazla görüldüğü bulundu (195).

KC biyopsisi yapılan 2 hastada eozinofilik kolanjit tespit edilmiştir. Bazı hastalarda tekrarlayan kolanjiografik özellikler sklerozan kolanjite benzemesine rağmen; karaciğer biyokimyasal anormallikler tedavi ile normale döner.

Gebelik, enfeksiyonlar oral glukokortikoidler püstüler psoriasise neden olabilir. Glukokortikoidlerin etyolojik rolleri açık olmamakla birlikte kesilmeleri bir çok vakada tetikleyici olabilir.

a)Generalize Püstüler Psoriasis (von Zumbuzch)

Psoriasisin 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. Psoriasisin diğer formlarında olduğu gibi yüz genellikle korunmuştur. Püstüllerin etrafındaki eritem yayılabilir ve eritrodermiyle sonuçlanabilir. Karakteristik olarak ateş ve püstüller periodik ataklar şeklinde ortaya çıkar (153, 196,197)

b) Anüler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisin nadir bir formudur. Püstüller erüpsiyon epizodları süresince oluşur. Lezyonlar püstüler psoriasisin başlangıcında olabilir. Halka şeklinde eritemin üzerinde püstüller görülür. Histolojik olarak hafif akantoz ve mikroabse oluşumu ile nötrofil birikimi vardır (153, 196).

c) Lokalize püstüler Psoriais

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 (153, 196)

Palmoplantar püstüler psoriasis

Akrodermatitis continua (Hallopeau)

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 üreci tetiklediği düşünülmektedir (196).

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 skuamlar 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

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 (171).

e) Oküler Lezyonlar : Blefarit, keratit, konjunktivit görüldüğü bildirilmiştir. Primer mi yoksa gözkapagının tutulumuna sekonder mi geliştiği bilinmemektedir (160,171).

Tırnak Psoriasis

Psoriasisdeki tırnak değişikliklerinin oranı tam belli değildir (198). Tahminen psoriasisli hastaların % 50'sinde tırnak değişikliği görülür (192, 198). Psoriasisde hastalar tarafından çok hoş karşılanmayan tırnak tutulumu her zaman görülmez. Tırnak hastalığının görünümü zor vakaların tanısı için destekleyicidir.

Psoriasisde tipik tırnak değişikliği olan pitting tırnak üzerinde oluşan çok sayıda küçük çukurcuklardır. Bu çukurlar tırnak matriksinin psoriyatik tutulumuna bağlı anormal tırnak büyümesinin sonucu oluşur. Bu değişiklikler friksiyonla erode olan kolayca ayrılabilen tırnak değişikliklerinin ürünüdür.

Bu çukurlar tırnakta lokalize renk değişikliklerine neden olabilen bronz kahve renkli yeni motor yağı “yağ damlası” görünümündedir. Çok şiddetli tırnak tutulumu onkomikozla karıştırılabilen kalınlaşmış dökülebilen tırnakla sonuçlanır.

Psoriyatik tırnak topikal tedaviye dirençlidir ve çoğu zaman sistemik tedavi yada subungual steroid enjeksiyonuna ihtiyaç duyulur.

2.2.4. PROGNOZ

Psoriasisin seyri kesin bilinmemektedir ve kronik bir hastalık olmaya eğilimi vardır (199). Her ne kadar hastaların % 25' inde remisyona girdiği bildirilmiştir her zaman değişiklik gösterir (200). Kaşıntı şiddetli olabilir, artrit ve palmoplantar hastalık sakatlığa neden olabilir. Püstüler psoriasis ve eritrodermik alevlenmeler dikkatli bakım gerektiren sıvı ve elektrolit kaybına neden olabilir. Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre depresyon ve intihar oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (201 , 202). Yinede psoriyatik artrit ve şiddetli psoriasis hariç; genel sağlık ve yaşam süresi psoriasis tarafından etkilenmez (203).

2.2.5. KOMORBİDİTE

Her ne kadar psoriasiste primer olarak deri tutulsa da psoriasis ile birlikte diğer komorbid durumların prevalansı artmıştır. Bu komorbid durumlar psoriasis tedavisinin planlanmasında önemlidir.

Psoriasisli hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendromlar yüksek oranda görülmüştür (204, 205). Geniş bir prospektif kohort çalışmasında psoriasisin diyabet ve hipertansiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (206). Psoriasis ile ilişkili bu bozuklukların etyolojisinde immünite aracılı kronik inflamasyonun rolü olabilir.

Psoriasis hem miyokard infarktüsü hem de koroner arter kalsifikasyonu için bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin artışı metabolik sendrom görülme oranı artmıştır (207).

Psoriasisli hastalarda inflamatuvar süreç ve metabolizmanın düzenlenmesini sağlayan bir hormon olan leptin düzeylerinin artışı görülmüştür (208, 209). Artmış homosistein düzeyi de kardiyovasküler hastalıkta belirlenmiş risk faktörüdür (210, 211). Psoriasisli hastalarda homosistein düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu ve bu da hastalarda aterosklerozun bir işareti olabilir (212, 213).

Ateroskleroziste rol oynayan osteopontin ve glukofosfoprotein seviyeleri psoriasiste artmıştır (214).

2.2.6. TANI

Bir çok psoriasisli hastanın tanısı öykü ve fizik muayene ile konulabilir. Nadiren diğer tanıları ekarte etmek için deri biyopsisi yapılır. Tanı koymada laboratuvar parametrelerinin yeri yoktur. Ayrıntılı fizik muayene ile psoriasis tanısı için önemli olan tırnak, intergluteal kıvrım, umblikus ve kafa gibi sıklıkla gözden kaçabilen alanlar iyi değerlendirilmelidir. Seboreik dermatit, kronik liken sipleks ve atopik dermatitte de kalın sınırlı plaklar görülebilir.

Belin alt kısmında, dizlerde, dirseklerde lokalize lezyonlar, hafif kaşıntı veya hiç kaşıntı olmaması ve aile öyküsünün pozitif olması psoriasis tanısını destekleyici özelliklerdir. İntergluteal eritem, diffüz saçlı deri tutulumu ve travma alanlarında lezyonların gelişmesi (kobner fenomeni) psoriasis için karakteristiktir. Klinik muayene ile tanı konulamadığında 4 mm punch biyopsi yapılması önerilmektedir. Klasik histolojik bulgular şunlardır :

- 1- Düzenli veya düzensiz epidermal hiperplazi
- 2- Parakeratoz (stratum korneumda nükleus retansiyonu
- 3- Stratum korneum ve epidermiste nötrofil infiltrasyonu
- 4- Epidermiste incelmış veya kaybolmuş granüler hücre tabakası
- 5- Suprapapiller dermal tabakanın incelmesi
- 6- Nötrofilli mikroapseler

Plaklarda tespit edilen erken değişiklik lenfositik infiltrasyon ve dilate kıvrımlı kapiller damarlardır. Atipik vakalar ve kısmi tedavi görmüş psoriasisli hastalarda histolojik değişiklikler tanıyı doğrulamaz.

3- MATERİYAL METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine baş vuran ve CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı alan 42 PsA hastası ve 38 sağlıklı kontrol üzerinden yürütüldü. (Tablo-6 : CASPAR kriterleri)

PsA hastalarında iyi bir sorgulama ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı, her hastanın cinsiyeti, doğum tarihi, hastalık nedeniyle maluliyeti, psoriasis ve artrit başlangıç yaşı, deri lezyonlarından önce artrit olup olmadığı, hastalık başlangıcındaki artrit tipi, ayrıca her iki gruba inflamatuvar tip bel-kalça ağrısı, Nottingham Health Profil (NHP), Short Form -36 (SF- 36), Psoriatik Artrit Yaşam Kalitesi (PsAQoL), ek hastalıkları, aldığı tedaviler, geçirdiği operasyonlar ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

PsA'lı hastalarda servikal rotasyonu, tragus duvar mesafesi, lomber lateral fleksiyon, modifiye schober, intermalleolar mesafe, göğüs ekspansiyon, el parmak zemin mesafesi, servikal fleksiyon, oksiput duvar mesafesi ve ağız açıklığı ölçülüp sonuçlar kaydedildi.

Artrit paterni (monoartrit, oligartrit, poliartrit, DİF eklem tutulumu, artrit mütillans), daktilit varlığı, entezit varlığı, sakroileit ve 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.

Her iki gruba 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 ve hepatit markerlerine bakıldı.

3.1. Nottingham Health Profil (NHP)

Hasta tarafından algılanan emasyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendirir. Enerji, ağrı, fiziksel mobilite, uyku, emasyonel reaksiyonlar ve sosyal izolasyondan oluşan altı kategoride cevapları evet / hayır şeklinde 38 sorudan oluşur. Ankette o anki yakınmalar sorgulanır. Belirli alanlara verilen pozitif cevaplar şiddeti değerlendirmede kullanılır veya altı kategorinin toplamı bir profil olarak verilebilir.

