



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM SEMAFORİN
3A DÜZEYİ VE KLİNİK, LABORATUAR VE RADYOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. AYŞE ATSIÖZ ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

2019

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

**PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM SEMAFORİN
3A DÜZEYİ VE KLİNİK, LABORATUAR VE RADYOLOJİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. AYŞE ATSIZ ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SERDA EM

DİYARBAKIR

2019

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve tezimin hazırlanmasında her türlü desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serda EM'e, başta Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Remzi ÇEVİK olmak üzere uzmanlık eğitimim süresi içerisinde tecrübe, bilgi, tavsiye ve önerileriyle mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda emeği geçen tüm değerli hocalarıma saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER.....	2
TABLolar DİZİNİ	4
ŞEKİLLER DİZİNİ	5
KISALTMALAR	6
ÖZET.....	9
ABSTRACT	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.PSÖRİATİK ARTRİT.....	12
2.1.1. Tanım	12
2.1.2 Tarihçe.....	12
2.1.3.Epidemiyoloji	12
2.1.4.EtyopatogeneZ	13
2.1.4.1. Genetik duyarlılık.....	13
2.1.4.2. Çevresel faktörler	13
2.1.4.3. İmmünopatoloji	14
2.1.5. Klinik bulgular	16
2.1.6. Laboratuar bulguları.....	18
2.1.7. Görüntüleme yöntemleri.....	18
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	19
2.1.9. Sınıflandırma kriterleri	20
2.1.10. Prognoz.....	21
2.1.11. Tedavi.....	21
2.1.11.1. NSAİİ ve kortikosteroidler.....	22
2.1.11.2. Konvansiyonel DMARD.....	22

2.1.11.3. Biyolojik DMARDLAR.....	23
2.2. SEMAFORİN 3A.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Etik kurul.....	29
3.2. Örneklem seçimi ve araştırmanın tipi	29
3.3. Dahil edilme kriterleri	29
3.4. Dışlama kriterleri.....	29
3.5. Çalışma yöntemi.....	30
3.6. Çalışmada kullanılan test ve ölçekler.....	30
3.6.1. Sema 3A düzeyinin belirlenmesi.....	30
3.6.2. Modifiye Sharp-van der Heijde Skorlaması.....	30
3.6.3. Psoriasis Area and Severity Index.....	31
3.6.4. Bath ankylosing spondylitis disease activity index.....	32
3.6.5. Psoriasis and Arthritis Questionnaire	33
3.6.6. Disease Activity Score	33
3.6.7. Health Assessment Questionnaire	33
3.6.8. Medikal Outcomes Study Short Form 36 (SF36).....	34
3.7. İstatiksel analiz.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler	36
4.2. Gruplar arası analizler	39
5.TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Psöriatik Artrit subtipleri	16
Tablo 2. Psöriatik artritte “CASPAR” kriterleri.....	21
Tablo 3. Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	36
Tablo 4. PsA ile ilişkili özelliklerin dağılımı	38
Tablo 5. Gruplarda Sema 3A düzeyi ve Yaşam kalitesi açısından grupların karşılaştırılması	40
Tablo 6. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile sağlık değerlendirme ölçek skorları arasındaki korelasyon	41
Tablo 7. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile klinik parametreler arasındaki korelasyon.....	42
Tablo 8. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile bazı laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon	43
Tablo 9. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile MSHS arasındaki korelasyon	43
Tablo 10. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ve MR bulguları arasındaki ilişki	44
Tablo 11. PsA hastalarının aldıkları tedavi ve Sema 3A düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 12. Aktif psoriasis varlığı ve Sema 3A seviyeleri arasındaki korelasyon.....	45
Tablo 13. PsA tipleri arasında Sema 3A dağılımı ve analizi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Semaforin ve reseptörlerinin şematik görünümü	26
Şekil 2. DAS28 analizi	33
Şekil 3. PsA hastalarda tedavilerin dağılımı	37
Şekil 4. PsA ve kontrol grubunda Sema 3A düzeylerinin dağılımı	39



KISALTMALAR

ACPA	:	Anti citrulinated peptide antigen
ACR20	:	American College of Rheumatology 20
ALT	:	Alanin transaminaz
ANA	:	Anti n�kleer antijen
APC	:	Antijen sunan hücre
ARA	:	Amerika Romatizma Birliği
AS	:	Ankilozan spondilit
AST	:	Aspartat transaminaz
BASDAI	:	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	:	Bath Ankylosing spondylitis functional index
BAS-G	:	Bath Ankylosing spondylitis patient global assessment
BMP	:	Bone morfenetik protein
CASPAR	:	Clasification Criteria for Psoriatic Arthritis
CRP	:	C-reaktif protein
CTLA	:	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen
CXCL2	:	C-X-C motifli kemokin ligand-2
DAS	:	Disease acitivity score
DIF	:	Distal interfelangiyal
DMARD	:	Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç
csDMARD	:	Konvansiyonel DMARD
bDMARD	:	Biyolojik DMARD
EMA	:	Avrupa İlaç Ajansı

ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	:	Gıda ve ilaç dairesi
FLS	:	Fibroblast benzeri sinoviyosit
GİS	:	Gastrointestinal sistem
HAQ	:	Health assessment questionnaire
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
HRQOL	:	Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
Ig	:	İmmünglobulin
ITAM	:	immünreseptör tirozin tabanlı aktivasyon motifi
IL	:	İnterlökin
KCFT	:	Karaciğer fonksiyon testleri
MICA	:	Major Uyumluluk Kompleksi sınıf I ilişkili gen A
MKF	:	Metakarpofalangiyal
MR	:	Manyetik rezonans
MSHS	:	Modified Sharp-van der Heijde score
MTF	:	Metatarsofalangiyal
MTX	:	Metotreksat
NK	:	Naturel killer
NRP-1	:	Nörofilin 1
NSAİİ	:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç
OA	:	Osteoartrit
OPC	:	Osteoklast progenitör hücresi
PAQ	:	Psoriasis and arthritis questionnaire
PASI	:	Psoriasis Area and Severity Index

PDE-4	:	Siklik nükleotid fosfodiesteraz-4
PLC2	:	Fosfolipaz C2
PsA	:	Psoriatik artrit
RA	:	Romatoid artrit
RANK	:	Reseptör aktivator NF-kappaB
RANKL	:	Reseptör aktivator NF-kappaB ligandı
RF	:	Romatoid faktör
Sema 3A	:	Semaphorin 3A
SF-36	:	Short form-36
SPA	:	Spondiloartropati
TGF- β	:	Tumor growth factor- β
TNF	:	Tumor nekrozing factor
Treg	:	Regülatuvar T hücreleri
VAS	:	Vizüel analog skala
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WBC	:	White blood cell

ÖZET

Giriş

Psöriatik artrit (PsA) sıklıkla psöriazis hastalarında gelişen kronik inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Oto-immünite ve inflamasyon önde gelen patogenetik mekanizmalar arasındadır. Semaforin ailesi sinir sistemi gelişiminde düzenleyici olarak tanımlanmış büyük bir protein grubudur. Semaforinlerin inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ek olarak, Sema 3A (Sema 3A) daha önce inflamatuvar romatizmal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, PsA hastalarında Sema 3A seviyelerinin değerlendirilmesi ve Sema 3A seviyelerine etki eden faktörlerin belirlenmesidir.

Materyal ve metod

CASPAR kriterlerini karşılayan 41 hasta ve yaş-cinsiyete göre eşleştirilmiş 41 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), DAS28 (Disease Activity Score-28), PASI (Psoriasis Area and Severity Index), ve PAQ (psoriasis and arthritis questionnaire) hastalık aktivitesi göstergesi olarak, MSHS (Modified Sharp-van der Heijde score) radyografik hasar derecesi göstergesi olarak, SF-36 and HAQ (Health Assessment Questionnaire) ölçekleri ise yaşam kalitesi göstergesi olarak kullanıldı. Hastaların ağrısı 10 puanlı bir VAS ölçeğiyle gösterildi. Serum Sema 3A seviyeleri ELISA ile değerlendirildi.

Bulgular

PsA grubunda median Sema 3A düzeyi 9,2 ng/ml, kontrol grubunda 13,2 ng/ml'di. PsA grubunda Sema 3A düzeyi kontrol grubundan belirgin düzeyde düşüktü ($p=0,030$). Ek olarak, anti-TNF tedavisi altındaki PsA hastalarında Sema 3A seviyeleri daha yüksek izlendi ($p=0,019$). Ancak, PsA hastalarında ESH ($p=0,798$), CRP ($p=0,797$), BASDAI ($p=0,912$), DAS28 ($p=0,263$), PASI ($p=0,890$), PAQ ($p=0,401$), VAS ($p=0,857$), MSHS ($p=0,619$), SF-36 ve HAQ ($p=0,333$) skorları Sema 3A ile korelasyon göstermiyordu.

Sonuç

PsA hastalarında Sema 3A seviyelerinin azalması PsA patogenezinin katkı sağlamaktadır. Anti-TNF tedaviler PsA hastalarında Sema 3A seviyelerini etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Psöriatik Artrit, Sema 3A, Hastalık Aktivitesi, Yaşam Kalitesi

ABSTRACT

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease which develops frequently in patients with psoriasis. Autoimmunity and inflammation are the leading pathogenetic mechanisms. The semaphorin family is a large group of proteins initially described as regulators of nervous system development. Studies have shown that semaphorins play a role in inflammation. Moreover, Sema 3A (Sema 3A) has previously been shown to be associated with inflammatory rheumatic diseases. The aim of this study was to investigate Sema 3A levels and to determine the factors associated with Sema 3A in PsA patients.

Material and Methods

Forty-one PsA patients who fulfilled the CASPAR criteria and 41 healthy controls matched by gender and age, were included in the study. ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), DAS28 (Disease Activity Score-28), PASI (Psoriasis Area and Severity Index), PAQ (psoriasis and arthritis questionnaire) were used as indicators of disease activity, MSHS (Modified Sharp-van der Heijde score) was used as indicator of radiographic damage, SF-36 and HAQ (Health Assessment Questionnaire) scales were used as indicators of quality of life. Pain is expressed by 10-point VAS scale. Serum Sema 3A concentrations were detected by ELISA.

Results

The median Sema 3A level was 9.2 ng / ml in the PsA group and 13.2 ng / ml in the control group. Sema 3A levels were significantly lower in the PsA group than in the control group ($p=0.030$). Moreover, Sema 3A levels were higher in PsA patients under anti-TNF treatment ($p=0.019$). However, ESR ($p=0.798$), CRP ($p=0.797$), BASDAI ($p=0.912$), DAS28 ($p=0.263$), PASI ($p=0.890$), PAQ ($p=0.401$), VAS ($p=0.857$), MSHS ($p=0.619$), SF-36 and HAQ ($p=0.333$) scores did not correlate with Sema 3A in PsA patients.

Conclusion

The reduction of Sema 3A levels in PsA patients may contribute to pathogenesis of PsA. Anti-TNF treatment affects Sema 3A levels in PsA patients.

Keywords: Psoriatic Arthritis, Sema 3A, Disease Activity, Quality of Life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriatik artrit (PsA), eklem destrüksiyonu ile giden, genellikle romatoid faktörün (RF) negatif olduğu psöriazis ile ilişkili inflamatuvar bir artrittir. Genel popülasyonda artrit prevalansı %2-3 oranında iken, psöriazisli hastalarda prevalans %6-42 arasında değişmektedir. Seronegatif spondiloartropati grubunda sınıflandırılmasına rağmen aksiyal iskelet ile birlikte periferik eklemler, cilt ve tırnakları da tutabilen klinik spektrumu oldukça değişken bir hastalıktır. PsA hastalarında periferik eklemlerde kemik formasyonu ve kemik rezorpsiyonu görülürken aksiyal tutulumda anormal kemik formasyonu ve vertebral füzyon mevcuttur. Bu paradoksal durumu açıklayacak kesin mekanizma hala belirsizliğini korumaktadır (1).

İnflamatuvar lezyonlarda endotel hücre aktivasyonu ve anjiogenezin uyarılması temel patolojik süreçlerden biridir. PsA gibi kronik inflamatuvar durumlarda sinovyal dokuda erken dönemde belirgin anormal vasküler yapılar görülür. VEGF ve anjiopoetinin bu angiogenezin sorumlu olduğu ve VEGF ve TGF- β 'nin sinovyal membranda perivasküler alanlarda aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir.

Semaforinler 1993 yılında ilk defa nöronal aksonlara rehber olan moleküller şeklinde tanımlanmıştır (2). Semaforin 3A semaforinler ailesine ait membrana bağlı salgılanan bir proteindir. Son çalışmalar Sema 3A'nın kemik rezorpsiyonu ve oluşumunu senkronize olarak düzenlediğini ileri sürmüştür. Sema 3A'nın, osteoblast farklılaşması sürecinde kanonik Wnt / β -katenin yolağını aktive ettiği, osteoklastogenez üzerine ise RANKL kaynaklı tirozin fosforilasyonu inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir (3).

Sema 3A'nın sinyal iletimi için Nöropilin-1 ve 2 reseptörlerine ihtiyacı vardır. Nöropilin reseptörleri VEGF ailesine de bağlanır ve bunların ortak reseptörleri olarak görev yapar (4). Sema 3A'nın Nrp-1 ala2 alanı ile birleştiği zaman, Sema 3A'nın karboksil-terminal immünoglobulin alanının, Nrp-1'in VEGF'nin b1b2-bağlanma bölgesini bloke ettiği gösterilmiştir (5). Böylece endotel hücre hareketliliği engellenip inflamasyon için gerekli anjiogeneze ve hücre göçü engellenmiş olacaktır.

Bu veriler ile değerlendirildiğinde çalışmamızda PsA hastalarının serum Sema 3A düzeylerinin ve bu düzeylere etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi, sağlıklı bireylerde ve PsA hastalarında Sema 3A düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.PSÖRİATİK ARTRİT

2.1.1. Tanım

Psöriatik artrit, sinovit, entezit ve daktilit ile karakterize kas iskelet sistem bulguları yanında cilt ve tırnak gibi dokuları da etkileyebilen kronik inflamatuvar bir artropatidir. HLA-B27 pozitif olması, aksiyal tutulumla beraber periferik eklem ve periartiküler dokuların da tutulduğu heterojen bir hastalıktır. Seronegatif spondiloartropatiler grubunda sınıflandırılır (6).