3.2. Short form -36

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, likert tipi ölçüm yapılan, bir kendini değerlendirme ölçeği olup; 8 boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, emasyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, enerji/ vitalite, ağrı ve sağlığın genel algılaması). Her bir boyut için ilgili madde puanları verilen yanıtlara göre kodlanır; toplam puan 0 olması en kötü, 100 olması en iyi yaşam kalitesi düzeyini gösterir.

3.3. Psoriatik artrit yaşam kalitesi (PsAQoL)

Psoriatik artritli hastalarda hayat kalitesini değerlendirmek için ihtiyaç temelli modeli kullanan tek boyutlu ölçümdür. İlgili hastalarla yapılan kalitatif görüşmelerden elde edilmiştir. Bu doldurulması kolay, kendi kendine uygulanabilen bu test hastanın o andaki doğru-doğru değil (1-0) cevaplarından kendi durumuna karşılık geleni işaretler. Maksimum skor 20'dir ve düşük skor daha iyi hayat kalitesini gösterir.

3.4. Duruöz Hand Index (DHI)

1996 yılında romatoid el için spesifik olarak üretilmiş, 18 el ve el bileği aktivitesi içeren Y etersizlik göstergesidir. Klinik değişime duyarlıdır • Cevaplar 6 düzeylik (0-5) Likert skalasıyla değerlendirilir. Toplam skor 0-90 arasında değişir DHI'nin faktör analizinde 3 faktör grubu bulunmuştur. Özellikle maharetle ilgili sorular içeren 2. faktör skorunun duyarlılığı daha fazladır Cerrahi sonrası duyarlılığı araştırılmıştır.

3.5. Anti-CCP Ölçümü

Mikroeliza yöntemi ile çalışıldı. Kit 2-8 C de muhafaza edilir. Çalışmaya başlamadan yarım saat önce çıkarılarak oda sıcaklığına gelmesi beklenir. İlk beş bölüme 100'er mikrolitre kalibratör eklenir. Altıncı bölüme 100 mikrolitre negatif kontrol, yedinci bölüme 100 mikrolitre pozitif kontrol eklenir. Her hasta için bir bölüm kullanılır. Kitten çıkan dilüent hasta sayısı kadar bölümlere 490 mikrolitre konur, üzerine 10 mikrolitre hasta serumu eklenir ve karanlıkta 60 dk inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonrası her bölüm 1 ml yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkanır ve her birine 100 mikrolitre konjugat konular karanlıkta 30 dk bekletilir. Daha sonra aynı yıkama solüsyonu ile her bölüm 3 defa daha yıkanır. Sonrasında her bölüme 100 mikrolitre substrat konulup 30 dk aynı şekilde bekletilir. Son olarak her bölüme 100 mikrolitre stop solüsyonu konularak 30 dk beklenir ve cihazda 450 nm'de okuma yapılır. Cihaz, kalibratörler ile negatif ve pozitif kontrollerin renk aralıklarına göre okuma yapar.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Tüm verilerin frekans değerleri, yüzdeleri, aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizinde student t-testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması durumunda veriler arasındaki farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi. Gruplar arası farklılığı değerlendirmek için student T testi, verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için pearson korelasyon testi kullanıldı.

4-BULGULAR

Bu çalışmada DÜTF Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon romatizmal hastalıklar polikliniğinde takibe alınmış 24'ü erkek ile 18'i kadın olmak üzere toplam 42 PsA hastası ve 19 bayan 19 erkek olmak üzere toplam 38 sağlıklı kontrol yer aldı.

Tablo -6. PsA ve kontrol grubu demografik özellikleri

	Psoriatik artrit (N= 42)	Kontrol (N=38)
Yaş (yıl) (Min-Max)	42,26± 14,58 (15.0-75.0)	32,78±11,07 (20.0-72.0)
Cinsiyet (kadın / erkek)	18 / 24	19 / 19
Tanı süresi (yıl) (Min-Max)	2,04±3,95 (0.04-19.0)	
İlk şikayetin başlama süresi (yıl) (Min-Max)	5,3±6,59 (0.08-30.0)	
Medeni hali		
Evli	34	23
Bekar	7	14
Dul	1	1
Eğitim durumu		
Okur-yazar değil	7	4
İlk okul mezunu	19	6
Orta okul mezunu-lise	12	11
Üniverste-yüksek lisans	4	17

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo-6 de gösterilmiştir. Çalışma 18 bayan 24 erkek olmak üzere 42 psoriatik artritli hasta, 19 bayan 19 erkek olmak üzere 38 sağlıklı kontrol üzerinde yapılmıştır. PsA'lı hastalarda kadın - erkek oranı 0,7 iken kontrol grubunda 1 dir. Hastaların yaş ortalaması PsA grupta 42,26± 14,58 ve kontrol grubunda 32,78±11,07 olarak bulundu. PsA'lı hastalarda tanı 2,04±3,95 yıl önce konulmuştu. Bu hastalarda ilk şikayetler 5,3±6,59 yıl önce başlamıştı.

Tablo-7. PsA’lı hastaların klinik aktivite bulguları

	Psoriatik artrit (N= 42)
VAS	32,14±28,84
Hassas eklem sayısı	3.7±6.3
Şiş eklem sayısı	1.9±2.9
Sabah tutukluğunun süresi (dk)	50.26±41.94
MASES skoru (0-13)	0.84±0.98

PsA’lı hastalarda ortalama VAS skoru $32,14 \pm 28,84$ olarak bulundu. Hassas eklem sayısı 3.7 ± 6.3 , şiş eklem sayısı 1.9 ± 2.9 ve ortalama sabah tutukluğunun süresi 50.26 ± 41.94 , MASES skoru 0.84 ± 0.98 olarak bulundu. Çalışmaya alınan PsA’lı hastaların klinik tiplerinin oranı tablo-8. de gösterilmiştir. Bu hastaların % 31’inde monoartrit, % 7.1’inde oligoartrit, % 33.3’ünde daktilit, % 38.1’inde DİF tutulumu, % 28.5’inde poliartrit mevcuttu. Çalışmaya alınan bu PsA hastalarının klinik tipleri ile anti-CCP antikor düzeyi ile korelasyonu değerlendirildi (tablo-11). En yüksek pozitiflik % 46.1 ile daktilitli hastalarda bulunurken poliartritli hastalarda % 41.6 bulundu. Anti-CCP ve RF titresi ile klinik aktivite arasındaki korelasyon değerlendirildi (tablo-10). Anti-CCP ve klinik aktivite arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo-8. Çalışmaya alınan PsA’lı hastaların muskuloskeletal tutulum özellikleri

	(n / %)
Monoartrit	13 / 31
Oligoartrit	3 / 7.1
Daktilit	14 / 33.3
DİF tutulumu	16 / 38.1
Sakroileit	13 / 31
poliartrit	12 / 28.5

Tablo-9. PsA’li hastalarda anti-ccp düzeyleri ve klinik aktivite arasındaki ilişki

	Anti-CCP pozitif (ortalama±SD)	Anti-CCP negatif (ortalama±SD)
Hasas eklem sayısı	6.5 ± 5.2	7.1± 10.4
Şiş eklem sayısı	3.4 ± 1.5	3.7 ± 4.9
Sabah tutukluğu (dk)	50.7 ± 51.02	46.5 ± 33.0

Anti-CCP pozitif ve negatif hastalarda klinik aktivite (hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu) açısından önemli fark bulunmadı (tablo. 10).

Tablo-10. PsA hastalarında klinik aktivite ile anti-ccp ve RF arasındaki korelasyon

	Anti-CCP titre	RF titre
VAS	0.071	0.018
Yorgunluk	0.932	0.031
Hassas	0.355	0.019
Şiş eklem	0.941	0.922
ESH mm/h	0.643	0.050
CRP mg /dl	0.817	0.766

Tablo-11. PsA ve kontrol grubunda labaratuvar verileri

	Psoriatik artrit	Kontrol
ESH (mm/h)	12.0±13.2	8.1±6.1
CRP (mg /dl)	4.8±7.8	1.2±1.3
RF (IU / ml)	136.82±641.91	16.56±4.86
ALP (U/L)	72.5±21.3	168.2±15.3
Ürik asit (mg/dl)	4.5±1.3	2.5±1.0
Trigliserid (mg /dl)	175.1±118.7	165.9±47.0
HDL (mg /dl)	44.7±11.5	174.8±133.1
LDL (mg /dl)	97.6±38.4	46.6±11.0
Hb (g /dl)	14.0±1.5	85.2±34.3
Hct %	40.6±4.1	13.6±4.3
WBC (K/ ul)	8.2±3.1	7.3±2.2
PLT (K/ ul)	262.6±123.5	235.5±57.0
Anti-CCP (RU/ ml)	56.3±73.01	0.97±0.52
HLA-B27 (pozitif)	3	0

Tablo-12. PsA klinik tipler ve anti-ccp arasındaki ilişki

	Anti-CCP pozitif n (%)	Anti-CCP negatif n (%)
Poliartrit (n=12)	5 (41.6)	7 (58.4)
DİF tutulumu (n= 29)	7 (24.1)	22 (75.9)
Sakroileit (n= 15)	4 (21.0)	15 (79)
Daktilit (n= 13)	6 (46.1)	7 (53.9)
Monoartrit (n= 3)	0 (0)	3 (100)
Oligoartrit (n= 12)	4 (33.3)	8 (66.7)

Çalışmaya alınan PsA hastalarının yaşam kalitesi değerlendirmesi tablo-13’de gösterilmiştir. PsA ve kontrol grubunda SF-36 subgrup skorları (0-100) ortalama ve standart deviasyon değerleri tablo-13’de verilmiştir. PsA grubunda SF-36’nın sekiz parametresinin yedisinde (

fiziksel fonksiyon,fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, emasyonel rol kısıtlaması, sosyal fonksiyonlar) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$), sadece mental sağlık açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-13. PsA’lı hastalar ve kontrol grubu yaşam kalitesi

	Psoriatik artrit Ortalama±SD	kontrol Ortalama±SD	P değeri
NHP- ağrı	35,32±33,13	15,33±25,34	0,003
NHP-fiziksel fonksiyon	18,6±26,66	9,52±19,51	0,081
NHP- yorgunluk	25,92±41,29	12,29±27,18	0,083
NHP- uyku	28,66±33,51	17,08±25,44	0,084
NHP-sosyal izolasyon	23,53±34,95	8,66±20,57	0,022
NHP-emasyonel durum	27,17±33,06	9,23±17,95	0,003
SF-36 fiziksel fonksiyon	62,26±29,55	84,07±21,14	0,000
SF-36 fiziksel rol kısıtlaması	51,78±45,99	73,68±36,27	0,020
SF- 36 vücut ağrısı	54,78±26,26	69,50±25,15	0,012
SF-36 genel sağlık	50,28±21,10	61,63±19,50	0,015
SF-36 vitalite	55,00±19,69	73,42±20,40	0,000
SF 36 emasyonel rol kısıtlaması	64,28±25,08	75,32±20,23	0,033
SF-36 mental sağlık	65,07±47,11	70,60±41,27	0,577
SF-36 sosyal fonksiyonlar	59,81±19,92	73,31±18,86	0,005
PsAQoL	6,64±6,71	1,02±2,91	0,002
Duruöz Hand Index	8,88±19,18	0,09±3,06	0,001

PsA ve kontrol grubunda NHP subgrup skorları (0-100) (ağrı, fiziksel fonksiyon, yorgunluk, uyku,ssyal izolasyon ve emasyonel durum) ortalama ve standart deviasyon değerleri tablo-12’de verilmiştir. Yapılan studen T analizinde tüm NHP skorları PsA’te kontrolden yüksekti. NHP’nin ağrı, emasyonel durum ve sosyal izolasyon alt birimleri kontrol grubuna göre PsA’lı hastalarda anlamlı yüksek bulundu (<0.05). Ortalama PsAQoL değerleri PsA hastalarda $6,64 \pm 6,71$, kontrol grubunda $1,02 \pm 2,91$ olarak bulundu. PsA için yaşam kalite göstergesi olan PsAQoL değerleri kontrol grubuna göre PsA hastalarında beligin olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Duruöz Hand İndex, PsA’lı hastalarda $8,88 \pm 19,18$, kontrol grubunda $0,09 \pm 3,06$ olarak bulundu. Bu skor PsA’lı hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p: 0,011$).

PsA’lı hastalarda yorgunluk derecesi ve VAS ağrı skoru ile SF-36 emasyonel rol kısıtlaması, genel sağlık, mental sağlık, fiziksel rol kısıtlaması,,fiziksel fonksiyon arasında negatif korelasyon olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Eritrosit sedimentasyon hızı ile sf- 36 mental sağlık subgrubu ile anlamlı korelasyon bulunurken, diğer sf-36 subgrupları ile aniamlı korelasyon bulunamamıştır. Yine sf-36 (vücut ağrısı ve genel sağlık dışındaki) subgrupları ile CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (tablo-14).

Tablo-14. PsA hastalarda sf-36 ile klinik ve lab. arasındaki korelasyon

	Sf-36 fiziksel fonk	Sf-36 fiziksel rol kısıtlaması	Sf-36 vücut ağrısı	Sf-36 genel sağlık	Sf-36 vitalite	Sf-36 emasyonel rol kısıt.	Sf-36 mental ağlık	Sf-36 sosyal fonksiyonlar
Hasas eklem sayısı	0.000	0.015	0.001	0.076	0.001	0.015	0.033	0.104
Şiş eklem sayısı	0.004	0.013	0.002	0.168	0.001	0.012	0.006	0.105
Sabah tutukluğu	0.445	0.825	0.510	0.612	0.533	0.431	0.356	0.455
MASES	0.664	0.538	0.472	0.757	0.575	0.778	0.425	0.568
Anti-CCP	0.092	0.291	0.511	0.534	0.410	0.905	0.590	0.891
RF	0.027	0.187	0.050	0.128	0.028	0.116	0.645	0.391
VAS	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.005
Yorgunluk	0.001	0.000	0.024	0.002	0.000	0.005	0.022	0.007
ESH	0.027	0.055	0.032	0.224	0.117	0.064	0.004	0.685
CRP	0.118	0.102	0.001	0.045	0.253	0.109	0.261	0.661

Tablo-15. PsA hastalarda NHP ile klinik ve lab. arasındaki korelasyon

	NHP- emasyonel durum	NHP- sosyal izolasyon	NHP- uyku	NHP- yorgunluk	NHP- fiziksel aktivite	NHP- ağrı
Hasas eklem sayısı	0.002	0.000	0.000	0.081	0.000	0.001
Şiş eklem sayısı	0.003	0.000	0.004	0.171	0.002	0.002
Sabah tutukluğu	0.713	0.155	0.030	0.767	0.616	0.120
MASES	0.434	0.705	0.764	0.763	0.226	0.226
Anti-CCP	0.280	0.310	0.351	0.921	0.769	0.532
RF	0.022	0.013	0.065	0.137	0.028	0.190
VAS	0.000	0.002	0.012	0.000	0.000	0.000
Yorgunluk	0.000	0.000	0.012	0.000	0.001	0.000
ESH	0.151	0.617	0.473	0.021	0.157	0.049
CRP	0.641	0.891	0.298	0.467	0.110	0.096

PsA hastalarındaki CRP, ESH, VAS ve yorgunluk ile NHP skorları arasındaki korelasyon değerlendirildi (Tablo. 15). Psoriatik artritli hastalarda NHP'nin tüm skorları ile VAS ve yorgunluk arasında negatif anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Sedim ile NHP'nin sadece yorgunluk ve ağrı skorları arasında negatif korelasyon bulundu ($p < 0.05$), diğer skorlar ile anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$). Yine NHP'nin tüm skorları ile CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$).

PsA'lı hastalarda Anti- CCP ve RF titreleri ile NHP ve SF -36 arasındaki korelasyona bakıldı (tablo. 10-11). Anti-CCP ile NHP'nin tüm skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$). RF titresi ile NHP' nin emasyonel durum, sosyal izolasyon ve fiziksel aktivite skorları arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0.05$). PsA hastalarında Anti- CCP ve RF titre ile SF-36 skorları arasındaki korelasyona bakıldı. SF-36' nın tüm skorları ile Anti-

CCP titre arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$). RF titre ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon ve vitalite skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