2.1.2 Tarihçe

Thomas Bateman 1813 yılında psöriasis hastaları arasında artriti tanımlamış. Ancak Luis Alibert psöriatik artriti tanımlayan ilk kişi olarak bilinir (7). Daha sonra Piere Bazin 1860'da ilk defa 'Psöriasis Arthrique' terimini kullanmıştır. Psöriasis ve artrit tanımlamalarına rağmen psöriasis ve RA'nın (RA) rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünülmüş, PsA'nın ayrı bir antite olduğunu kabul etmemiştir. Psöriatik artrit ilk defa Verna Wright tarafından 1956'da ayrı bir hastalık olarak tanıtılmıştır (8). 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ARA) PsA'yı farklı bir kavram olarak onaylamıştır (9).

1987'de, PsA'nın neden olduğu morbidite ve mortalite sebebiyle ciddi bir hastalık olduğu belirtilmiştir (10). Psöriatik artritin ciddi bir hastalık olduğu kavramını destekleyen başka bir kanıt da PsA hastaları arasında genel popülasyona oranla mortalite hızının artmış olmasıdır (11).

2.1.3.Epidemiyoloji

PsA'nın kesin prevalansı bilinmemekle beraber %0.001 ile %0,42 arasında olduğu tahmin edilmektedir (12). PsA genellikle 30-50 yaşlarında ortaya çıkar. Hastalık küçük çocuklarda ve yaşlı hastalarda da ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür (13).

Psöriasis vulgaris, PsA ile en sık görülen psöriasis türüdür ancak PsA vakalarının az bir kısmı (%4-5) guttat ve püstüler psöriasis ile ilişkilidir (14). Vakaların %1-2 'sinde cilt tutulumu olmadan sadece tırnak tutulumu vardır. Hastaların yaklaşık %10-37'sinde eşzamanlı cilt ve eklem hastalığı vardır ve hastaların %6-18'inde psöriasis öncesinde artrit vardır (15). Genel

popülasyonda PsA insidansı, göreceli olarak az sayıda çalışma ile incelenmiştir. PsA'nın son yayınlarda görülme sıklığı 100.000 kişi başına 3,6 ile 7,2 arasında değişmektedir (16).

Psöriazis hastalarında PsA için risk belirteçlerinin tanımlanmasına büyük ilgi vardır. Bunlar, PsA'nın altında yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olabilir. Psöriazis hastalarında psöriatik tırnak lezyonları (pitting ve onikoliz), psöriazis şiddeti, sistemik retinoidlerin kullanılması, obezite, üveit varlığı ve düşük sosyoekonomik durum PsA için risk belirteçleridir (17).

2.1.4.Etyopatogenezi

2.1.4.1. Genetik duyarlılık

Diğer romatizmal hastalıklara kıyasla, kalıtım PsA gelişiminde güçlü bir rol oynamaktadır. Popülasyona dayalı çalışmalarda PsA'nın kalıtım derecesinin psöriazise göre 3 ila 5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PsA'lı bir hastanın akrabalarının yaklaşık %15'inde de PsA görülmektedir ve %30 ila %45'inde psöriazis görülebilmektedir (18). Buna göre, PsA şüphesi olan bir hastanın aile üyelerinde psöriazis veya PsA varlığı, hastada PsA tanısını desteklemektedir. PsA'dan sorumlu olan genler tanımlanmıştır ve tanımlanmaya devam etmektedir, ancak tanımlanan genler arasında MHC'deki HLA genleri, PsA'nın gelişiminde birincil öneme sahiptir.

Psöriazis ve PsA kompleks multigenik kalıtım paterni göstermektedir. Araştırmalarda kromozom 6p MHC bölgesinde immün cevapla ilişkili HLA ve non-HLA genlerin kodlandığı tespit edilmiştir. Duyarlılığın sınıf II MHC genleri tarafından belirtildiği diğer otoimmün hastalıkların aksine, PsA'da, sınıf I genleri, özellikle de HLA-B ve HLA-C lokuslarında yer alan aleller bulunur. PsA'ya spesifik HLA-B alelleri HLA-B27, HLA-B08, HLA-B38 ve HLA-B39 iken, HLA-B aleli HLA-C aleline göre PsA ile daha güçlü ilişkilidir. MHC proksimalinde PsA ile ilişkili olan diğer genler, TNFA, RNF39'dur. MHC bölgesi dışında PsA ile ilişkili genler IL23R, IL1 ve KIR genleridir. TNF gen polimorfizmleri ve IL4 reseptörü geni (IL4R) I50V tek nükleotid polimorfizmi (SNP), erozif hastalık ile ilişkili bulunmuştur (19).

HLA-Cw6 görülme sıklığı PsA hastalarına göre psöriaziste daha yüksektir ve erken başlangıçlı psöriazis ile ilişkili bulunmakla beraber varlığında psöriazis daha yaygın ve şiddetlidir (20). HLA-B27 spondiloartropati kliniği gösteren hastalarda daha sıktır. Psöriazis ve artrit eş zamanlı veya üçte birinde artrit cilt lezyonlarından önce görülebilir (21). 6. kromozom kısa kolunda TRAF3IP2 adında yeni bir duyarlılık bölgesi belirlenmiş olup bu bölge IL-17 yolağında görevli proteinleri kodlamaktadır (22).

2.1.4.2. Çevresel faktörler

PsA 'da genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın duyarlılığını etkilediği biliniyor. Kızamık aşısı, travmatik yaralanma, rekürren oral aft, tedavi gerektirecek enfeksiyon hastalıkları, HIV enfeksiyonu ve kortikosteroid kullanımı çevresel risk faktörleridir. Sigara psöriazise göre PsA ile daha az ilişkili bulunmuştur (19).

2.1.4.3. İmmünopatoloji

Selüler komponent

Psöriatik artrit HLA-1 allelleri ile ilişkisi, CD8+ T ve natural killer (NK) hücrelerin sinovyumda gösterilmesi ve immünomodulator tedaviye cevap vermesi özellikle lenfosit hakim bir immün sistem hastalığı olduğunu işaret etmektedir (19). Psöriatik artrit cilt, eklem, entezis bölgeleri ve kemik doku patolojiden sorumlu ana bölgelerdir.

Epidermal hiperplazi, papiller dermiste mononükleer lökosit infiltrasyonu, stratum korneumda nötrofiller ve dendritik hücreler psöriatik deride saptanan hücrelerdir. CD8+T hücreleri epidermiste baskın iken CD4+T VE CD8+T hücreleri dermiste farklı oranlarda bulunur (23).

Psöriatik artrit vaskülerite artışı, inflamatuvar hücrelerin proliferasyonu ve infiltrasyonu sinovyal dokuda görülen önemli patolojik özelliklerdir. Psöriatik artrit, sinovyal tabakanın hipertrofisi görülmekle beraber RA'da hipertrofi daha belirgindir. Psöriatik artrit, mononükleer hücrelerin (T ve B lenfositlerinin yanı sıra makrofajlar ve plazma hücreleri) ve polimorfonükleer hücrelerin belirgin bir infiltrasyonu vardır. PsA sinovyumunda nötrofil ve CD163+ makrofajlar baskındır (24). Sinovyal dokuda lenfoid foliküler agregatlar bulunmaktadır. Bu agregatlar hem T hücrelerini hem de B hücrelerini içermektedir (12). Ancak B hücrelerinin fonksiyonu belirsizliğini korumaktadır. TNF-a, IL-1, IL-6, and IL-18 düzeyleri matriks metaloproteinazlar, adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin), vaskular markerlar PsA ve RA'da benzer bulunmuştur (25). IL -17 üreten Th17 hücreleri, kronik inflamatuvar durumlarda rol oynayan, yakın zamanda tanınan CD4+T lenfosit alt popülasyonudur (26). Th-17 ilişkili sitokin olan IL-17 ve IL-23, PsA hastalarının serum ve sinovyal sıvılarında gösterilmiştir (27). Bu PsA patogenezinde IL-17 ve IL-23'ün önemli rol oynadığını göstermektedir. Keratinosit ve dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23, Th17 hücrelerin differansiasyonu ve farklılaşmasını sağlamaktadır. CD4+T hücreleri dışında IL-17, Tc17 (CD8+T) hücreleri, NK, makrofajlar, gamma-delta T hücreleri ve nötrofiller tarafından da üretilmektedir (12). IL-1B, IL-6 ve TGF-b, Th17 hücrelerini IL-17 üretmek üzere indükler.

IL-17 'nin inflamatuvar artritte kemik ve kartilaj yıkımından sorumlu olduğu düşünölmektedir. Bu etkilerini IL-8, IL-1B ve TNF- a üretilmesini indükleyerek gösterir (28).

Anjiogenezis

Anjiogenezis psöriazis ve PSA'da ilk görölen patolojik değişikliklerdendir. PsA sinovyal dokusundaki vasköler yapı, RA'da gözlenenden belirgin olarak farklıdır. PsA'da kıvrımlı, gür, uzun damarlar bulunurken, RA yaygın düzenli ve düz damarlar ile karakterizedir (29). Uzun ve tortuoze damarlar hatalı anjiyogenezin spesifik özellikleridir. VEGF sinoviyumda üretilen endotele spesifik güçlü bir angiogenetik faktördür ve pannus neovaskölarizasyonunda önemli bir düzenleyicidir. PsA sinoviyal membranın perivasköler bölgelerinde VEGF ve Angiopoetin ekspresyonu gösterilmiştir, ayrıca erken PsA'da sinovyal sıvıda VEGF ve TGF-b ekspresyonunda artış olmuştur (30). PsA'da, patolojik vasköler morfoloji, VEGF seviyeleri ile orantılı bulunmuştur (31). TNF- α VEGF gibi anjiyojenik ajanların indüksiyonunda ve düzenlenmesinde rol oynar (32). Sinoviyal dokudaki vasköler yapılar PsA'da RA'ya göre daha belirgin olmasına rağmen sinoviyal sıvıda benzer VEGF seviyelerine sahiptir, ancak perivasköler bölgelerde daha az VEGF mRNA ve Ang-2 mRNA vardır (12). VEGF ve Ang-2'nin sinovyal anjiyogeneze aracılık eden Notch ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir (31).

Kemik remodelling

PSA'da dikkate değer kemik erozyonları iyi bilinmektedir. Eklem aralığında daralma, geniş eksantrik erozyonlar, pencil –in-cup deformitesi ve distal falanks rezorpsiyonu olan akrolizis radyografik olarak görölen özelliklerdir. PsA'da periartikular kemik mineralizasyonu korunmakta ve RA'da görölmeyen periostit , frank ankilozu ve spur gibi yeni kemik oluşumları görölmektedir. Psöriatik eklemdede hem kemik rezorbsiyonu hem de yeni kemik oluşumu görölmesi düzensiz kemik remodellingi olduğunu düşöndürmektedir (33).

Psöriatik artritli hastaların eklemlerinde kemik pannus kavşağında dev multinökleer osteoklastlar gösterilmiştir ve bunların kemik iliği kaynaklı CD14+monositlerden köken alan osteoklast prekürsörlerinden farklılaştığı bilinmektedir. PsA'da görölen kemik rezorbsiyonuna bu aktive olmuş osteoklastların artışı neden olmaktadır (33).

Doęal bağışıklık sisteminin hücre içi regölasyonunda görevli nökleer faktor kappa beta (NF κ B), TNF- α , IL-1 ve IL-17 tarafından aktive edilmektedir. NF κ B aktive edildiğinde PsA patofizyolojisinde de önemli olan çeşitli genlerin transkripsiyonunu sağlar (34). TNF-a aynı zamanda nuclear factor κ B (RANK) reseptör ekspresyonunu indüklemektedir. Bu reseptör

nuclear factor κ B liganda (RANKL) bağlanarak osteoklast prekürsör hücrelerin osteoklasta farklılaşmasını tetiklemektedir (35).

Psöriatik sinoviyal dokuda RANKL belirgin şekilde artmışken antagonisti osteoprotegerin miktarında azalma gözlenmiştir. RANKL ayrıca sinoviyal tabakadaki fibroblastoid hücreler ve sinoviyuma infiltre olan T hücreleri tarafından eksprese edilmektedir. RANKL osteoklastları aktive etmek için ek uyarı sağlar (36).

Psöriatik artritte yeni kemik formasyonu tam olarak anlaşılamamakla beraber bone morfogenetik protein (BMP) BMP-2 ve BMP-7'nin patolojik bölgelerden alınan örneklerde, yeni kemik formasyonunun arttığı gösterilmiştir (37).

2.1.5. Klinik bulgular

PsA psöriazis hastalarının %30 unu etkileyen inflamatuvar kas iskelet hastalığıdır. RF ve ACPA negatif olması, daktilit, entezit gibi extraartiküler bulguların varlığı ve yeni kemik oluşumu gibi radyografik bulgular nedeni ile RA'dan ayrımı sağlanır. PsA'da eklem tutulumu oldukça değişkendir. Moll ve Wright tarafından 1973'te 5 değişik klinik tutulum şekli tanımlanmıştır (38).

Tablo 1. Psöriatik Artrit subtipleri

Eklem tutulum tipi	Sıklık
Distal interfalangeal eklem predominant artrit	(%10)
Asimetrik oligoartiküler artrit veya monoartrit	(%60-70)
Simetrik poliaritiküler	(%5-20)
Artritis mutilans	(<%5)
Spondiloartrit predominant (sakroileit, spondilit)	(%5-20)

Moll ve Wright'a göre en sık asimetrik oligoartiküler tip görülmesine rağmen eklem tutulum paternleri kalıcı değil ve zaman içerisinde değişim gösterebilir ancak simetrik poliaritiküler tutulum son çalışmalarda en sık görülen tiptir. Klinik paternler arasında örtüşme gözlenebilir (39).

Psöriatik artritte eklem tutulum tipleri

1-Distal interfalangeal eklem predominant artrit: PsA'da distal interfalangeal (DİF)eklemlerin tutulumu, diğer inflamatuvar artritlerden ayrımı sağlar. Görülme sıklığı %10'dur. Simetrik veya asimetrik olabilir. Diğer eklem tutulum şekilleriyle birlikte olabilir. Daktilit ve tırnak distrofisiyle birlikteliği sıktır (40).

2-Artritis Mutilans: Artritis mutilans en kötü prognozlu alt tipidir. Artritis mutilans görülme sıklığı %1,5-4,9'dur (12). Henüz tanımlanamamış bir terimdir. Beşten fazla eklemlerde lizis ve/veya ankiloiz görülmesi durumunda akla gelebilir. Parmakta deformasyon ve destrüksiyon yaparak teleskopik parmak görüntüsüne neden olur. Artritis mutilans, uzun süren hastalık ve kadın hakimiyeti ile ilişkilidir (40).