Tablo-16. PsA ve kontrol grubu RF, Anti- CCPve HLA-B27

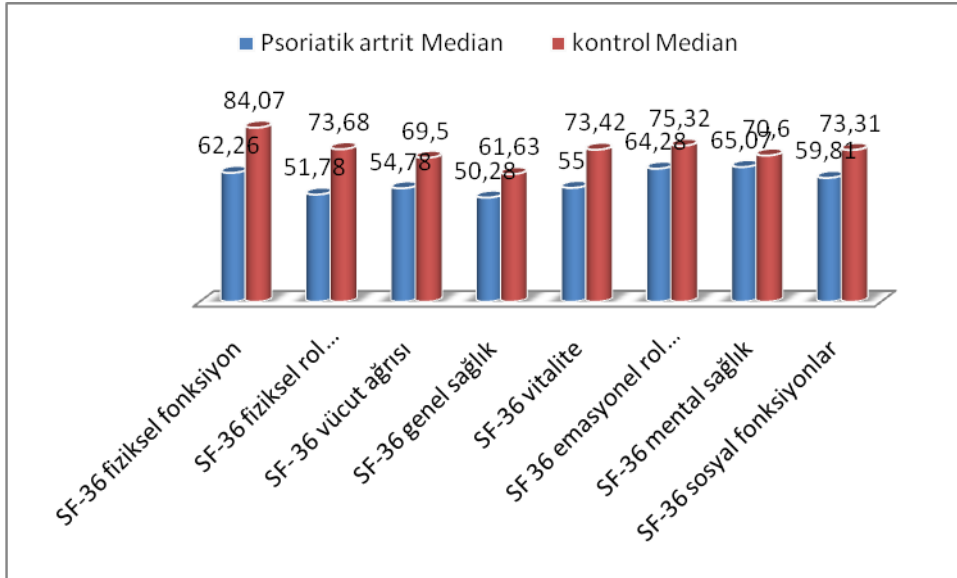
	Psoriatik artrit		Kontrol	
	Negatif	Pozitif Oran %	Negatif	Pozitif Oran %
RF (n) (%)	40	2 4.7	38	0
Anti-CCP (n) (%)	29	13 33.3	38	0
RF ve Anti-CCP (n) (%)	40	2 4.7	38	0
HLA-B27	36	3 7.6		

RF PsA'lı hastaların 2 tanesinde pozitif (% 4,7), 40 hastada negatif bulunurken, kontrol grubunun tamamında negatif bulundu. Psoriatik artritli hastaların 13 tanesinde Anti-CCP değeri pozitif anlamlı değerin üstünde bulundu (% 33,33), 3 tanesinde Anti-CCP bakılamadı. Kontrol grubunun tamamında Anti-CCP değeri anlamlı pozitif değerin altında bulundu. Psoriatik artritli hastaların % 4.7'sinde hem Anti-CCP hem de RF pozitif bulundu. HLA-B27 PsA'lı hastaların 3 tanesinde pozitif bulunurken, 3 tanesinde bakılamadı (tablo.16).

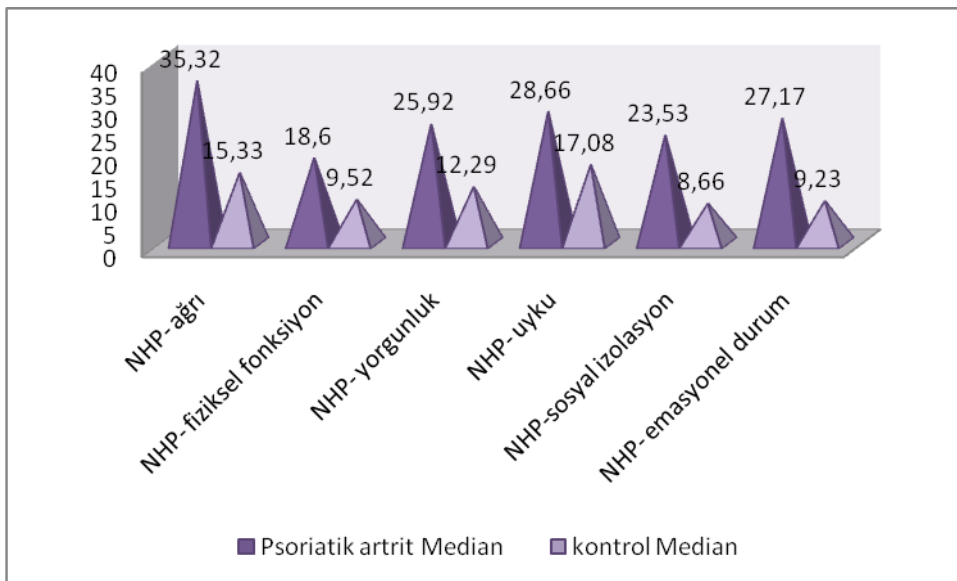
PsA'lı hastalarda hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu ve MASSES skorunu içeren hastalık aktivitesi ile NHP ve SF-36 arasındaki korelasyon değerlendirildi (tablo. 14-15). Hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ile NHP'nin emasyonel durum, sosyal izolasyon, uyku, fiziksel aktivite, ağrı skorları arasında negatif anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$), yorgunluk skoru ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). NHP'nin tüm skorları ile MASSES arsında anlamlı korelasyon bulunmazken ($p > 0.05$), sadece uyku skoru ile sabah tutukluğu arasında anlamlı korelasyon vardı ($p < 0.05$). Hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, vitalite, emasyonel rol kısıtlaması, mental sağlık skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (

$p < 0.05$), genel sağlık ve sosyal fonksiyon skorlarında p değeri > 0.05 bulundu. Sabah tutukluğu ve MASSES ile SF-36 arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

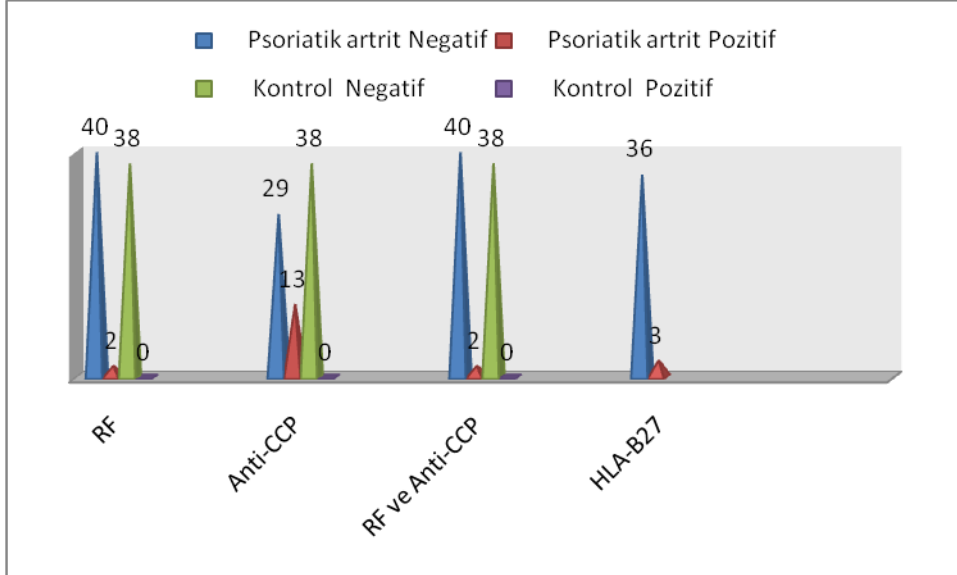
Şekil 3. PsA ve kontrol grubunda sf-36 skorları



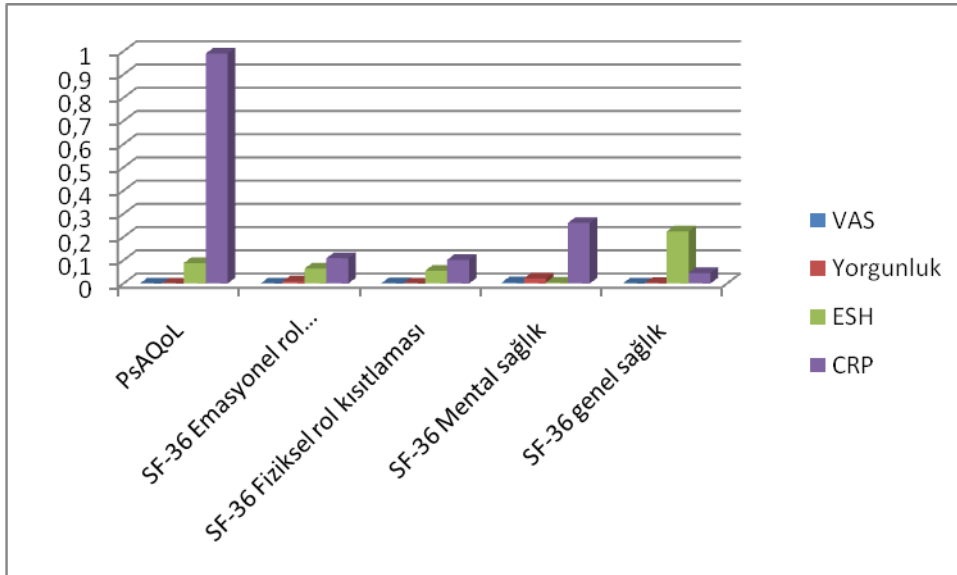
Şekil 4. PsA ve kontrol grubunda NHP skorları



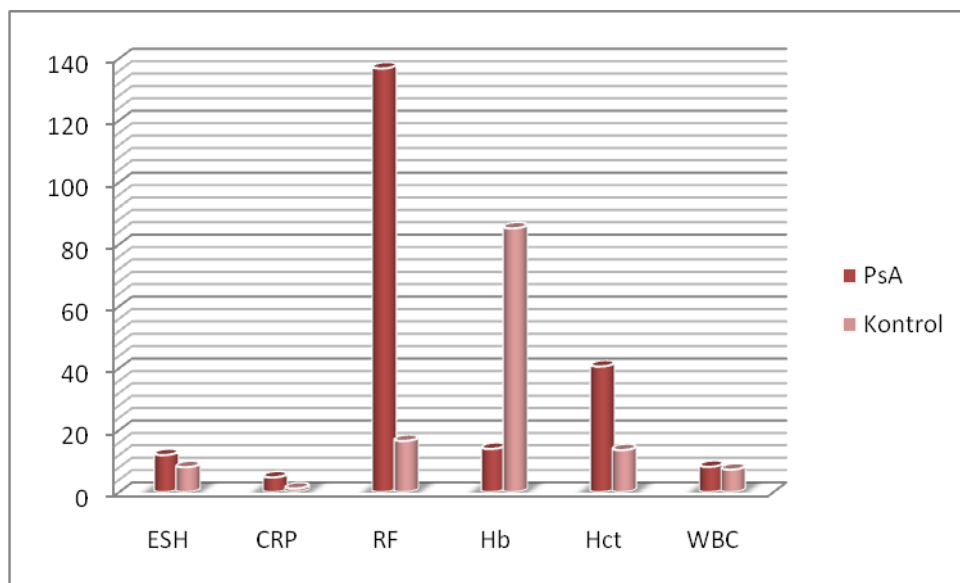
Şekil 5. . PsA ve kontrol grubu RF, Anti- CCPve HLA-B27



Şekil 6. Hastalık aktivitesi sf-36 ve PsAQoL korelasyonu



Şekil 7. PsA ve kontrol grubunda labaratuvar verileri



5- TARTIŞMA

Psoriatik artrit genellikle romatoid faktörün negatif olduğu, psoriasis ile ilişkili inflamatuvar artrittrir. Romatoid artrittritten şu özellikleri ile ayrılır; psoriasis ile ilişkili olması, RA'daki kadın üstünlüğünün tersine her iki cinste eşit görülmesi, büyük eklemlerin asimetrik tutulması, distal interfalagial eklemlerin tutulması ve spinal tutulum olması. Ayrıca PsA' te spondiloartropatilerin ekstraartiküler tutulumu olan daktilit ve entesit görülür. Etkilenen hastalar arasında klinik gidiş oldukça değişkendir. Bazı hastalar artmış mortalite ve fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanabilen tedaviye yetersiz cevap veren ağır eroziv artropati gözlenirken, bazılarında hafif tedaviye yanıt veren ılımlı hastalık görülebilir. Kronik inflamatuvar hastalıklarda eklem tutulumu ağrı ve fiziksel disabiliteye neden olaması beklenir.

Çalışmamızda PsA tanılı hastaların ortalama yaşı $42,26 \pm 14,58$ olup. Çalışmamızda erkek cinsiyeti daha fazla etkilenmiştir (24 erkek, 18 kadın). Literatürde PsA'da kadın-erkek cinsiyetin eşit oranda etkilendiği görülmekle birlikte bazı serilerde kadın, bazı serilerde erkek hakimiyeti bildirilmektedir (232,233). Hemen tüm serilerde ortalama PsA başlangıç yaşının 40'lı yaşların hemen öncesidir. Kadınlar için menopozal dönemin hemen öncesinde östrojenin düşüşe geçmiş olması immun sistemde yanıtların değişmesine yol açarak PsA'nın ortaya çıkışını kolaylaştırmış olabilir. Psoriatik spondiloartropatide HLA-B27 % 21-76 oranında pozitif saptanmaktadır ve en güçlü ilişki sakroiliitlerdir (234).

PsA heterojen bir hastalıktır. Moll ve Wright kriterlerine göre beş PsA subgrubu tanımlanmıştır: Ağırlıklı olarak DIF eklemlerini içeren artrit, artrittris mutilans, 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 (125, 126). 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 sakroiliit saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda DIF tutulumu en sık görülen form olarak saptandı (% 38.1).

Bu çalışmada amacımız PsA'li hastalarda yaşam kalitesi (SF- 36, NHP ve PsAQoL kullanılarak), Anti-CCP pozitiflik oranının kontrol grubu ile karşılaştırılması ve PsA'li hastalarda klinik aktivite ile HRQoL göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve anti-ccp antikor düzeyleri ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastaların veri sonuçları fiziksel fonksiyon, disabilite, ağrı, genel sağlık durumu, hastalık yan etkiler ve sağlıkla ilgili diğer verileri içerir. Bu alandaki verilere genel olarak HRQoL (sağlık ilişkili yaşam kalitesi) denir. Sf-36 fizyolojik ve psikolojik limitasyona sebep olan muskuloskeletal hastalıklarda çok yaygın kullanılan HRQoL aracıdır (215, 216). Psoriatik artritli hastalarda yaşam kalitesi ve kısıtlamaları ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. (224,221).

Bu çalışma PsA'li hastalarda NHP (Nothingam Healt Profile), SF-36 (Short Form-36), DHİ (Duruöz Hand İndeks), PsAQoL (Psoriatik artrit quality of life) kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirildi.

PsA'li hastalarda klinik aktiviteyi değerlendirmek için ESH, CRP, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sabah tutukluğunun süresi, MASSES skoru bakıldı.

Bu çalışmada anti-CCP antikor düzeyleri klinik aktivite ile orantılı bulunmadı. Abdal Fatah ve ark yaptıkları bir çalışmada anti-CCP pozitif psoriatik artritli hastalarda hassas ve şiş eklem sayısı negatif gruba göre belirgin yüksek bulunmuş (230). Allenius ve ark yaptıkları bir diğer çalışmada psoriatik artritli hastalarda anti-CCP pozitifliği ile klinik arasında korelasyon saptanmamış (177). Çalışmamızda ayrıca PsA hastalarında yaşam kalitesi ile anti- CCP antikor düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirilmiş olup anlamlı sonuç bulunmadı.

Sf-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, emasyonel rol kısıtlaması, sosyal fonksiyonlar gibi subskorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu. Bu sonuçlar Fausto ve ark yaptıkları PsA, RA, ve kontrol karşılaştırmalı çalışmayla uyumludur (217).

Daha önce Almanya (218), İngiltere (219),Türkiye (220) ve Kanada'da (221) yapılan çalışmalarda bizim sonuçlarımızla uyumlu disabilite ve HRQoL azalması bulunmuştur. Bu çalışmalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarda sf-36'da daha düşük fiziksel disabilite seviyesine sahip olduğu gösterilmiş.

Husted JA ve ark yaptıkları PsA yaşam kalitesi çalışmasında (222) sf-36 fiziksel fonksiyon, vücut ağrısı, vitalite ve emasyonel rol kısıtlaması sonuçları bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Fakat sosyal fonksiyon sonucu bizim çalışmamızda 59.8 ± 19.9 iken husted ve ark'nın çalışmasında 80.7 ± 25.9 bulunmuş.

Husted JA ve ark (223) yaptıkları PsA'de yorgunluk baktıkları bir çalışmada sf-36 vücut ağrısı skoru 48.6 ± 25.9 , mental sağlık skoru 68.7 ± 20.2 bulunmuşken; bizim

çalışmamızda vücut ağrısı 54.7 ± 26.2 , mental sağlık 65.0 ± 47.1 idi. Mental sağlık skoru bizim çalışmamızla uyumlu iken vücut ağrısı uyumlu değildi.

Borman ve ark (220) yaptıkları çalışmada emasyonel rol kısıtlaması hiçbir hastalık aktivitesi ile kore bulunmazken, bizim çalışmamızda PsA 'li hastalarda sf-36'nın sosyal fonksiyon ve genel sağlık dışındaki tüm parametreleri ile hassas ve şiş eklem arsında anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Genel olarak PsA'ni etkilediği sf-36 mental sağlık alt birimleri şunlardır; mental sağlık, emasyonel rol kısıtlılığı ve sosyal fonksiyondur. PsA'li hastalardaki disabilitenin RA ve AS'den daha fazla olmasının nedeni periferik ve/veya aksial hastalığının yanı sıra cilt hastalıklarının olduğu gerçeğine dayanır (223, 221).

Sokoll ve Heliwel (225) PsA ve RA'lı hastalarda disabilite ve yaşam kalitesi baktıkları çalışmada her iki grupta fonksiyon ve QoL'ta benzer sonuçlar elde etmişler. Onların her iki hasta popülasyonunda genel sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında daha düşük fiziksel sağlık görülmüş.