3-Poliartiküler form: %50-60 oranında simetriktir. Kadınlarda daha sık görülür. RA'ya benzese de RA ile mukayese edildiğinde DİF eklemlerin daha sık tutulduğu, DİF ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerde kemik ankiloizuna eğilim olduğu gözlenir. Bu tipte daktilit ve entezit görülebilir. Oligoartikülerden poliartiküler forma geçildiğinden hastalık süresi uzundur (41).

4-Asimetrik oligoartiküler artrit veya monoartrit: Oligoartrit erken hastalık sırasında yaklaşık %60-70 oranında görülür, ancak daha sonra poliartiküler hastalık esas olarak oligoartritin poliartrite dönüşmesi nedeni ile baskındır. Bu grupta, alt ekstremitte eklemlerinin yanı sıra, DİF ve PİF gibi elin küçük eklemleri de etkilenebilir. Erkeklerde daha sık görülür (41).

5-Spondiloartropati (aksiyel tutulum): Spondiloartropati dominant tutulum PsA'da yaygın değildir (42). Ancak zaman içerisinde görülme sıklığı artar (27). HLA-B27 ve artrit kliniğinin ağır olması spinal tutulum için risk faktörleridir (43). Spinal tutulumlu psöriatik artritinin seyri ankiloizan spondilite göre daha iyidir. Servikal zincir tutulumu en sık rastlanılan bölge olup hastalığın süresi ile ilişkilidir. Aynı zamanda, bu patern erkek hakimiyetine sahiptir. Bu paternin ankiloizan spondilit ile ayrımında özellikle küçük periferik eklemlerin de tutulmuş olması önemlidir (27).

Diğer kas iskelet bulguları

Daktilit hastaların %30-40'ında görülür. Daktilit patogenezinde fleksör tenosinovitle beraber sinovit sorumludur (44). Distal ayak eklemleri ele göre daha sık etkilenir. DİF eklemlerin tutulumu ile beraberdir. Daktilit varlığı kötü prognostik bulgudur (27).

Entezit, tendon veya ligamanın kemiğe insersiyo bölgesinde oluşan inflamasyona sekonder meydana gelir. PsA'da %38 oranında görülür (45). Psöriazisli hastalarda artrit gelişmeden önce görüntüleme yöntemleri ile saptanan entezopatinin PsA'nın patogenezinde sorumlu olabileceğini ve sinovyo-entezeal kompleks kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur. Sık izlenen bölgeler arasında aşil tendonu, plantar fasya ve trokanter majör yer almaktadır. Klinik bulgu vermeden radyografik olarak da saptanabilir (46).

SAPHO sendromu; sinovit, akne, püstülozis, hiperostoz ve osteitin birlikte bulunduğu, çok sık izlenmeyen bir psöriatik artrit tipidir. Klinik olarak psöriatik artritli hastaların %3'ünden azında görülür (47).

Psöriatik onikopakidermoperiostitis çok nadir görülen bir klinik varyanttır. Terminal falanksda yumuşak doku ödemi, ciddi tırnak distrofisi ve distal falankslarda belirgin periost reaksiyonu görülür. Özellikle ayak baş parmağı ciddi şekilde etkilenir (27).

Cilt ve tırnak değişiklikleri

Psöriasis vulgaris, PsA ile en sık görülen psöriazis türüdür (48). PsA'nın çeşitli klinik alt tipleri arasında, hiçbir PsA'nın oluşumu ile spesifik olarak ilişkilendirilmemiştir; bununla birlikte skalp, intergluteal ve perianal lezyonların varlığı ve cilt tutulumunun ciddiyeti, PsA gelişme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Deri hastalığı ile eklem hasarı korele olmasa da PsA' da eklem ve cilt şikayetlerinde %30-40 oranda senkronize alevlenme görülür (27).

Psöriatik tırnak tutulumu PsA'nın habercisi olabilir. Tırnak tutulumu %60-80 sıklıkta görülür. Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, yüksük tırnak, çizgilenme, splinter hemoraji, yağ damlası görünümü, paronişi ve subungal hiperkeratoz görülebilmektedir. Tırnaklar, Sharpey lifleri ile distal falankslarla yakın ilişkidir. Bu nedenle tırnak değişiklikleri DİF eklem tutulumu ile birliktelik gösterir. Tırnak değişiklikleri PsA gelişiminden 1-2 yıl önce görülebilir. Tırnak tutulum şiddeti, eklem hasarı ve cilt hastalığı ile paralellik gösterir. (27)

Extraartiküler bulgular

Üveit, konjonktivit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, amiloid birikimi ve lenfödem sıklıkla görülen extraartiküler bulgulardır (49). Konjonktivit en sık görülen göz tutulumudur. Üveit aksiyal dominant tutulumu olan hastalarda görülür. AS'ye göre bilateral, posterior, sinsi ve kronik olma eğilimindedir (50). RA'ya göre extraartiküler bulgular daha nadirdir (50).

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Tanıya götürecek diagnostik bir test yoktur. RF negatif olması RA ile ayırıcı tanıda önemlidir ancak %5-16 oranında pozitif olabilir. %3,1 ile %17,5 arasında değişen ACPA pozitifliği vardır (51). Akut faz reaktanları çoğunlukla normaldir. Yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir (40). Kronik hastalık anemisi, hipoalbüminemi ve fibrinojen düzeylerinde artma gözlenebilir. Hipergammaglobulinemi görülebilir özellikle IgA yüksekliği spondiloartropati ile birliktedir. HLA-B27 özellikle bilateral sakroileiti olan hastalarda pozitif olabilir. %10-14 oranında ANA pozitif görülür. Cilt tutulum yaygınlığından bağımsız olarak ürik asit yüksek bulunabilir (27).

2.1.7. Görüntüleme yöntemleri

Konvansiyonal radyografi, MRI ve USG’de görülen değişiklikler tanıya yardımcıdır. Kemik değişikliklerini göstermede konvansiyonel radyografi altın standarttır (52). Radyografide periartiküler osteopeni görülmez, eklem aralığında kartilaj kaybına bağlı olarak genişleme görülebilir. Erozyonlar sıklıkla daktilitle birlikte bulunur. Erozyonlar en sık DİF eklemlerde en az el bileğinde görülür bu RA ile ayırımında önemlidir. Eklem kenarında görülen marjinal erozyon fare kulağı şeklinde bir görünüm oluşturur. Osteoartritte ise santral erozyon tanı koymak için daha anlamlıdır. Erozyonun progrese olması ile birlikte subkondral kemiğin tahrip olmasıyla pencil –in-cup deformitesi oluşur (52). PsA’de el ve ayaklardaki distal falankslarda taft rezorbsiyonu görülebilir (akroosteoliz). Aynı anatomik bölgede hem erozyon hem de ankiloiz görülmeleri sadece PsA’yı düşündürür. MKF ve MTF eklemlerin şaftı boyunca görülen yeni kemik formasyonu periostitis olarak adlandırılır (27).

PsA’nın aksiyal tutulumunda asimetrik sakroileit, non-marjinal ve asimetrik kısa kalın sindesmofitler, paravertebral ossifikasyonlar tanıyı koymada yardımcı radyografik bulgulardır (52). Düz radyografide sakroileit tanısı modifiye Newyork kriterlerine göre konulur. Sakroileit görülmeyen vakalarda spondilit görülmesi yaygın değildir, spondilit varlığında bile faset eklemleri genelde korunur ayrıca AS’de görülen vertebral kareleşme görülmez. Servikal omurga tutulumu PsA’da sık görülen vertebral tutulum alanıdır. Aşıl tendon ve plantar fasiya yapışma lokalizasyonunda erozyon ve yeni kemik oluşumu olan spur formasyonları görülür (52).

MRI’da sinovit , kemik iliği ödemi , erozyon vb. inflamatuvar veya destrüktif değişiklikler görülmesine rağmen MRI PsA tanısı koydurmaz. Artrit gelişmeden önce psöriazisli hastalarda MRI da eklem ve entezislerde değişiklikler izlenebilir (53). PsA’lı hastalarda tüm vücut MRI’da en sık görülen patolojinin entezit olduğu görülmüştür (54).

Uluslararası MRI Artrit Çalışma Grubu (OMERACT) T1 sekansında kontrast öncesi ve sonrası ayrıca STIR veya FS T2 sekansta MR çekilmesini yeterli olduğunu ifade etmiştir (52).

2.1.8. Ayırıcı tanı

PsA ayırıcı tanısında başta RA, diğer SPA’lar (özellikle AS), OA, kristal artropati ve FMS yer almaktadır. PsA da DİF eklem tutulumu olması nedeni ile ayırıcı tanıda OA dikkate alınmalıdır. Sabah tutukluğunun az olması, Heberdan ve Bouchard nodüllerinin bulunması, yaşın ileri olması, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi OA’nın PsA ile ayırıcı tanısında önemlidir. Psöriazis ve RA nadirde olsa beraber görülebilir. RA’nın kadın cinsiyette sık görülmesi, eklem tutulum paterni, RF ve ACPA pozitifliği ve romatoid nodül bulunması PsA tanısında göz önünde bulundurulması gereken noktalardır. Spinal tutulum, HLA-B27 pozitif

olması, deri ve tırnak lezyonları, karakteristik radyografik özellikler PsA düşündüran bulgulardır. Periferik eklem tutulumu yanında hastaların %40-50'sinde aksiyal tutulum görölmektedir. Diğer spondiloartropatilerde görölmeyen psöriazis ve tırnak lezyonları, küçük eklemlerin tutulması PsA'ya özgüdür. Asimetrik sakroileit ve psödosindezmofit PsA'da daha sık görölmektedir. Reaktif artritte görölen palmoplantar püstüler döküntü ile püstüler psöriazis tanısı benzerlik gösterebilir. Entezit ve daktilit kliniğinin daha ağır olması, ağız içinde lezyon bulunması, konjonktivit varlığı ve PsA'ya göre HLA-B27'nin daha nadir saptanması önemlidir. PsA'da ürik asit yüksekliği ve monoartiküler tutulum birlikteliğinde kristal artropatiler ayırıcı tanıda düşünölmelidir (55).

2.1.9. Sınıflandırma kriterleri

PsA heterojen bir hastalıktır. Moll ve Wright'ın çalışmaları kapsamında seronegatif spondiloartropati grubunda sınıflandırılır. Birçok yazar tarafından yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmek üzere çalışmalar yapılmıştır. En son "Clasification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)" grubu 2006 yılında 588 PsA ve kontrol grubu olarak 536 inflamatuvar artrit hastasında yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama geliştirmiştir (56). CASPAR kriterlerinin özgüllüğü %98,7 duyarlılığı %91,4' tür. Moll ve Wright kriterlerine göre psöriazis zorunlu iken CASPAR kriterlerinde psöriazis tanı için zorunlu değildir. CASPAR kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Psöriatik artritite “CASPAR” kriterleri

İnflamatuvar artiküler hastalığa (eklem, omurga veya entezis) ilaveten aşağıdakiler;		
Puan	Kriter	Açıklama
2	Psöriazis varlığı	
1	Psöriazis öyküsü veya aile öyküsü	Hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü bulunmalıdır
1	Psöriatik tırnak lezyonları	Fizik muayenede saptanmış pitting, onikoliz, subungal hiperkaratoz
1	Romatoid faktör negatifliği	ELISA veya nefelometrik yöntemlerle saptanmış olmalıdır
1	Daktilit varlığı ve öyküsü	Romatolog tarafından saptanmalıdır.
1	Radyografide jukstaartiküler yeni kemik formasyonu	El ve ayak grafilerinde osteofit formasyonu dışlanmalıdır.
Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) kriterlerini karşılamak için hasta inflamatuvar artiküler hastalığa ilaveten belirlenen kriterlerden 3 ve üzeri puan almalıdır.		

2.1.10. Prognoz

Juvenil başlangıç, poliartiküler tutulum, yaygın deri tutulumu, HIV enfeksiyonu ile birliktelik ve psöriazis aile öyküsü kötü prognostik kriterlerdir. Eroziv hastalıkla ilişkili faktörler artrit mutilans, DİF tutulumu, tırnak değişikliği, daktilit, uzun süreli artrit ve daha yüksek ESH seviyeleri ile ACPA pozitifliğidir (57). Radyografik progresyon için tek güçlü bağımsız risk faktörü inflamatuvar yükü gösteren CRP yüksekliğidir (58).

2.1.11. Tedavi

Psöriatik artrit heterojen bir hastalıktır ve multidisipliner tedavi gerektirir. Tedavide remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedeflenmektedir (59).

PsA tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ilk tercih olmalıdır. Yanıtsızlık durumunda metotreksat tedavisi veya klinik ilerleme gözlenmezse leflunomid veya sülfasalazin gibi diğer csDMARD’lar tekli veya kombine kullanılabilir. csDMARD’lar kontrendikasyon,

toksisite veya etkisizlik nedeniyle kullanılamadığında TNF inhibitörleri gibi biyolojik ajanlarla ikinci basamak tedavi düşünülebilir (59).

2.1.11.1. NSAİİ ve kortikosteroidler

NSAİİ'ler, PsA üzerindeki etkilerinin kanıtları sınırlı olmakla birlikte, ağrı ve tutukluk üzerine etkilidir. NSAİİ'ler hastalığın ilerlemesini önlemez ve cilt lezyonlarını kötüleştirebilir (27). Ilımlı PsA'da monoterapi olarak kullanılabilir. PsA hastaları kardiyak hastalık açısından yüksek risk altında olduklarından kullanımları sırasında özellikle kardiyovasküler yan etkilere dikkat edilmelidir (60).

Kortikosteroidler; intra-artiküler enjeksiyonları PsA'da etkilidir (60). Genel olarak, psöriatik cilt lezyonlarında sistemik kortikosteroidlerle monoterapiden kaçınılmalıdır, çünkü deri lezyonları tedavi sırasında veya sonrasında alevlenebilir (27). Ancak düşük ve orta dozda KS ciddi poliartiküler tutulumda kullanılabilir (60).

2.1.11.2. Konvansiyonel DMARD

Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. PsA için kullanılan en temel tedaviler arasında olmasına rağmen PsA tedavisinde etkinliğinin kanıt düzeyi yetersizdir (61). MTX, sinoviti iyileştirmez ve bu nedenle hastalık modifiye edici değildir ve semptom değiştirici özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. MTX 7,5-15 mg/hafta olarak önerilmektedir. MTX kullanımında RA hastalarına oranla PsA hastalarında daha fazla toksik hepatit görülür (62). KCFT düzeylerinde anormallik görülmeden de hepatotoksisite gelişebilir (60).

Siklosporinin

İmmünsüpresif etkisini, yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Cilt ve eklem bulguları üzerine etkilidir. PsA'da siklosporin metotreksat kadar etkili fakat toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. En sık yan etkileri hipertansiyon ve nefrotoksisitedir. Özellikle diğer csDMARD'lara yanıtız şiddetli cilt tutulumunda kullanılabilir. Eklem hasarı üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. 2,5-5 mg/kg dozda kullanılır (27).

Lenflunomid

Bir de novo pirimidin biyosentezi inhibitörüdür. PsA'lı hastalarda leflunomidin etkinliği ve güvenliği randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir (63). Leflunomid

cilt bulguları, periferik artrit ve daktilitte etkilidir (64). Diyare ve karaciğer enzim yüksekliği bilinen yan etkileridir. Eklem hasarı üzerine etkinliği bilinmiyor (27).

Sülfasalazin

Randomize kontrollü çalışmalarda 2-3 gr/gün dozunda klinik bulgulara orta derecede etkili olduğu tespit edilmiş ancak yapısal hasarı engelleyici etkisi görülmemiştir (60). Cilt bulgularına yanıt görülmemesi ve GİS intoleransı PsA'da kullanımını kısıtlar (65).

2.1.11.3. Biyolojik DMARDLAR

TNF inhibitörlerinin PsA'da kullanılmasıyla tedavi büyük ölçüde kolaylaşmıştır ancak anti-TNF'lere rağmen hastaların %30'unda ACR20 yanıtı elde edilememiştir. PsA tedavisi için yeni anti-sitokin hedefli bDMARD'lar mevcuttur (27).

a-TNF İnhibitörleri

Beş TNF- α inhibitörü PsA tedavisi için onaylanmıştır (59). Etkinlik veya güvenlik profillerinde önemli bir fark yoktur (27). TNF- α inhibitörleri, csDMARD'ların çok az etkinlik gösterdiği özellikle spinal semptomların tedavisinde etkin olmakla beraber tırnak tutulumu, entezit ve daktilit gibi diğer bulgular üzerine de etkilidir (59).

Etanercept: TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölümleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteinidir. Dolaşımdaki TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörüne bağlanıp etkilerini inhibe eder. 50 mg /hft subkutanöz uygulanır. Faz III plasebo kontrollü bir çalışmada ACR20 ve PASI75 skorunda iyileşme ve radyografik progresyonu önlediği gösterilmiştir. PsA tedavisinde ilk onay alan TNF- α ajanıdır (66).

Adalimumab: Humanize anti-TNF monoklonal antikorudur. İnfliksımab'a benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. PsA'lı hastalarda adalimumab cilt ve eklem belirtilerini iyileştirdiği, yapısal hasarı önlediği ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (HRQOL) arttırdığı gösterilmiştir (67). Adalimumaba en iyi yanıt artritlen ziyade cilt bulgularında izlenmektedir. Kısa süreli tedavi sırasında gösterilen adalimumabın klinik ve radyografik etkinliği, 48. ve 120. haftada da görülmüştür (68). Kısa ve uzun süreli tedavi esnasında güvenlik profilleri benzer bulunmuştur. MTX ile kombinasyonu ek fayda sağlamamıştır. İki haftada bir 40 mg/kg kullanılır (27).

İnfliksımab: %75 insan ve %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikorudur. IMPACT1 çalışmasında ACR20 yanıtı 2 hafta gibi erken sürede elde edilmiştir.

Bu iyileşme 50 haftaya kadar devam eder (69). Cilt tutulumu, daktilit ve entezit skorlarında anlamlı iyileşme görülmüştür. Faz III randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 6 ay gibi bir sürede radyografik hasarı önlediği gösterilmiştir (70). MTX veya diğer nb-DMARD kullanımı infliksimabın klinik etkinliğini çok az etkiler (71). İntravenoz infüzyon şeklinde 5 mg/kg dozlarında 0, 2 ve 6. haftalarda takiben her 8 haftada bir uygulanır.

Golimumab: Tamamen insan anti-TNF monoklonal antikorudur. Artrit tedavisinde 50 mg/ay veya 100 mg/ay dozları arasında belirgin fark yokken daktilitte 100 mg/ay dozda iyileşme daha belirgindir (60). Diğer klinik ve radyografik bulgulara iyileşmeyle beraber tırnak tutulum şiddet skoru NAPSİ’de de iyileşme gösterdiği plasebo kontrollü randomize çalışmada gösterilmiştir (72).

Sertolizumab pegol: Subkütanöz uygulanan pegile bir Fab parçası içeren anti-TNF monoklonal antikorudur. Fc parçası içermediğinden diğer monoklonal antikorlarda görülen kompleman veya antikor aracılı sitotoksik etkiler görülmez. Plasebo kontrollü Faz3 çalışmada ACR20 yanıtı 1.haftada elde edilmiş olup 24. haftaya kadar etki devam etmiştir. Sertolizumab Pegol için tavsiye edilen doz 0,2 ve 4. haftalarda 400 mg ve takip eden her iki haftada bir 200 mg’dır (73).

b-Co-Stimülatör Bloke Edici Ajanlar

Abatacept: CTLA 4-Ig'nin rekombinant füzyon proteinidir. APC’ler üzerinde CD80/86’ya bağlanıp T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Faz II randomize plasebo kontrollü çalışmada PsA hastalarında klinik semptomlar, radyografik hasar ve yaşam kalitesinde iyileşme görülmüştür (74). Faz3 çalışması devam etmektedir (27).

c-Anti-Interlökin 12/23

Ustekinumab: IL-12/23 p40 alt ünitesine bağlanan insan IgG1 monoklonal antikorudur. İnflamasyonu Th17 ve Th1 yolu üzerinden etkileyerek IL-12 ve IL-23’ ü inhibe eder. PsA’da kullanılması FDA tarafından 2014 yılında onaylanmıştır (27). PsA tedavisindeki etkinliği PSUMMIT 1 ve PSUMMIT2 çalışmalarında gösterilmiştir (75). Psöriazisli hastalarda ustekinumabın 5 yıllık güvenlik profili izleminde belirli bir enfeksiyon ajanı tanımlanmamıştır (76). Ancak IL-23 ve IL-17A’nın C. albicans enfeksiyonlarına karşı koruyucu bir sitokin olduğu biliniyor. Psöriazisde 0-4 ve takiben her 12 haftada bir subkutan olarak onaylanmıştır (77).

d-Anti-IL17

Sekukinumab: Humanize anti-IL17A monoklonal antikorudur. Plasebo kontrollü çalışmalarda klinik bulgular ve radyografik progresyonda iyileşme görülmüştür (78). 52 haftalık izlemde tüberküloz riskinde artış görülmemekle beraber Candida enfeksiyonu plasebo grubuna oranla artmıştır (79).

e-Küçük molekülü inhibitörler

Apremilast: Selektif bir oral PDE4 inhibitörüdür. PsA tedavisinde FDA ve EMA onayı vardır (27). Proinflamatuvar sitokinlerin üretimini bloke eder. **Apremilast tedavisinden önce** tüberküloz için tarama yapılması veya laboratuvar izlemi önerilmez. Klinik çalışmalarda ciddi bir enfeksiyon veya malignite artışı olmadığı görülmüştür (80). Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtı bDMARD uygun olmayan hastalarda PDE-4 inhibitörü gibi hedefe yönelik sentetik bir DMARD başlanabilir (59).

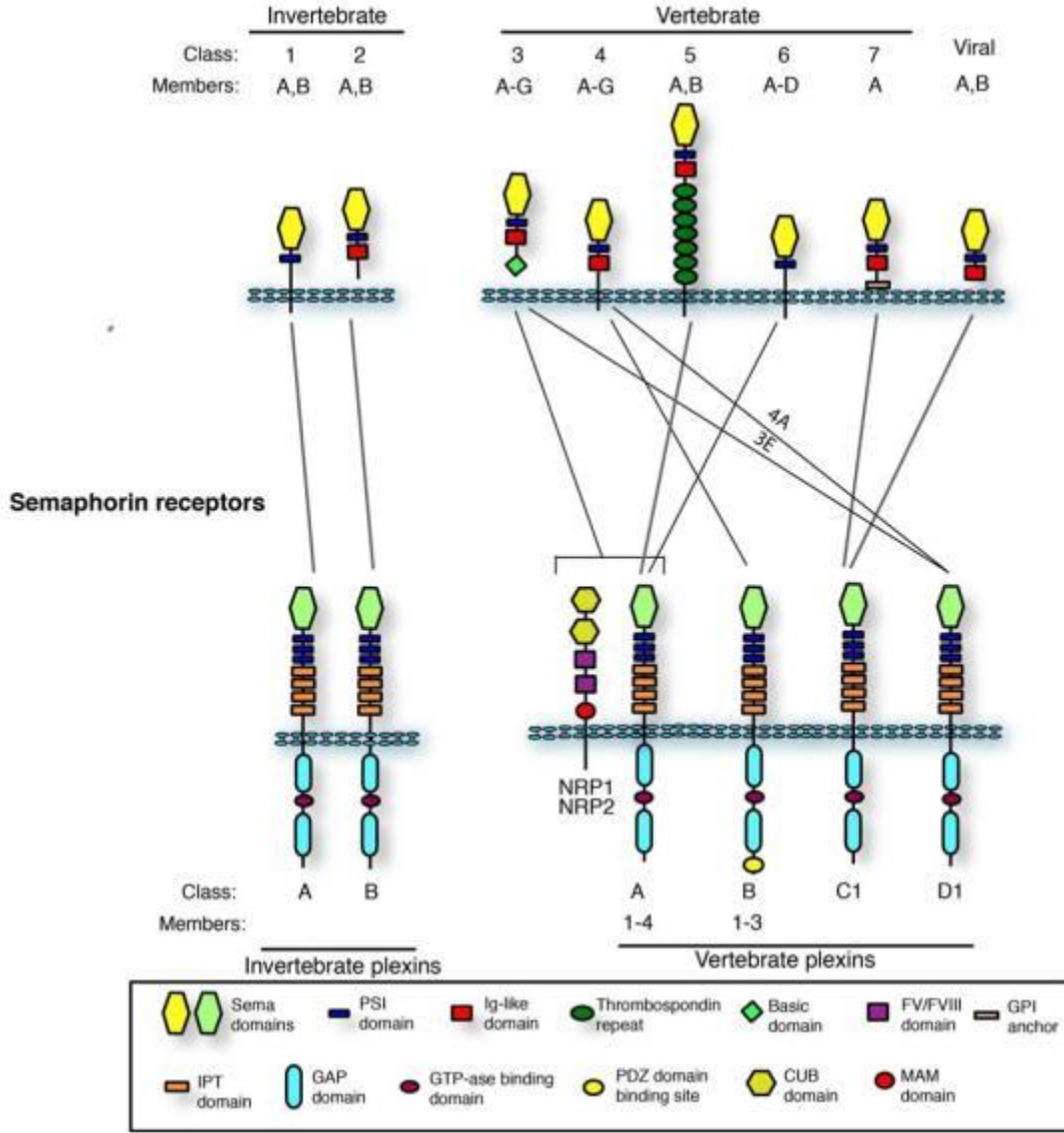
Tofacitinib: Psoriasis ve PsA’da kullanımı ile ilgili 52 haftalık bir randomize kontrollü çalışmada ACR20 yanıtı elde edilmiştir. JAK-STAT yolağını inhibe eder. PsA’da IL-23 reseptörlerini down regüle ederek etki ettiği düşünülmektedir (81).

2.2. SEMAFORİN 3A

Kollapsinler olarak da bilinen semaforinler 1993 yılında tanımlanmıştır. Sinir sisteminin embriyolojik gelişiminde nöronal aksonları uygun hedeflerine yönlendirmek için gerekli rehber molekül olarak bilinirler (2). Semafor ailesinin bazı üyeleri immün sistem üzerinde etkili olup immün semaforinler olarak adlandırılmaktadır. Semaforinler endotel hücreleri, inflamatuvar hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve çeşitli tümör hücreleri gibi diğer hücreleri de etkiler (82).

Semaforinler sekiz farklı sınıfa ayrılır. Omurgasızlarda 1.ve 2. sınıf semaforlar bulunur, 3-7. sınıfları ise omurgalılarda bulunmaktadır. Virüslerde bulunan başka semaforinler de tanımlanmaktadır. Bu semaforinler ayrı bir grup olarak sınıflandırılmaktadır (Sınıf V). Sınıf 4, 5 ve 6 semaforlar transmembran proteinlerdir ve sınıf 7’de olanlar glikofosfatidilinositol (GPI) ile zara bağlıdır. Tüm semaforlar büyük bir Sema alanından ve PSI alanından oluşur. Semaforlarda bulunan ilave alanlar arasında immünoglobulin (Ig) benzeri alanlar ve trombospondin tekrarları bulunur (83).

Semaphorins



Şekil 1. Semaforin ve reseptörlerinin şematik görünümü

Sema3 sınıfı, omurgalılar tarafından salgılanan tek semaforin ailesidir ve herbiri 100 kDa (A-G harfleriyle belirtilen) yedi çözünür proteinden oluşur. Tüm semaforler semaforin (sema) alanı olarak adlandırılan bir N terminal -500-amino asit hücre dışı alanı ve ilave dizi motifleri içerebilen sınıfa özgü bir C terminali içerir (84).

Sema3 sınıfı Nöropilin-1 ve 2 (Nrp-1, Nrp-2) reseptörlerine bağlanırlar (85). Nöropilinler, büyük bir hücre dışı alan, tek bir transmembran domain ve kısa bir sitoplazmik kuyruğa sahip hücre yüzeyi glikoproteinleridir. Hücre dışı alan iki N-terminal CUB motifini (a1 ve a2), iki pıhtılaşma faktörü V / VIII homoloji alanını (b1 ve b2) ve bir zar-proksimal MAM alanını içerir (86). Sema3 sinyal iletimi için Nöropilin reseptörleri yeterli değildir (87).