Ağrı, hassas ve şiş eklem sayısı, ESH, CRP gibi hastalık aktivite ölçümleri yaşam kalitesi ile yakın ilişkilidir. NHP sub skalaları kontrol grubuna göre PsA grubunda belirgin olarak daha yüksek bulundu. Borman ve arkadaşlarının PsA ve RA'li hastalarda sağlıklı kontrolle karşılaştırmalı yaptıkları yaşam kalitesi değerlendirme çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu olarak PsA'li hastalarda NHP subskalalarını kontrolden belirgin yüksek bulmuşlar (220). Bu çalışmada özellikle CRP ve yaşam kalitesi arasında güçlü korelasyon saptanmış. VAS ve NHP'nin ağrı ($p < 0.001$), fiziksel mobilite ($p < 0.001$), enerji ($p < 0.005$) ve fiziksel rol kısıtlaması ($p < 0.005$) arasında korelasyon saptanırken, bizim çalışmamızda VAS ile tüm NHP skorları korele iken CRP ile korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamızda Psoriatik artritli hastalarda hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu ve MASSES skorunu içeren hastalık aktivitesi ile NHP ve SF-36 arasındaki korelasyon değerlendirildi. Hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ile NHP'nin emasyonel durum, sosyal izolasyon, uyku, fiziksel aktivite, ağrı skorları arasında negatif anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$).

Hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, vitalite, emasyonel rol kısıtlaması, mental sağlık skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$)

Anti siklik sitrulin peptit antikoru RA için yüksek spesifiteye sahiptir. Bunlar ilk başta anti perinükler faktör, sonrasında ELİSA geliştirildikten sonra anti-CCPolarak tanımlanmıştır (226).

Bu çalışmada periferik veya aksiyel artriti olan 42 PsA hastasının 13 tanesinde (% 33.3) pozitif saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda hiç pozitiflik saptanmadı. Anti-CCP pozitif olan 13 PsA hastasından 2 tanesinde RF de pozitif bulundu (% 4.7). Bizim çalışmamız daha önce yapılan yayınlara göre PsA grubunda Anti-CCP antikor sıklığı daha fazla bulunmuştur (% 33.3).

Alenius ve ark yaptıkları bir çalışmada PsA grubunda % 7, kontrol grubunda % 2 Anti- CCP antikorlarını pozitif bulmuşlar (227).

Candia liliana ve ark yaptıkları çalışmada PsA grubunda %9,7, kontrol grubunda % 0 Anti- CCP antikor saptamışlar (228).

İnanç N ve ark yaptıkları çok merkezli çalışmada PsA grubunda %12.5, kontrol grubunda % 0 Anti- CCP antikor saptamışlar (229). Bu çalışmada şiş ve hassas eklem sayısı anti- CCP antikor ile korele bulunmuş ($p<0.05$). Bogliolo ve ark yaptıkları çalışmada PsA grubunda %15.7 kontrol % 0 Anti- CCP antikor saptamışlar (165). Abdel Fattah N SA ve ark 2009'da yaptıkları bir çalışmada anti-CCP pozitiflik oranını PsA grubunda % 17.5 olarak bulmuşlar ve bu oran bizim çalışmamızın dışındaki çalışmalarda elde edilen en yüksek orandır (230). Vander Cruyssen ev ark yaptıkları çalışmada PsA grubunda % 7.8 Anti- CCP pozitif bulmuşlar (231). Korendowych ve ark çalışmasında PsA grubunda % 7.8 Anti- CCP pozitif % 5.6 olarak bulunmuş (226). Psoriatik artritisli hastalar tipik olarak RF için seronegatif; ancak hastaların % 5-10'unda pozitif saptanabilmektedir (114, 129, 148).

Sonuç olarak bu çalışmada bölgemizdeki PsA tanılı hastalarındaki anti-CCP düzeyleri değerlendirilmiş olup, bunların klinik ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucu bulunan PsA'lı hastalardaki anti- CCP pozitiflik oranı diğer tüm yayınlardan yüksek bulunmuştur. Bu nedenle PsA tanısı konulurken anti-CCP antikorları yol gösterici olabilir. PsA hastalarında yaşam kalitesi ile anti- CCP antikor düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirilmiş olup anlamlı sonuç bulunmadı. Bu konuda yayınlanmış veri bulunmadığında daha fazla sayıda hastanın katılacağı çalışmalarda konunun yeniden gözden geçirilmesi önerilir.

6- KAYNAKLAR

1. Wright V, Moll JMH, Psoriatic arthritis. In seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing CO., 1976 : 169- 235
2. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Haris ED, Budd RC, Freistein GS, et al ., eds. Kelly's textbook of rheumatology, 7 th ed. Philadelphia , PA : W.B.Saunders Co ., 2004 : 1155- 1164.
3. Gladman DD : Criteria for psoriatic arthritis . Baillieres Clin Rheumatol 9 :319, 1995
4. Karaoğlu B, Gül O, Koca İ, Karabay Y. Psoriasis Vulgariste Psoriatic Artrit insidansı, hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular. Romatol Tıp Rehab 1992; 3(3): 10- 14.
5. Alper S, Peker Ö, Avcı O ve ark. Psoriasis Vulgariste Psoriatic Artrit görülme sıklığı. Ege Fizik Tıp Reh Der 1997; 3(2): 93- 96.
6. Özel S, Tetik S, Ünal B, Koca I. Psoriasis Vulgariste Psoriatic Artrit görülme sıklığı. Ege Fiz Tıp Reh Der 1997; 3(4): 259- 261.
7. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic Arthritis. Historical background and epidemiology. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 245- 261.
8. Bruce IN. Psoriatic arthritis: clinical features. In: Hochberg MC, Silman JS, Smolen ME, Weinblatt M, eds. Rheumatology, 3rd edn. Philadelphia: Mosby, 2003: 1241-1252.
9. 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
10. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 441- 447
11. 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.).
12. Ritchlin, CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005; 17:406.
13. Rahman, P, Elder, JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2:ii37.
14. Myers, A, Kay, LJ, Lynch, SA, Walker, DJ. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. Rheumatology (Oxford) 2005; 44:773.

15. Chandran, V, Schentag, CT, Brockbank, J, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 [E-pub ahead of print]
16. Pedersen, OB, Svendsen, AJ, Ejstrup, L, et al. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1417.
17. Gladman, DD, Cheung, C, Ng, CM, Wade, JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum Immunol* 1999; 60:259.
18. Gladman, DD, Farewell, VT, Rahman, P, et al. HLA-DRB1*04 alleles in psoriatic arthritis: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Hum Immunol* 2001; 62:1239..
19. Korendowych, E, Dixey, J, Cox, B, et al. The Influence of the HLA-DRB1 Rheumatoid Arthritis Shared Epitope on the Clinical Characteristics and Radiological Outcome of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:96.
20. Gladman, DD, Farewell, VT, Kopciuk, K, Cook, RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:730
21. Sakkas, LI, Jachsoni, A, Kerr, LA, et al. Immunoglobulin heavy chain gene polymorphism in Italian patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1991; 30:449.
22. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994; 264:1141. Tomfohrde, J, Silverman, A, Barnes, R, et a
23. Martin, MP, Nelson, G, Lee, JH, et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol* 2002; 169:2818.
24. Gladman, DD, Farewell, CT. The role of HLA antigens as indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995; 38:845.
25. Gladman, DD, Farewell, VT, Pellett, F, et al. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis. evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs. *Hum Immunol* 2003; 64:887.
26. Allen, MH, Veal, C, Faassen, A, et al. A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *Lancet* 1999; 353:1589 .
27. Oka, A, Tamiya, G, Tomizawa, M, et al. Association analysis using refined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111 kb segment telomeric to the HLA-C gene. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2165.

28. Nair, RP, Stuart, P, Henseler, T, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1833.
29. 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
30. Rahman, P, Bartlett, S, Siannis, F, et al. CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet* 2003; 73:677
31. Giardina, E, Novelli, G, Costanzo, A, et al. Psoriatic arthritis and CARD15 gene polymorphisms: no evidence for association in the Italian population. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1106.
32. Ho, P, Bruce, IN, Silman, A, et al. Evidence for common genetic control in pathways of inflammation for Crohn's disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3596.
33. Rahman, P, Siannis, F, Butt, C, et al. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:919.
34. Reich, K, Huffmeier, U, Konig, IR, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: Association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2056.
35. Balding, J, Kane, D, Livingstone, W, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1408.
36. Hohler, T, Grossmann, S, Stradmann-Bellinghausen, B, et al. Differential association of polymorphisms in the TNFalpha region with psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:213
37. Gonzalez, S, Martinez-Borra, J, Torre-Alonso, JC, et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1010.
38. Gonzalez, S, Brautbar, C, Martinez-Borra, J, et al. Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes is associated with psoriatic arthritis in the Jewish population. *Hum Immunol* 2001; 62:632.
39. Rahman, P, Butt, C, Siannis, F, et al. Association of SEEK1 and psoriatic arthritis in two distinct Canadian populations. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1370
40. Butt, C, Peddle, L, Greenwood, C, et al. Association of functional variants of PTPN22 and tp53 in psoriatic arthritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R27

41. Gladman, DD. Toward unravelling the mystery of psoriatic arthritis (editorial). *Arthritis Rheum* 1993; 36:881.
42. Nickoloff, BJ, Wrono-Smith, T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4⁺ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999; 155:145.
43. Costello, P, Bresnihan, B, O'Farrelly, C, FitzGerald, O. Predominance of CD8⁺ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1117.
44. Tassiulas, I, Duncan, SR, Centola, M, et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60:479.
45. McQueen, FM, Skinner, MA, Krissansen, GW, et al. Natural killer cell function and expression of beta 7 integrin in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:2266.
46. Companjen, A, van der, Wel L, van der, Fits L, et al. Elevated interleukin-18 protein expression in early active and progressive plaque-type psoriatic lesions. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15:210.
47. Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 53- 60.
48. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1171- 1176.
49. 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.
50. 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
51. 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.
52. Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, FleischmajerR, Lebwohl M. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 713-720.
53. Neumuller, J, Dunky, A, Burtscher, H, et al. Interaction of monocytes from patients with psoriatic arthritis with cultured microvascular endothelial cells. *Clin Immunol* 2001; 98:143
54. Hitchon, CA, Danning, CL, Illei, GG, et al. Gelatinase expression and activity in the synovium and skin of patients with erosive psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:107.

55. McGonagle, D, Lories, RJ, Tan, AL, Benjamin, M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2482
56. Benjamin, M, Toumi, H, Suzuki, D, et al. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum* 2007; 56:224.
57. 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- 83,
58. Zochling J, Van Der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis a systematic literature review for the asas/ eular management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 423-432.
59. 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
60. Prinz JC. Psoriasis vulgaris- a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cell ? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26 : 326- 332.
61. 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
62. Espinoza LB, Vasey A, Cahalin FB et al. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 1034- 1040.
63. Njobvu PM and McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1699- 1702.
64. 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
65. Scarpa, R, Del Puente, A, di Girolamo, C, et al. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:78.
66. 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

67. 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
68. 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
69. Fearon U and Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clinical Experimental Dermatology* 2001; 26: 333- 337.
70. 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.
71. Chikanza IC and Grossman AB. Hypothalamic – pituitary- mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 131- 136.
72. Gladman, DD, Farewell, V, Buskila, D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17:62.
73. Oriente, P, Biondi-Oriente, C, Scarpa, R. Psoriatic arthritis: Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:277.
74. Gladman, DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:361.
75. Buskila, D, Langevitz, P, Gladman, DD, et al. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1115.
76. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis- an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127- 141.
77. Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link? *Br J Rheumatol* 1998; 37: 480- 483.
78. Gladman, DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:319
79. 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
80. Jones, SM, Armas, JB, Cohen, MG, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33:834
81. McHugh, NJ, Balachrishnan, C, Jones, SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:778.

- 82.** Brockbank, JE, Stein, M, Schentag, CT, Gladman, DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity?. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:188.
- 83.** Kane, D, Greaney, T, Bresnihan, B, et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:1746
- 84.** Cassell, SE, Bieber, JD, Rich, P, et al. The modified nail psoriasis severity index: Validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:123.
- 85.** Cohen, MR, Reda, DJ, Clegg, DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999; 26:1752.
- 86.** Williamson, L, Dalbeth, N, Dockerty, JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:790.
- 87.** Mulherin, DM, FitzGerald, O, Bresnihan, B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22:350.
- 88.** Salvarani, C, Cantini, F, Olivieri, I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *J Rheumatol* 1999; 26:1831.
- 89.** Bennet, RM. Psoriatic arthritis. In: *Arthritis and Related Conditions*, 11th ed, McCarty, DJ (Ed), Lea & Febiger, Philadelphia 1989. p.954.
- 90.** Siannis, F, Farewell, VT, Cook, RJ, et al. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:478.
- 91.** 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
- 92.** 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
- 93.** Offidani, A, Cellini, I, Valeri, G, Giovagnoni, A. Subclinical joint involvement in psoriasis: Magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Derm Venereol* 1998; 78:463.
- 94.** McGonagle, DM, Conaghan, PG, Emery, P. Psoriatic arthritis. A unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1080.

95. Tan, AL, Grainger, AJ, Tanner, SF, et al. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: Are they the same?. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1328.
96. Frediani, B, Allegri, A, Falsetti, P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:138.
97. Johnson, SR, Schentag, CT, Gladman, DD. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:770.
98. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(3): 511- 515.
99. Turkiewicz, AM, Moreland, LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1051.
100. Helliwell, PS, Taylor, WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64; Suppl II:ii3.
101. 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
102. 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
103. Taylor, W, Gladman, D, Helliwell, P, et al. Classification criteria of psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study . *Arthritis Rheum* 2006 ; 54: 2665.
104. 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.
105. Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and related conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1979: 645-680.
106. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, ed. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton, 1984: 151- 185.
107. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080- 1086
108. 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.

- 109.** Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini 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
- 110.** Bond, SJ, Farewell, VT, Schentag, CT, Gladman, DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 370.
- 111.** Rahman, P, Snelgrove, T, Peddle, L, et al. A variant of the IL4 I50V single-nucleotide polymorphism is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2207.
- 112.** Gladman, DD, Hing, EN, Schentag, CT, Cook, RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:1045.
- 113.** Ali, Y, Tom, BD, Schentag, CT, et al. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2708
- 114.** Gladman, DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S62.
- 115.** Clark DW, Coulter DM. Psoriasis associated with rofecoxib. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1223.
- 116.** 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.
- 117.** Griffiths, CE. Therapy for psoriatic arthritis: Sometimes a conflict for psoriasis [editorial]. *Br J Rheumatol* 1997; 36:409.
- 118.** Bruce, IN, Gladman, DD. Psoriatic arthritis: recognition and management. *BioDrugs* 1998; 9:271.
- 119.** Cuellar, ML, Citera, G, Espinoza, LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:483.
- 120.** Goodfield, M. Skin lesions in psoriasis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:295.
- Willkens, RF, Williams, HJ, Ward, JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:376.
- 121.** 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.
- 122.** 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

- 123.** 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.
- 124.** 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
- 125.** Hamilton, RA, Kremer, JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:86.
- 126.** Roenigk Jr, HH, Auerbach, R, Malbach, HI, Weinstein, GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:145.
- 127.** Kremer, JM, Alarcon, GS, Lightfoot, RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37:316.
- 128.** 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.
- 129.** Veale, DJ, Ho, M, Moley, KD. Sulphasalazine-induced lupus in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:383.
- 130.** Jullien, D, Wolkenstein, P, Roupie, E, et al. Toxic epidermal necrolysis after sulfasalazine treatment of mild psoriatic arthritis: warning on the use of sulfasalazine. *Arthritis Rheum* 1995; 38:573.
- 131.** Kaltwasser, JP, Nash, P, Gladman, D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1939.
- 132.** Mahrle, G, Schulze, HJ, Brautigam, M, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1996; 135:752.
- 133.** Salvarani, 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
- 134.** Fraser, AD, van Kuijk, AW, Westhovens, R, et al. A randomised, double-blind, placebo controlled, multi- centre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004.

- 135.** Palit, J, Hill, J, Capell, HA, et al. A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29:280.
- 136.** 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.
- 137.** Goupille P, Soutif D, Valat JP. Treatment of psoriatic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 355- 367.
- 138.** Mease, PJ, Goffe, BS, Metz, J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:385.
- 139.** Elliott, MJ, Maini, RN, Feldmann, M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344:1105.
- 140.** Maini, RN, Breedveld, FC, Kalden, JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552.
- 141.** Antoni, C, Krueger, GG, de Vlam, K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150.
- 142.** Kavanaugh, A, Antoni, CE, Gladman, D, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1038.
- 143.** Mease, PJ, Gladman, DD, Ritchlin, CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3279.
- 144.** Kavanaugh, A, McInnes, I, Mease, P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976.
- 145.** Kraan, MC, van Kuijk, AW, Dinant, HJ, et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2776.