A Sınıfı Pleksinler (PlexinAs), Sema3'lerin ana yardımcı reseptörleridir ve Nöropilin ile etkileşim halindedir (88). Pleksinler ~200-kDa büyüklüğünde geniş transmembran reseptördür. Öncelikli olarak hücre organizasyonu ve migrasyonunda görevli ancak gerçek görevi henüz bilinmiyor (89). Pleksin ailesi dokuz üyeden oluşur: dört tip A pleksin (A1, A2, A3 ve A4), üç tip B pleksin (B1, B2 ve B3) ve pleksinler C1 ve D1. Sema3, A veya D1 tipi pleksinler vasıtasıyla ayrı bir GTPaz aktive edici hücre içi alan kullanıp aktin depolarizasyonunu etkiler (5). Sema3'lerin endotel hücrelerinde integrin aktivasyonunu inhibe etmesi pleksin reseptörleri ile ilişkilidir (90). Özellikle Sema 3A için Nrp-1 ile etkileşime giren ancak Nrp-2 için gerekli olmayan L1Cam Sema 3A sinyal kompleksinde diğer bir önemli araçtır (91).

VEGF, reseptör tirozin kinazlar (VEGFR) yoluyla endotel hücreleri ve tümör hücreleri üzerine etkili anjiyojenik faktör ailesinin prototipik üyesidir (92). VEGF-A iyi tanımlanmış bir üyesidir. VEGF-A VEGFR-1, VEGFR-2, Nrp-1 ve Nrp-2'ye bağlanır. Sema3'lere bağlanmanın yanı sıra Nrp'ler, VEGF ailesine de bağlanır ve bunların ortak reseptörleri olarak görev yapar (4). Sema 3A'nın NRP1 ala2 alanı ile kompleksleştiği zaman, Sema 3A'nın karboksil-terminal immünoglobulin alanının, Nrp-1'in VEGF b1b2-bağlanma bölgesini bloke ettiğini göstermiştir (5). Böylece endotel hücre hareketliliği engellenmiş olacaktır. VEGF TNF-a ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimi için FLS'yi uyarır. Sema 3A VEGF ilişkili FLS invazyonu ve IL-6 üretimini inhibe edip, FLS apoptozisini uyarır (93).

Sema 3A, aktif T hücreleri tarafından eksprese edilir ve T hücresi proliferasyonunu ve sitokin sekresyonunu inhibe eder (94). İnsan monositlerinin ve T hücrelerinin kemokinlere duyarlılığı Sema 3A tarafından inhibe edilmiştir (95). Romatid artrit patolojisinde önemli olan T hücrelerinde Sema 3A ekspresyonu kusurludur. Ekzojen olarak verilen Sema 3A'nın kollajen ile indüklenen artrit modelinde IFN- γ ve IL-17 seviyelerinde azalma ve IL-10 konsantrasyonunda artış sağlayarak anti-inflamatuar etkisi gösterilmiştir (96).

Regulator T (Treg) hücreleri, baskın bir biçimde self-agresif T efektör hücrelerinin immün aktivasyonunu baskılayarak self-toleransın sürdürülmesi açısından önemli bir rol üstlenmektedirler. Treg hücre fonksiyonunun upregüle edilmesinin ya da hücre sayılarının

arttırılmasının ise otoimmün hastalıkların ve alerjilerin tedavi edilmeleri ve de allograft rejeksiyonundan korunulması açısından yararları olabilir (97). Sema 3A yüksek seviyelerde Nr-1 ve IL-10 salgılayan Treg hücrelerine seçici olarak etki eder. Nr-1 aynı zamanda dentritik hücre ve T hücreleri arasındaki temasa aracılık ederek primer immün yanıtta görev alır (98). RA hastalarında makrofaj polarizasyonunu sağlar. Olgun T hücrelerinin timustan periferik lenfoid organlara göçüne aracılık eden CXCL12'nin Sema 3A tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (99).

Osteoklastların hem fonksiyonunu hem de farklılaşmasını engellerken osteoblastogenezi ise indükleyerek kemik koruyucu etki gösterir. Sema 3A'nın, osteoblast farklılaşması sürecinde kanonik Wnt / β -katenin yolağını aktive ettiği düşünülmektedir. Sema 3A, Rho A sinyal yolu ile kemik iliği kaynaklı OPC'lerin osteoklasta farklılaşmasını inhibe eder. Sema 3A, immün reseptör tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM) sinyal yolu ile fosfolipaz C γ 2'nin (PLC γ 2) RANKL kaynaklı tirozin fosforilasyonunu ve kalsiyum osilasyonunun inhibe eder. RANKL kaynaklı osteoklastogenez ITAM'lardan sinyal ileten bir yardımcı uyarıcı reseptöre ihtiyaç duymaktadır (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız 1 Temmuz 2018 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniklerine başvuran Psöriatik Artrit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06/06/2018 tarih ve 246 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ VE ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.2 yazılımı ile çalışma öncesinde belirlendi. Etki büyüklüğü $d = 0,8$, α hata = 0,05, $1-\beta$ (Güç) = 0,80 ve grup oranı 1/1 seçildiğinde örneklem büyüklüğünün “t testi” için minimum 52 (her grupta 26) hasta olması gerektiği görüldü. Eksik veriler de dikkate alınarak çalışmamız, PsA grubunda 41 hasta, kontrol grubunda 41, toplamda 82 katılımcı ile gerçekleştirildi.

Çalışmamız vaka-kontrol tipinde, tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmaydı.

3.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18-65 yaş arası
- CASPAR kriterlerine göre tanı almış olmak
- Kooperasyon kurulabilmek

3.4. DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Gebelik ve emzirme
- Malignite tanısı olan hastalar
- Hipertansiyonu ve/veya diabetes mellitusu olan hastalar
- Diğer inflamatuvar romatolojik hastalık tanısı olanlar (ankilozan spondilit, gut, romatoid artrit, behçet, inflamatuvar barsak hastalığı vs.)

3.5. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamıza CASPAR kriterlerini karşılayan 41 PsA hastası ve cinsiyet/yaşa göre eşleştirilmiş 41 kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi sosyodemografik verileri kaydedildi. Katılımcıların aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, hastaların fizik muayeneleri yapılarak entezit, şiş veya hassas eklem tutulumu ve sayısı belirlendi. Hem hastalardan hem de kontrol grubunda istenen ESH, CRP, WBC, üre, kreatinin, AST ve ALT gibi laboratuvar sonuçları analizlere dahil edildi. Hastaların el ve ayak grafileri istendi. PsA hastalarının kullandıkları konvansiyonel DMARD, TNF, kortikosteroid (KS), NSAİİ gibi medikal tedaviler kaydedildi. Hastaların RF, ANA, HLAB27, Anti-CCP antikör pozitifliği hastaların kayıtlarından incelendi. PsA grubunda periferik ve/veya aksiyel tutulum varlığına ek olarak sakroiliit varlığı ayrıca analiz edildi. PsA hastalarında psöriazis lezyonlarının şiddeti ve lezyonların kapladığı alan “Psoriasis Area and Severity Index (PASI)” ile, artrit varlığı ve şiddeti “Psoriasis and Arthritis Questionnaire (PAQ)” ile, eklem hasarının radyografik olarak değerlendirilmesi “Modifiye Sharp-van der Heijde Skoruması (MSHS)” ile, PsA şiddeti periferik eklemlerde DAS28, aksiyel eklemlerde BASDAI ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi ise hem hastalarda hem de kontrol grubunda “Health Assessment Questionnaire (HAQ)” ve “SF-36” ölçekleri ile değerlendirildi. ELISA yöntemiyle değerlendirilen Sema 3A düzeyi PsA hastalarında ve kontrollerde karşılaştırılırken, PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile ilişkili olabilecek faktörler analiz edildi.

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEST VE ÖLÇEKLER

3.6.1. Sema 3A düzeyinin belirlenmesi

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan venöz kan örnekleri 2000 devirde 15 dk sentrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -80 derecede bekletildi. Sema 3A serum seviyesinin ölçümü Human Semaphorin -3A (SEMA 3A) ELISA kit 96 test (Relassay, GÜNEYKORE) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi.

3.6.2. Modifiye Sharp-van der Heijde Skoruması

Modifiye Sharp-van der Heijde skoru (MSHS) romatoid artritte el ve ayak eklemlerinde erozyon ve eklem aralığındaki daralmayı değerlendiren bir yöntemdir (100). PsA’ya göre adapte edilmiştir. Romatoid artritte ek olarak distal interfelangiyal eklemler de değerlendirilmektedir. El eklemlerinden tüm distal interfelangiyal, interfelangiyal ve metakarpafelangiyal eklemler, ilk iki metakarplar, radius ve ulna, trapez ve trapezoid üniteler

değerlendirilirken, ayak eklemlerinden tüm metatarsofalangiyal ve 1.parmağın interfalangiyal eklemleri değerlendirilmektedir. Değerlendirmede, erozyonlar, subluksasyonlar, ankiloz, osteolizis, pencil in cup dikkate alınmaktadır. Erozyon skorlaması (MSHS-TES) aşağıdaki gibi yapılmaktadır (101):

- 0=erozyon yok
- 1=belirgin erozyon
- 2=orta hattı geçmeyen büyük erozyon
- 3=orta hattı geçen daha büyük erozyon

Eklem aralığındaki daralma skorlaması (MSHS-TDS) ise şu şekilde yapılmaktadır:

- 0=normal
- 1=maksimum %25 daralma, asimetrik veya minimal daralma
- 2=%50'ye kadar daralma
- 3=%50-99 daralma veya subluksasyon
- 4=eklem aralığının kaybolması, ankiloz, tam luksasyon

Erozyonlar için maksimum skor el için 200, ayaklar için 120'dir. Eklem aralığında daralma için maksimum skor ellerde 160, ayaklarda 48'dir. Sonuç olarak erozyon için maksimum skor 320, eklem aralığındaki daralma için 208 ve total skor (MSHS-TS) 528'dir. Bu skorlama TNF tedavisi altındaki hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde daha önce kullanılmıştır (101).

3.6.3. Psoriasis Area and Severity Index

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 1978 yılında Fredriksson ve Pettersson tarafından geliştirilmiştir (102). Tekrar uygulandığında %2'den az değişim göstermektedir. Psöriazis şiddetinin gösterilmesinde en sık uygulanan yöntemler arasındadır (103). Psöriazis tutulumunu ve yoğunluğu dört anatomik bölgede (baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler) ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Eritem, desquamasyon ve endurasyon 5 puanlık bir ölçekte dört anatomik bölgede değerlendirilir.

- 0=tutulum yok
- 1=hafif şiddette lezyon
- 2=orta şiddette lezyon
- 3=ciddi şiddette lezyon

- 4=çok şiddette lezyon

Psoriasis tutulumu yine dört anatomik bölgede 0-6 arasında değerlendirmektedir. Tutulum için skorlama;

- 0=tutulum yok
- 1=%1-9 tutulum
- 2=%10-29 tutulum
- 3=%30-40 tutulum
- 4=%50-69 tutulum
- 5=%70-89 tutulum
- 6=%90-100 tutulum

PASI skoru 0-72 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar daha şiddetli hastalığa işaret etmektedir (104).

3.6.4. Bath ankylosing spondylitis disease activity index

Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) İngiltere'nin Bath şehrinde ankilozan spondilitle ilişkili bir takım tarafından 1994 yılında oluşturulmuştur (105), BASDAI ankilozan spondilitte en sık kullanılan hastalık aktivite göstergesidir (106). Ölçekte altı soru değerlendirilmektedir.

- 1.soru; yorgunluk
- 2.soru; spinal ağrı
- 3.soru; periferik artrit
- 4.soru; entezis
- 5.soru; sabah sertliği
- 6.soru; sabah sertliğinin süresi

BASDAI ölçeğinde beş majör semptom son bir hafta içerisinde 0-10 arasında bir vizüel analog skala ile değerlendirilmektedir. Yüksek skorlar yüksek hastalık aktivitesine işaret etmektedir. Aksiyel tutulumlu PsA hastalarında hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde daha önce sıkça tercih edilmiştir (107). Akkoç ve ark'ı tarafından 2005 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (108).

3.6.5. Psoriasis and Arthritis Questionnaire

1997 yılında Peleso ve ark'ı (109) tarafından geliştirilen Psoriasis and Arthritis Questionnaire (PAQ) 12 maddeden oluşmaktadır. PsA için %85 sensitivite ve %88 spesifiteye sahip olduğu ifade edilmiştir. Hastaların artrit ve ilişkili semptomlarını sorgulamaktadır. 2002 yılında Alenius ve ark'ı (110) tarafından kısaltılarak 10 maddeye revize edilmiştir. Sekiz madde evet-hayır şeklinde yanıtlandırılırken (artrit varlığı, şiş eklem, doktor tarafından teşhis edilen artrit, sabah tutukluğu, tırnak değişiklikleri, aile öyküsü), sabah tutukluğunun süresi yanıtlanmaktadır. Yüksek skorlar şiddetli hastalığa işaret etmektedir (109).

3.6.6. Disease Activity Score

Disease Activity Score (DAS) 28 hassas noktayı ve şiş eklemine değerlendirmesine ek olarak, genel sağlık durumunu 100 mm vizüel analog skala (0; en iyi, 100; en kötü) ile değerlendirmektedir. Son olarak ESH veya CRP gibi bir akut faz reaktan seviyesini DAS28 analizlerine dahil edilmektedir. DAS28 formülü şu şekildedir (111):

$$\text{DAS28(ESR)} = 0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.014 \times \text{GH} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}),$$

Şekil 2. DAS28 analizi

DAS28 ne kadar yüksekse hastalık aktivitesinin o kadar yüksek olduğuna işaret etmektedir. Daha önce PsA hastalarında hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde çok sayıda çalışmada tercih edilmiştir (112).

3.6.7. Health Assessment Questionnaire

1980 yılında Fries ve ark'ı (113) tarafından geliştirilen Health Assessment Questionnaire (HAQ) günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirebilme yeteneğini değerlendirmektedir. Başlıca sekiz günlük yaşam alanı ve/veya fiziksel fonksiyonu 20 soru ile değerlendirmektedir:

1. Giyinme
2. Sandalyeye oturma-kalkma, yatağa yatma-kalkma
3. Yemek yeme
4. Yürüme

5. Hijyen
6. Giysi-ağırlık kaldırma
7. Kavrama
8. Araba sürme, temizlik gibi aktiviteler

Her madde 0-3 arasında bir likert skalasıyla derecelendirilmektedir. Total skoru 0-60 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar kötü sağlık durumu veya yaşam kalitesine işaret etmektedir (114). Daha önce PsA hastalarının değerlendirilmesinde tercih edilmiştir (115). 2004 yılında Küçükdeveci ve ark'ı tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (116).

3.6.8. Medikal Outcomes Study Short Form 36 (SF36)

Jenerik bir sağlık surveyi olan SF-36, genel populasyonun sağlık durumunun değerlendirilmesi için dizayn edilmiştir (117). 8 alanı değerlendiren 8 alt ölçeği bulunmaktadır: Fiziksel fonksiyon (10 madde), fiziksel rol güçlüğü (4 madde), emosyonel rol güçlüğü (3 madde), enerji/canlılık/vitalite (4 madde), ruhsal sağlık (5 madde), sosyal işlevsellik (2 madde), ağrı (2 madde), genel sağlık algısı (5 madde). Ölçek tek bir skor vermek yerine her bir alt ölçek için ayrı ayrı skorlar vermektedir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı maddesi skorlarıyla fiziksel komponent, ruhsal sağlık, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik ve enerji/vitalite skorlarıyla mental komponent skoru elde edilmektedir. Yüksek skorlar daha iyi yaşam kalitesine işaret etmektedir. Koçyiğit ve ark'ı tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (118). SF-36 ölçeği daha önce el OA hastalarında tercih edilmiştir (119).

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde (Yaş, VKİ, WBC, kreatinin) ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda (Sema 3A, ESH, CRP, üre, AST, ALT, hastalık süresi, MSHS, VAS, DAS, BASDAI, PASI, PAQ, HAQ ve SF-36) ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan değişkenler iki grup arasında “bağımsız gruplarda t testi” ile, normal dağılmayan değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile, üç grup arasında “Kruskal Wallis testi” ile analiz edildi. Nominal veriler iki grup arasında “Ki-kare testi” kullanılarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizlerinde Sema 3A düzeyi diğer faktörlerin ilişkisi “Spearman korelasyon

analizi” ile değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFIK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

PsA grubunun yaş ortalaması $39,4 \pm 10,9$ yıl, kontrol grubunun $36,0 \pm 11,5$ yılı. PsA grubunun %58,5'i kadın, kontrol grubunun %48,8'i kadındı. Gruplar arasında yaş ($p=0,175$) ve cinsiyet ($p=0,376$) açısından farklılık izlenmedi. Benzer şekilde sigara kullanım sıklıkları gruplar arasında benzer düzeydeydi ($p=0,537$). PsA grubunun median ESH değeri 11 mm/h, CRP değeri 0,34, kontrol grubunun median ESH değeri 5 mm/h, CRP değeri 0,34'tü. PsA grubunda ESH ($p<0,001$) ve CRP değerleri ($p<0,001$) kontrol grubundan daha yüksekti. Bununla birlikte gruplar arasında WBC ($p=0,050$), üre ($p=0,609$), kreatinin ($p=0,624$), AST ($p=0,973$) ve ALT ($p=0,071$) seviyeleri açısından farklılık yoktu.

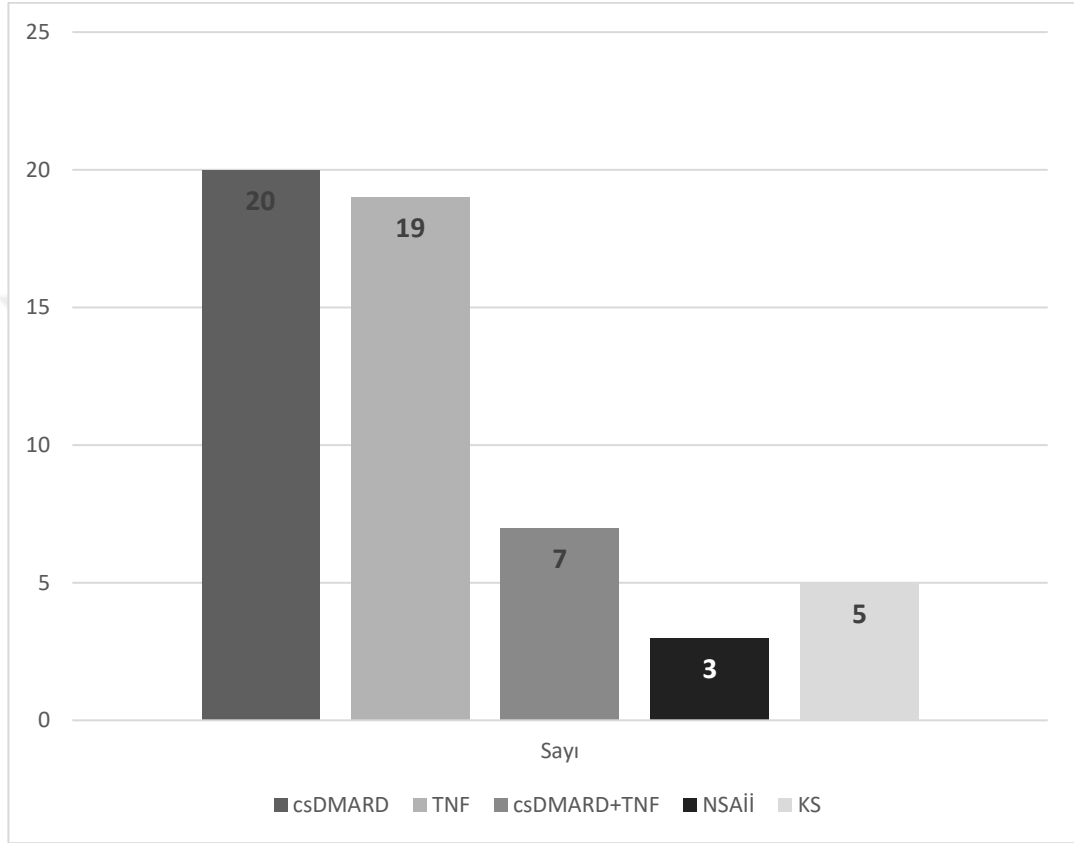
Tablo 3. Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellik		PsA (n=41)	Kontrol (n=41)	p
Yaş (yıl)	Ort $\pm$ ss	$39,4 \pm 10,9$	$36,0 \pm 11,5$	0,175*
Cinsiyet	n (%)			0,376**
	Erkek	17 (41,5)	21 (51,2)	
	Kadın	24 (58,5)	20 (48,8)	
VKİ (kg/m ²)	Ort $\pm$ ss	$26,5 \pm 5,0$	$25,6 \pm 4,0$	0,387*
Sigara (Paket/yıl)	Ort $\pm$ ss	105 ± 133	105 ± 175	0,537***
ESH (mm/h)	Median (IQR)	11 (15)	5 (5)	<0,001***
	Ort $\pm$ ss	$14,6 \pm 11,8$	$6,6 \pm 4,7$	
CRP (mg/L)	Median (IQR)	0,34 (0,64)	0,34 (0,1)	<0,001***
	Ort $\pm$ ss	$1,2 \pm 2,6$	$0,3 \pm 0,05$	
WBC (10 ³ /µL)	Ort $\pm$ ss	$8,5 \pm 2,6$	$7,6 \pm 1,5$	0,050*
Üre (mg/dL)	Median (IQR)	$28,5 \pm 11,0$	$28,8 \pm 8,9$	0,609***
	Ort $\pm$ ss	$28,5 \pm 11,0$	$28,8 \pm 8,9$	
Kreatinin (mg/dL)	Ort $\pm$ ss	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	0,624*
AST (U/L)	Median (IQR)	18 (8)	19 (8)	0,973***
	Ort $\pm$ ss	$21,2 \pm 12,7$	$19,2 \pm 9,6$	
ALT (U/L)	Median (IQR)	18 (17)	14,5 (9)	0,071***
	Ort $\pm$ ss	$23,8 \pm 18,7$	$18,6 \pm 14,0$	

*Bağımsız gruplarda t testi **Ki-kare testi***Mann Whitney U testi

Hastaların %46,7'sinde (n=14) sakroiliak MR incelemede aktif sakroileit izlenmişti. Hastaların %26,7'sinde (n=8) sakroileit unilateral, %20'sinde (n=6) bilateral sakroileit mevcuttu.

PsA için, hastaların %48,8'i (n=20) csDMARD, %46,3'ü (n=19) TNF, %17,1'i (n=7) csDMARD+TNF, %7,3'ü (n=3) NSAİİ, %12,2'si (n=5) KS kullanmaktaydı.



Şekil 3. PsA hastalarda tedavilerin dağılımı

Hastaların %9,1'ünde RF, %4,9'unda HLAB27, %24'ünde ANA, %7,4'ünde Anti-CCP pozitifliği. PsA hastalarının yaklaşık yarısında (%48,6) aktif psoriasis mevcuttu. PsA tipi hastaların %63,4'ünde spondiloartropati, %41,5'inde oligoartiküler, %26,8'inde poliartiküler, %7,3'ünde DIF tutulumluydu. PsA hastalarının median MSHS-TES skoru 2, median MSHS-TDS skoru 8, median MSHS-TS skoru 11 bulundu. Hastaların 14'ünde sakroileit mevcuttu. Median hastalık süresi 2,3 yıldır. PsA grubunda ortalama VAS skoru $4,5 \pm 2,5$ izlendi. Hastaların median DAS skoru 3,2, BASDAI skoru 3,4, PASI skoru 2,6, PAQ skoru 3 tespit edildi.

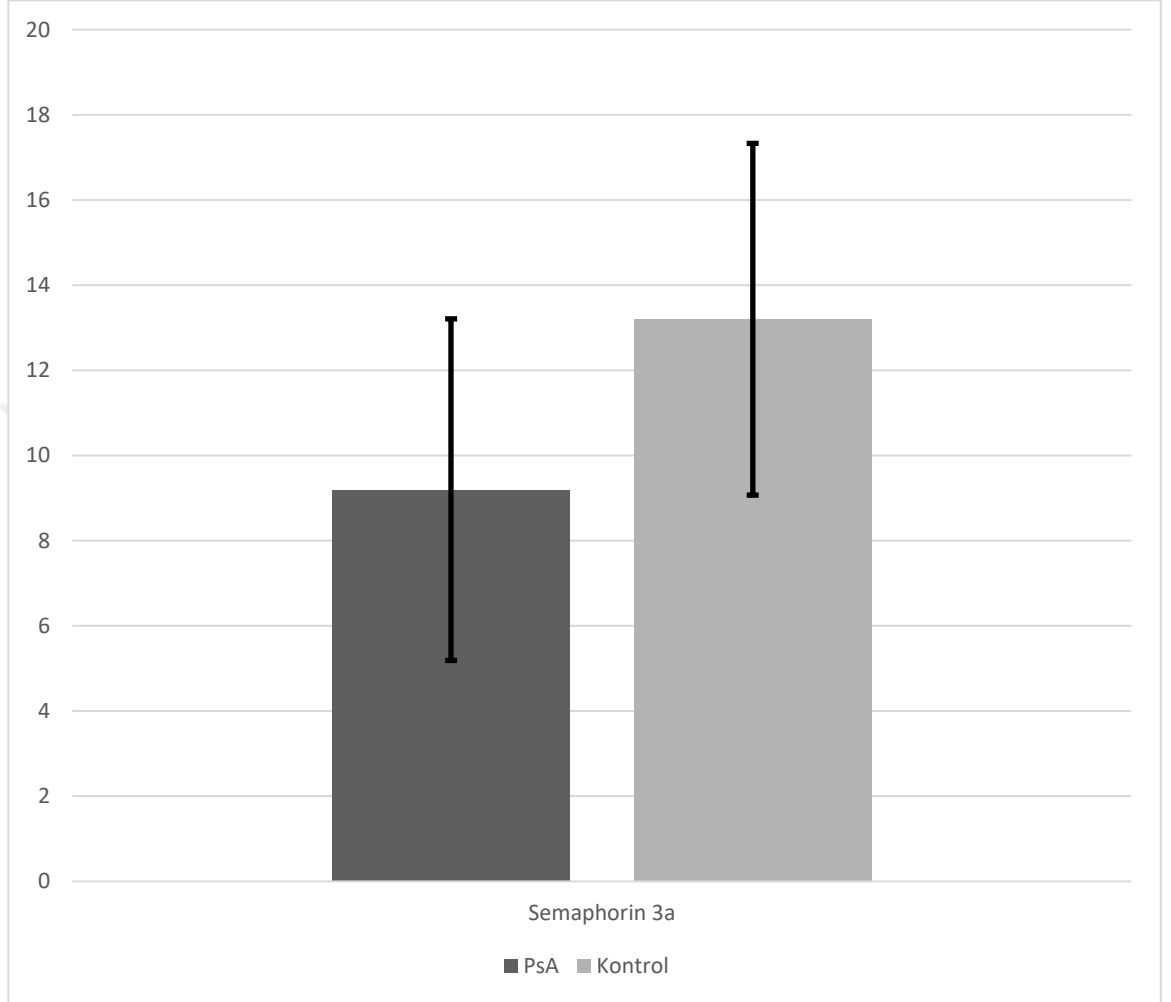
Tablo 4. PsA ile ilişkili özelliklerin dağılımı

Özellik	N		PsA (n=41)
RF (+)	33	n (%)	3 (9,1)
HLAB27 (+)	7	n (%)	2 (4,9)
ANA (+)	25	n (%)	6 (24,0)
Anti-CCP (+)	27	n (%)	2 (7,4)
Psoriasisiz (+)	37	n (%)	18 (48,6)
PsA tipi	41		
Spondiloartropati		n (%)	26 (63,4)
Oligoartiküler		n (%)	17 (41,5)
Poliartiküler		n (%)	11 (26,8)
DIF tutulumlu		n (%)	3 (7,3)
MSHS-TES	21	Median (IQR)	2 (4)
		Ort ± SS	3,1 ± 5,3
MSHS-TDS	21	Median (IQR)	8 (25)
		Ort ± SS	12,5 ± 14,6
MSHS-TS	21	Median (IQR)	11 (28)
		Ort ± SS	15,6 ± 18,9
Entezit	41	Median (IQR)	1 (4)
		Ort ± SS	2,2 ± 2,9
Sakroileit (+)	30	n (%)	14 (46,7)
Hastalık süresi (yıl)	29	Median (IQR)	4 (3,3)
		Ort ± SS	6,0 ± 6,6
VAS	41	Ort ± SS	4,5 ± 2,5
HAQ	41	Median (IQR)	0,30 (0,85)
		Ort ± SS	0,51 ± 0,56
DAS	28	Median (IQR)	3,2 (1,8)
		Ort ± SS	3,1 ± 1,3
BASDAI	27	Median (IQR)	3,4 (3,6)
		Ort ± SS	3,6 ± 2,4
PASI	24	Median (IQR)	2,6 (6,3)
		Ort ± SS	4,4 ± 4,5
PAQ	41	Median (IQR)	3,0 (3)
		Ort ± SS	2,9 ± 1,7

*MSHS; Modifiye Sharp Heijde Skoru, TES; total erozyon skoru, TDS; total daralma skoru, PAQ; Psoriatic Arthritis Questionnarre, PASI; Psoriasis Area Severity Index, DAS; Disease acitivtiy

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

PsA grubunda median Sema 3A düzeyi 9,2 ng/ml, kontrol grubunda 13,2 ng/ml'ydı. PsA grubunda Sema 3A düzeyi kontrol grubundan belirgin düzeyde düşüktü ($p=0,030$).