- 146.** Mease, PJ, Gladman, DD, Keystone, EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1638.
- 147.** Gottlieb, A, Menter, A, Mendelsohn, A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373:633.
- 148.** 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.
- 149.** Güneş T. History and epidemiology of psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(13):1-4. 2-) Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2th Ed. Edinburgh: Mosby 2003;1:125-149. 3-). Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25(6):535-46.
- 150.** Naldi, L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:121.
- 151.** 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
- 152.** Gelfand, JM, Stern, RS, Nijsten, T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: result from a population – based study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:23
- 153.** 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.
- 154.** Raychaudhuri SP, Farber EM. Prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):16-7.
- 155.** Icen, M, Crowson, CS, McEvoy, MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:394.
- 156.** Gelfand, JM, Weinstein, R, Porter, SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141:1537.
- 157.** Farber, EM, Nall, ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1

158. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25(6):535-46.
159. 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.
160. Gladman,DD,Anhorn, KA,Schacter,RK,Mervard,H.HLA antigens in psoriatic arthritis *J Rheumatol* 1986;13:586.
161. 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):229-3
162. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(3):428-34
163. Herron, MD,Hinckley,M, Hoffman, MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arc Dermatol* 2005 ;141 : 1527.
164. Huerta,C, Rivero,E,Rodrigues, LA.Incidence and risk factors for psoriasis in the general populations. *Arc Dermatol* 2005 ;143 : 1559.
165. Setty, AR, Curhan,G, Choi, HK.Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses'Healt Study II.*AM J Med* 2007; 120 :953.
166. 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
167. Higgins, EM, du Viver AW. Cutaneous disease and alcohol misuse. *Br Med Bull* 1994;50 : 58.
168. Poikloinen, K ,Karvonen,J, Pukkala, E.Exces mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patient with psoriasis. *Arc Dermatol* 1999 ; 135 : 1490.
169. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606-15.
170. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Pesrico 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 faktors for psoriasis:results from an Italian case control study. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):61-7.
171. Fortuna DG, Richards HL,Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23(4):681-94.

172. Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chian N, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1447-54
173. Trembath, RC, Clough, RL, Rosbotham, AL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813.
174. Sagoo, GS, Tazi-Ahnini, R, Barker, JW, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Han population. *J Invest Dermatol* 2004;122 : 1401.
175. Mallon, E, Bunce, M, Wojnarowska, F, Welsh, K. HLA – C* 0602 is a susceptibility factor in type 1 psoriasis, and evidence Ala -73 is increased in male type 1 psoriatics. *J Invest Dermatol* 1997; 109 : 183.
176. Nair, RP, Stuart, PE, Nistor, I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA – C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78: 827
177. Alenius, GM, Jidell, E, Nordmark, L, Rantapää Dahlqvist, S. Disease manifestation and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol* 2002; 21 : 357.
178. Cargill, M, Schrodi, SJ, Chang, M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273
179. Nair, RP, Duffin, KC, Helms, C, et al. Genome – wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet* 2009 ; 41: 199
180. Garcia, VE, Chang, M, Brandon, R, et al. Detailed genetic characterization of the interleukin-23 receptor in psoriasis. *Genes Immun* 2008; 9: 546.
181. Hollox, EJ, Huffmeyer, U, Zeeuwen, PL, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008 ;40 : 23.
182. Zhang, XJ, Huang, W, Yang, S, et al. Psoriasis genome – wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009 ; 41 :205.
183. Nickoloff, BJ, Nestle, FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004 ;113 : 1664.
184. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2th Ed. Edinburgh: Mosby 2003;1:125-149
185. Panayi, G. Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ballieres Clin Rheumatol* 1994 ; 8 : 419

- 186.** Krueger, GG, Langley, RG, Leonardi, C, et al. A human interleukin -12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 580.
- 187.** Chang, J, Smith, LR, Forning, KJ, et al. Persistence of T –cell clones in psoriatic lesions. *Arch Dermatol* 1997 ;133 : 703.
- 188.** Snowden, JA, Heaton, DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor : further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 130.
- 189.** Cooley, HM, Snowden, JA, Grigg, AP, Wicks, IP. Outcome of rheumatoid arthritis and psoriasis following autologous stem cell transplantation for hematologic malignancy. *Arthritis Rheum* 1997; 40 : 1712.
- 190.** 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.
- 191.** Pearce, DJ, Lucas, J, Wood, B, et al. Death from psoriasis : representative US data . *J Dermatolog treat* 2006 ;17 : 302
- 192.** Griffiths, CE, Barker, JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* .2007 ;370 : 263.
- 193.** Telfer, NR, Chalmers, RJ, Whale, K, Coleman, G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128:39.
- 194.** Boyd, AS, Menter, A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:985.
- 195.** Viguiier, M, Allez, M, Zagdanski, AM, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology* 2004; 40:452.
- 196.** Fry L. An Atlas of Psoriasis. 2nd Ed. London: Taylor and Francis, 2000;1-89.
- 197.** 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.
- 198.** Jiaravuthisan, MM, Sasseville, D, Vender, RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:1.
- 199.** Nijsten, T, Looman, CW, Stern, RS. Clinical Severity of Psoriasis in Last 20 Years of PUVA Study. *Arch Dermatol* 2007; 143:1113.

- 200.** Nevitt, GJ, Hutchinson, PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patient's beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:533.
- 201.** Gupta, MA, Gupta, AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:846.
- 202.** Fried, RG, Friedman, S, Paradis, C, et al. Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol* 1995; 34:10
- 203.** Gelfand, JM, Troxel, AB, Lewis, JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143:1493.
- 204.** Gelfand, JM, Neimann, AL, Shin, DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735.
- 205.** Pearce, DJ, Morrison, AE, Higgins, KB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat* 2005; 16:319.
- 206.** Qureshi, AA, Choi, HK, Setty, AR, Curhan, GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009; 145:379.
- 207.** Grundy, SM, Cleeman, JI, Daniels, SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735
- 208.** Chen, YJ, Wu, CY, Shen, JL, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008; 144:1571.
- 209.** Wang, Y, Chen, J, Zhao, Y, et al. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008; 158:1134.
- 210.** Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2015.
- 211.** Antoniadou, C, Antonopoulos, AS, Tousoulis, D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30:6.
- 212.** Malerba, M, Gisondi, P, Radaeli, A, et al. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 155:1165.
- 213.** Vanizor Kural, B, Orem, A, Cimsit, G, et al. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332:23.
- 214.** Chen, YJ, Shen, JL, Wu, CY, et al. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:225.

215. Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, Grassi W, MArche Pain PrevalenceINvestigation Group (MAPPING) Study: Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPINGstudy. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23:829-39.
216. Veehof MM, ten Klooster PM, Taal E, van Riel PL, Laar MA van de: Comparison of internal and external responsiveness of the generic Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) with disease-specific measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008, 35(4):610-7.
217. Fausto S, Marina C, Stefania G, Michel I, Walter G. Health-related quality of life in rheumatoid arthrit, anklyosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healted people. *BioMed Central* 2009, 7:25
218. Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A, Gromnica-Ihle E, von Hinueber U, Wassenberg S, Genth E, Schneider M, German Collaborative Arthritis Centres: Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006, 33:86-90
219. Sokoll KB, Helliwell PS: Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001, 28:1842-6
220. Borman P, Toy GG, Babaoğlu S, Bodur H, Cılız D, Allı N. A comparative evaluation of quality of life and life satisfaction in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. (2007) 26: 330–334
221. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ: Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001, 45:151-158
222. Husted JA, Tom BD, Schentag, Farewell V T, Gladman DD Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic Arthritis *Ann Rheum Dis* 2009 68: 1553-1558
223. Gladman DD: Disability and quality of life considerations: psoriatic arthritis. In *Psoriasis and psoriatic arthritis: an integrated approach* Edited by: Gordon GB, Ruderman E. Heidelberg: Springer- Verlag; 2005:118-23
224. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 64(suppl II):ii14–ii17
225. Sokoll KB, Helliwell PS (2001) Comparison of disability and quality of life in rheumatic and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 28:1842–1846

226. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N (2005) The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44(8):1056–1060
227. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S (2005) Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without manifestations of joint inflammation. *Ann Rheum Dis* Aug 11 (Epub ahead of print)
228. Candia L, * Marquez J, Gonzalez C, Maria Santos A, Low Frequency of Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Psoriatic Arthritis But Not in Cutaneous Psoriasis *BS J Clin Rheumatol* 2006;12: 226–229)
229. Inanc N, Dalkılıç E, Kamalı S, Kasapoglu-Günel E, Elbir Y, Direskeneli H, Inanc M. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis *Clin Rheumatol* (2007) 26: 17–23.
230. Abdel Fattah NSA, Hassan HE, Galal ZA, El Okda S. Assesment of anti- cyclic citrullinated peptide in psoriatic arthritis. *BMC Research Notes* 2009, 2:44
231. Vander Cruyssen B, Hoffman IEA, Zmierzczak H et al (2005) Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1145–1149
232. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis- an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127- 141.
233. 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
234. Njobvu PM and McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1699- 1702.
235. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133- 138.
236. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL: Measuring Health-related Quality of Life. *Annals Int Med*, 1993; 118(8): 622-29.
237. A. J. W. Zendman. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;Jan;45(1):20-5 .
238. Markus Knipp and Milan Vasak. A Colometric 96-Well Microtiter Plate Assay for Determination of Enzymatically Formed Citrulline *Analytical Biochemistry* 2000 Nov 15;286(2):257-64