Şekil 4. PsA ve kontrol grubunda Sema 3A düzeylerinin dağılımı

PsA grubunda median HAQ skoru kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Ek olarak SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon ($p<0,001$), fiziksel rol güçlüğü ($p=0,001$), enerji/vitalite ($p=0,022$), ağrı ($p=0,024$), genel sağlık algısı ($p=0,002$), total skor ($p=0,005$) kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü.

Tablo 5. Gruplarda Sema 3A düzeyi ve Yaşam kalitesi açısından grupların karşılaştırılması

Özellik		PsA (n=41)	Kontrol (n=41)	p
Sema 3A (ng/ml)	Median (IQR)	9,2 (13,5)	13,2 (29,5)	0,030
	Ort ± SS	20,3±25,6	27,5±26,4	
HAQ (n=41)	Median (IQR)	0,30 (0,85)	0,00 (0,05)	<0,001
	Ort ± SS	0,51 ± 0,56	0,05 ± 0,10	
SF-36				
Fiziksel fonksiyon	Median (IQR)	50 (60)	90 (15)	<0,001
	Ort ± SS	51,8±30,9	89,6±12,0	
Fiziksel rol güçlüğü	Median (IQR)	0 (56,25)	100 (100)	0,001
	Ort ± SS	26,3±41,0	63,4±48,7	
Emosyonel rol güçlüğü	Median (IQR)	0 (100)	33,3 (100)	0,176
	Ort ± SS	37,2±46,0	48,7±44,7	
Enerji/vitalite	Median (IQR)	35 (35)	50 (40)	0,022
	Ort ± SS	38,1±26,6	50,0±23,6	
Ruhsal sağlık	Median (IQR)	64 (36)	52 (28,5)	0,515
	Ort ± SS	58,7±22,1	55,5±18,3	
Sosyal işlevsellik	Median (IQR)	50 (56,6)	62,5 (40)	0,468
	Ort ± SS	55,9±30,8	60,4±25,0	
Ağrı	Median (IQR)	45 (40,6)	60 (38,7)	0,024
	Ort ± SS	44,6±23,9	55,0±21,6	
Genel sağlık algısı	Median (IQR)	30 (41,2)	50 (45)	0,002
	Ort ± SS	35,9±23,2	53,7±24,6	
Total	Median (IQR)	274 (339)	560 (317)	0,005
	Ort ± SS	349±190	507±175	

**Mann Whitney U testi*

PsA hastalarında, Sema 3A düzeyi ile hastaların PAQ (p=0,401), HAQ (p=0,333), SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon (p=0,730), fiziksel rol güçlüğü (p=0,586), emosyonel

rol güçlüğü ($p=0,979$), enerji/vitalite ($p=0,199$), ruhsal sağlık ($p=0,217$), sosyal işlevsellik ($p=0,417$), ağrı ($p=0,678$), genel sağlık algısı ($p=0,868$) ve total skor ($p=0,763$) arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 6. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile sağlık değerlendirme ölçek skorları arasındaki korelasyon

Özellik		Sema 3A
PAQ	rho	0,135
	p	0,401
HAQ (n=41)	rho	0,155
	p	0,333
SF-36		
Fiziksel fonksiyon	rho	-0,058
	p	0,730
Fiziksel rol güçlüğü	rho	0,091
	p	0,586
Emosyonel rol güçlüğü	rho	-0,004
	p	0,979
Enerji/vitalite	rho	-0,210
	p	0,199
Ruhsal sağlık	rho	-0,202
	p	0,217
Sosyal işlevsellik	rho	-0,136
	p	0,417
Ağrı	rho	0,070
	p	0,678
Genel sağlık algısı	rho	-0,028
	p	0,868
Total	rho	-0,051
	p	0,763

*rho;Spearman korelasyon katsayısı

PsA hastalarında, Sema 3A düzeyi ile hastaların hassas eklem ($p=0,280$), şiş eklem sayısı ($p=0,109$), hastalık süresi ($p=0,201$), VAS ($p=0,857$), DAS28 ($p=0,535$), BASDAI ($p=0,705$) ve PASI ($p=0,916$) skorları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 7. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Özellik		Sema 3A
Hassas eklem	rho	0,173
	p	0,280
Şiş eklem	rho	0,254
	p	0,109
Hastalık süresi (yıl)	rho	0,245
	p	0,201
VAS	rho	-0,029
	p	0,857
DAS28	rho	-0,116
	p	0,535
BASDAI	rho	0,076
	p	0,705
PASI	rho	-0,024
	p	0,916

**rho;Spearman korelasyon katsayısı*

PsA hastalarında, Sema 3A düzeyi ile hastaların ESH ($p=0,798$), CRP ($p=0,797$), WBC ($p=0,552$), üre ($p=0,696$), kreatinin ($p=0,739$), AST ($p=0,239$) ve ALT ($p=0,564$) seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 8. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile bazı laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

Özellik		Sema 3A
ESH (mm/h)	rho	-0,042
	p	0,798
CRP (mg/L)	rho	-0,041
	p	0,797
WBC (10 ³ /µL)	r	0,096
	p	0,552
Üre (mg/dL)	rho	0,063
	p	0,696
Kreatinin (mg/dL)	r	0,054
	p	0,739
AST (U/L)	rho	-0,188
	p	0,239
ALT (U/L)	rho	-0,093
	p	0,564

**rho;Spearman korelasyon katsayısı*

PsA hastalarında, Semaforin 3A düzeyi ile hastaların MSHS-TES (p=0,373), MSHS-TDS (p=0,737) ve MSHS-TS (p=0,619) arasında korelasyon izlenmedi

Tablo 9. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ile MSHS arasındaki korelasyon

Özellik		Sema 3A
MSHS-TES	rho	0,205
	p	0,373
MSHS-TDS	rho	0,078
	p	0,737
MSHS-TS	rho	0,115
	p	0,619

**rho;Spearman korelasyon katsayısı*

PsA hastalarında Sema 3A düzeyi sakroiliyet (p=0,533) varlığından, sakroiliyet tipinden (p=0,693) etkilenmiyordu. MR’da sakroiliak eklemde ankiloza olan sadece 2 hasta olması

nedeniyle analizlere dahil edilemedi. Sakroileiti olan hastaların Sema 3A düzeyi kontrollerden anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,042$). Bununla birlikte, sakroileiti olmayan hastaların Sema 3A düzeyi ile kontrol grubunun Sema 3A düzeyi benzerdi ($p=0,217$). Ek olarak, aksiyel tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında Sema 3A düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,334$). Ancak, aksiyel tutulumu olan hastaların Sema 3A düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,029$).

Tablo 10. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ve MR bulguları arasındaki ilişki

Özellik	Sema 3A		p
Sakroileit	Med (IQR)	Ort $\pm$ SS	0,533
(+) (n=14)	7,9 (11,9)	14,7 $\pm$ 16,3	
(-) (n=27)	9,4 (33,1)	25,0 $\pm$ 32,5	
Sakroileit			0,042
(+) (n=14)	7,9 (11,9)	14,7 $\pm$ 16,3	
Kontrol (n=41)	13,2 (29,5)	27,5 $\pm$ 26,4	
Sakroileit			0,217
(-) (n=27)	9,4 (33,1)	25,0 $\pm$ 32,5	
Kontrol (n=41)	13,2 (29,5)	27,5 $\pm$ 26,4	
Aksiyel tutulum			0,334
(+) (n=28)	8,0 (13,9)	18,3 $\pm$ 22,7	
(-) (n=13)	9,7 (30,7)	24,4 $\pm$ 31,6	
Aksiyel tutulum			0,029
(+) (n=28)	8,0 (13,9)	18,3 $\pm$ 22,7	
Kontrol (n=41)	13,2 (29,5)	27,5 $\pm$ 26,4	
Sakroileit tipi			
Unilateral (n=8)	8,5 (29,3)	18,4 $\pm$ 20,5	0,693
Bilateral (n=6)	7,3 (13,2)	9,6 $\pm$ 7,0	
Sakroiliak eklemdede ankiloz			-
(+) (n=2)	9,3 (12,4)	9,3 $\pm$ 9,7	
(-) (n=39)	9,2 (13,9)	20,8 $\pm$ 26,1	

*Mann Whitney U testi

PsA hastalarında Sema 3A düzeyleri csDMARD kullanan ve kullanmayan hastalar arasında farklılık göstermiyordu. Sema 3A düzeyi anti-TNF kullananlarda kullanmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,019$). Ek olarak NSAİİ kullanan 3 hasta, kortikosteroid kullanan 5 hasta olması nedeniyle diğer tedaviler analizlere dahil edilemedi. Tedavi grupları sadece csDMARD, sadece TNF ve csDMARD+TNF kullananlar şeklinde ayrıldığında, csDMARD+TNF grubunda sadece 7 hasta olması nedeniyle istatistiksel analizi yapılamadı.

Tablo 11. PsA hastalarının aldıkları tedavi ve Sema 3A düzeylerinin karşılaştırılması

Özellik	Sema 3A		p
Tedavi	Med (IQR)	Ort ± SS	
csDMARD (+) (n=20)	9,6 (12,7)	21,2±28,3	0,473 *
csDMARD (-) (n=21)	8,7 (24,1)	19,4±23,5	
TNF (+) (n=19)	15,3 (34,4)	27,3±29,1	0,019*
TNF(-) (n=22)	7,3 (5,1)	14,2±21,0	
Sadece csDMARD (n=13)	8,3 (6,4)	16,1±23,5	-
Sadece TNF (n=12)	13,7 (46,4)	25,3±26,1	
csDMARD+TNF (n=7)	18,5 (25,8)	30,7±35,7	

*Mann Whitney U testi.

Aktif psoriasis olan hastaların Sema 3A düzeyi psoriasis aktif olmayan hastalarla benzer düzeydeydi ($p=0,715$). Benzer şekilde, aktif psoriasis olan hastaların Sema 3A düzeyi kontrol grubuyla benzerdi ($p=0,141$).

Tablo 12. Aktif psoriasis varlığı ve Sema 3A seviyeleri arasındaki korelasyon

Özellik	Sema 3A		p
	Med (IQR)	Ort ± SS	
Aktif psoriasis			0,715
(+) (n=24)	9,2 (36,4)	22,9±28,9	
(-) (n=17)	8,7 (15,0)	19,9±25,2	
Aktif psoriasis			0,141
(+) (n=24)	9,2 (36,4)	22,9±28,9	
Kontrol (n=41)	13,2 (29,5)	27,5±26,4	

*Mann Whitney U testi

PsA tiplerine göre analiz edildiğinde, spondiloartropati tipinde olanlarla olmayan hastalar arasında Sema 3A düzeylerinin benzer olduğu izlendi ($p=0,310$). Oligoartiküler tipte olanlarla olmayan hastalar arasında Sema 3A düzeylerinin benzer olduğu izlendi ($p=0,095$). Poliartiküler tipte olanlarla olmayan hastalar arasında Sema 3A düzeylerinin benzer olduğu görüldü ($p=0,724$).

Tablo 13. PsA tipleri arasında Sema 3A dağılımı ve analizi

PsA tipi		Sema 3A		p
		Med (IQR)	Ort $\pm$ SS	
Spondiloartropati	(+) (n=26)	8,0 (11,9)	17,4 $\pm$ 22,2	0,310
	(-) (n=15)	9,7 (49,8)	25,3 $\pm$ 31,0	
Oligoartiküler	(+) (n=17)	12,0 (37,0)	26,3 $\pm$ 28,5	0,095
	(-) (n=24)	7,6 (9,7)	16,0 $\pm$ 23,0	
Poliartiküler	(+) (n=11)	9,5 (15,2)	20,1 $\pm$ 24,6	0,724
	(-) (n=30)	8,8 (14,9)	20,4 $\pm$ 26,4	
DIF tutulumlu	(+) (n=3)	9,7	33,8 $\pm$ 44,1	-
	(-) (n=38)	9,0 (13,5)	19,2 $\pm$ 24,3	

**Mann Whitney U testi*

5. TARTIŞMA

Semaforinler merkezi sinir sistemi gelişiminde bir düzenleyici olarak tanımlanmasının ardından inflamasyon, anjiyojenez, apoptozis, fibrozis, kemik remodellingi ve hücre invazyonu gibi biyolojik süreçlerde de görevli olduğu gösterilmiştir (120; 121; 122; 123; 124; 125). Bu süreçlerin büyük bir kısmı kanser patolojisinde etkili olduğu için semaforinler sıklıkla farklı kanser tiplerinde değerlendirilmiştir. Ancak multiple skleroz, astım, Alzheimer, myokardit, aterosklerozis ve osteopetrozis gibi farklı hastalık süreçlerinde de semaforinlerin etkisi olduğu ifade edilmiştir (126; 127; 128; 129; 130; 131). İnflamasyonda etkili olduğu ifade edilen semaforinlerin, bu nedenle romatizmal hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sıklıkla romatoid artritte incelenen semaforin ailesinden özellikle semaforin 3 sınıfı çalışmalara konu olmuştur. Romatoid artrit hastalarının sinoviyal dokularında osteoartrit hastalarına ve kontrollere kıyasla semaphorin 3C seviyesinin artış gösterdiği bildirilmiştir (132). Ek olarak, RA hastalarında sağlıklı kontrollere ve osteoartrit hastalarına kıyasla semaforin 3A seviyesinin sinoviyal dokuda veya serumda azaldığı bildirilmiştir. Artrit modelinde Sema 3A ekspresyonunun indüklenmesiyle artrit şiddetinin azaldığı ifade edilmiştir (133; 134; 135; 136). Çalışmamızda bu nedenle inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilen, romatoid artrit gibi romatizmal hastalıkların patogeneziyle ilişkilendirilen Sema 3A düzeyinin psöriatik artrit hastalarında değerlendirilmesi, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması, Sema 3A düzeyleri ile hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda PsA hastalarında Sema 3A düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Anti-TNF tedavisi altındaki hastalarda ise anti-TNF kullanmayanlara kıyasla Sema 3A düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bildiğimiz kadarıyla Sema 3A düzeyi ilk defa PsA hastalarında değerlendirilmiştir. Bulgularımız PsA patogenezinde Sema 3A'nın etkili olabileceğine işaret etmekteydi. Ayrıca anti-TNF ajanların daha iyi hastalık kontrolü sağlaması Sema 3A düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek bulunmasında etkisi olmuş olabilir PsA hastalarında Sema 3A düzeyinin daha düşük bulunmasında semaforinlerin anti-inflamatuvar özelliklerinin etkili olduğunu düşünülebilir. Ancak Sema 3A'nın inflamasyon ve artrit ile ilişkili olabilecek birden fazla olası mekanizmalarından bahsedilmektedir.

Semaforinler inflamatuvar immün yanıtların regülasyonunda etkili olduğu çok sayıda çalışmada ifade edilmesine rağmen, immünite aracılı inflamasyonun baskılanmasında önemli

rolü olduğu için Sema 3A sınıfı inflamatuvar hastalıklarda ön plana çıkmaktadır (137). Sema 3A ekspresyonu ve reseptörü nöropilin-1, 2 ve pleksinlerin makrofajların ve regülatuar T hücrelerinin farklılaşmasında görevli olduğu, aynı zamanda regülatuar B hücrelerinde yüksek seviyede eksprese edildikleri bildirilmiştir (138). Sema 3A ekspresyonu başlıca CD19+CD25 hücrelerde izlenmektedir. Bu nedenle Sema 3A ekspresyonu olmadığında, B hücrelerinin regülatuar sinyallerini kaybettiği, toleranstan kaçtığı ve oto-reaktif ve oto-antikör üretici hale geldiği düşünülmektedir (139).

Artrit patogenezinde innervasyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Primer afferent sensoryal sinir lifleri daha çok proinflamatuvar yanıt gösterirken, sempatik sinir lifleri anti-inflamatuvar yanıt göstermektedir (140). Romatoid artritli sinoviyal dokularda sempatik sinir liflerinin azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle romatoid artritli hastalarda sinir büyümesi ve farklılaşmasında görevli olan Sema 3A düzeylerinin azalması sinir liflerindeki azalmadan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (141). PsA'nın farklı bir hastalık olmasına rağmen, benzer mekanizmalar PsA'da etkili olabilir.

Spondiloartropati patogenezinde Sema 3A'nın etkili olabileceğine yönelik kanıtlar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar ankilozan spondilit hastalarında yapılmıştır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Liao ve ark'ı (142) tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada ankilozan spondilit hastalarında Sema 3A düzeyleri kontrollerden daha yüksek izlenirken, Perrotta ve ark'ının (143) çalışmasında ankilozan hastaları ile kontrol grubunda benzer Sema 3A düzeyleri izlenmiştir. Liao ve ark'ı (142) tarafından yapılan çalışmada 46 ankilozan spondilit hastası ve 30 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Çalışmada hastalık aktivitesi "BASDAI", "BASFI (Bath Ankylosing spondylitis functional index)" ve "BAS-G (Bath Ankylosing spondylitis patient global assessment)" ile değerlendirilmiş, aksiyel tutulum, periferar artrit, hastalık süresi, Schöber testi, göğüs ekspaniyonu, ESH, CRP ve HLAB27 analizlere dahil edilmiştir. Çalışmada ankilozan spondilit hastalarında semaforin 3A düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Sema 3A düzeyi Schöber testiyle negatif yönde, üveit ile pozitif yönde korele bulunmasına rağmen, BASDAI, BASFI, BAS-G ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca Sema 3A düzeyinin 2ng/ml üzerinde olmasının yüksek hastalık aktivitesindeki hastalarda (BASDAI >4) belirleyici olduğu görülmüştür. Ankilozan hastalarında Sema 3A düzeyinin yüksek bulunmasında Sema 3A'nın entezitik yeni kemik oluşumunu arttırıcı osteoblastik aktivite göstermesi sorumlu tutulmuştur. Ancak çalışmada osteokalsin gibi diğer osteoblastik göstergeler değerlendirilmemiştir. Çalışmada aynı zamanda üç aylık TNF tedavisi sonrasında Sema 3A düzeylerinin değişim gösterdiği, Sema 3A düzeyinde görülen değişimin

BASDAI, BASFI ve BAS-G ile pozitif korelasyon gösterdiği, bu nedenle ankilozan spondilit hastalarında hastalık aktivite göstergesi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda anti-TNF kullanan hastalarda Sema 3A düzeylerinin daha yüksek olması bu bulgularla örtüşmekteydi.

Sema 3A düzeyi spondiloartropatili hastalarda Perrotta ve ark'ı (143) tarafından da değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada 40 ankilozan spondilit hastası ile cinsiyete ve yaşa göre eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Hastaların BASDAI, ASDAS-CRP (AS Disease Activity Score), BASMI (Bath AS Metrology Index), BASFI, VAS, CRP, ESH ve radyografik spinal hasarları (mSASSS[modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score]) değerlendirilmiştir. Anti-TNF tedavisi başlanmadan ve tedavinin dördüncü ayında Sema 3A düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada önceki çalışmadan farklı olarak hastalarla kontrol grubu arasında Sema 3A düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Ek olarak Sema 3A düzeyi ile mSASSS ile değerlendirilen radyografik hasar derecesinin korelasyon göstermediği görülmüştür. Evre IV sakroileti olan hastalarda, daha düşük evre sakroileti olanlara ve kontrol grubuna kıyasla Sema 3A düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ek olarak Sema 3A düzeyi ile ESH ve VAS değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken diğer hastalık aktivitesi parametreleri ile Sema 3A arasında korelasyon görülmemiştir. Anti-TNF tedavisi başladıktan 4 ay sonra Sema 3A düzeyinin başlangıç seviyelerinde farklı olmadığı izlenmiştir. Bu çalışmada evre IV sakroileit hastalarında Sema 3A düzeylerinin düşük bulunmasında Sema 3A'nın inflamatuvar süreçlerde etkili olması sorumlu tutulmuştur.

Sema 3A düzeyi romatizmal hastalıklar arasında başlıca romatoid artrit hastalarında değerlendirilmiştir. Çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar mevcuttu. Romatoid artrit hastalarında sıklıkla Sema 3A seviyesinin azaldığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen (134; 133), Sema 3A seviyesinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttu (139; 144).

Takawaga ve ark'ı (134) romatoid artrit ve osteoartrit hastalarının sinoviyal doku örnekleri histolojik olarak incelenmiştir. Çalışmada romatoid artrit hastalarında Sema 3A seviyelerinin osteoartrit hastalarından daha düşük olduğu izlenmiştir. Ayrıca DAS28 ile Sema 3A seviyesinin romatoid artrit hastalarında negatif yönde korelasyon gösterdiği görülmüştür. Catalano ve ark'ı (133) ise Sema 3A'nın patogeneizde etkili olduğunu düşünerek, oto-immün artrit tedavisinde semaforin 3A'nın kullanılabileceğini ifade etmiştir. Çalışmada oluşturdıkları artrit modelinde Sema 3A enjeksiyonu ile otoimmün artrit progresyonu ve inflamasyonun azaldığını bildirmiştir.

Vadasz ve ark'ı (139) sistemik lupus eritematozis (SLE) hastalarında Sema 3A düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışmada SLE, romatoid artrit hastaları ve kontrol grubu değerlendirilmiş, serum Sema 3A seviyeleri SLE hastalarında romatoid artrit ve kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Ayrıca SLE hastalık aktivitesiyle Sema 3A seviyeleri ters yönde korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir.

Oldukça yakın bir zamanda Wang ve ark'ı (144) ilk aşamada 80 SLE hastasını 80 sağlıklı kontrollere karşılaştırmıştır, çalışmada ayrıca hastalık kontrolü olarak 40 romatoid artrit ve 40 sjögren hastası analizlere dahil edilmiştir. Çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla SLE hastalarında Sema 3A düzeyi düşük, romatoid artrit ve sjögren hastalarında ise yüksek saptanmıştır. Ancak Sema 3A ile hastalık aktivitesi, hastalık süresi ve akut faz reaktanları ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgular Sema 3A'nın oto-immün hastalıkların patogenezinde rol oynadığına işaret etmekteydi.

Romatoid artrit hastalarında Sema 3A düzeyleri hastalık şiddeti ile korelasyon gösterirken çalışmamızda Sema 3A düzeylerinin psöriazis ve artrit şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilememiştir. Bu farklılıkta bazı nedenlerin etkili olduğu söylenebilir. Öncelikle çalışmamıza dahil edilen PsA hastalarının çoğunda hastalık şiddetinin yüksek olmadığı görüldü. Ancak daha önce farklı bir spondiloartropati tipinde yüksek hastalık aktivitesinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir (142). Diğer taraftan PsA hastalarında hastalık aktivitesi göstergelerinin her birinin kendi içinde sınırlı yarıları mevcuttur. ESH ve CRP gibi belirteçlerin spesifik olmayışı, altta yatan psöriazis gibi bir lezyonun hastalık aktivitesi göstergelerini etkilemesi, cilt lezyonlarının şiddetinin belirlenmesinde kullanılan PASI'nın sık tercih edilmesine rağmen hastalık şiddetini tam olarak yansıtmadığı, vücut yüzey alanı hesaplamalarında yanlışlıkların yapılabildiği, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yetersiz kalabildiği ifade edilmiştir (145). Bu nedenler Sema 3A ile PsA hastalık aktivitesinin ilişkili bulunamamasında etkisi olmuş olabilir. Ayrıca Sema 3A seviyelerini etkileyebilecek çok sayıda bilinmeyen faktör olması hastalık seviyesi ile sema 3A seviyeleri arasında olabilecek muhtemel bir ilişkiyi gizlemiş olabilir. Diğer taraftan anti-TNF kullanan hastalarda Sema 3A seviyelerinin daha yüksek bulunması, bu ajanların Sema 3A'nın T ve B hücre üzerindeki oto-immünite ve anti-inflamatuvar özellikleriyle benzer etki mekanizmalarına sahip olması ile açıklanabilir. Ancak anti-TNF ile tedavi öncesi ve sonrası Sema 3A düzeylerinin incelendiği çalışma dizaynında anti-TNF ile semaforin arasındaki ilişki daha kapsamlı gösterilebilir. Anti-TNF tedavilerin sıklıkla hastalık şiddeti daha ağır olan hastalarda veya diğer tedavilere dirençli hastalarda tercih edilmesine bulgularımız yorumlanırken dikkat edilmelidir (146).

PsA patogenezi, romatoid artrit'ten ziyade spondiloartropatlere benzemektedir. Oligoartiküler veya poliartriküler psöriatik artrit tiplerinin dahi sinoviyal histopatolojilerinin romatoid artrit'ten ziyade spondiloartropatlere benzediği daha önce gösterilmiştir (147). Ek olarak ankilozan spondilitte Sema 3A seviyesini yüksek bildiren veya kontrol grubuyla benzer olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttu (142; 143). Ancak spondiloartropati tiplerinin birbirinden farklı patogenetik mekanizmalara sahip olduğu söylenebilir. PsA hastalarını diğer spondiloartropatilerden ayıran en önemli özelliklerinden birisi ise psöriazis varlığıdır. Plak psöriazis olan yaklaşık 1000 hastanın romatologlar tarafından %30'unda PsA tespit edilmiştir (148). Bu nedenle PsA hastalarının önemli bir kısmında PsA tanısı öncesinde psöriazisin olduğu söylenebilir. Psöriazis patogenezinde PsA'da olduğu gibi inflamasyon ve oto-immünitinin etkili olduğu hakkında yeterli düzeyde kanıt bulunmaktadır (149). Oto-immünite ve inflamasyonla ilişkilendirilen Sema 3A düzeyinin bu nedenle PsA hastalarında psöriazis cilt lezyonlarından etkilenebileceğine dikkat edilmelidir. Çalışmamızda PsA hastalarında Sema 3A düzeyi ilk defa değerlendirilmesine rağmen, Sema 3A düzeyi daha önce psöriazis hastalarında incelenmiştir. Kou ve ark'ı (150) tarafından yapılan çalışmada psöriazis hastalarından ve sağlıklı ciltten alınan biyopsi örnekleri Sema 3A açısından incelenmiştir. Çalışmada psöriazis hastalarının epidermisinde Sema 3A ekspresyonunun daha az olduğu, ayrıca Sema 3A düzeyi ile kaşıntı yoğunluğu ve psöriazis şiddetinin ters yönde korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Bu nedenle PsA hastalarında Sema 3A düzeylerinin düşük bulunmasında psöriazis varlığının etkisi olmuş olabilir. Ancak çalışmamızda aktif psoriasis olan 18 hastanın Sema 3A düzeylerinin aktif psoriasis olmayan hastalardan ve kontrol grubundan farklı olmadığı izlenmiştir. Ek olarak cilt lezyonlarının şiddetini değerlendiren PASI ile Sema 3A düzeylerinin ilişkili olmadığı izlenmiştir. Hem psöriazis hem de PsA hastalarında Sema 3A düzeylerini değerlendiren, prospektif dizayndaki çalışmalarla bu soruna yanıt aranabilir.

Sema 3A düzeylerinin yanında çalışmamızda PsA ve kontrol grubunun beklendiği üzere akut faz reaktanları açısından farklılık olduğu görüldü. Ek olarak, PsA hastalarının günlük yaşam aktivitelerini yansıtan HAQ ve yaşam kalitesini gösteren SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji/vitalite, ağrı ve genel sağlık algısı skorlarının kontrol grubundan daha kötü olması PsA'nın hastalık yüküne işaret etmekteydi. Benzer şekilde, PsA'nın hastaların yaşam kalitesini etkilediği, emosyonel ve fiziksel limitasyonlara yol açtığı ve belirgin derecede ağrı ile karakterize olduğu daha önce çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (151; 152).

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamız dizaynı gereği neden-sonuç ilişkisinin gösterildiği, hasta takibinin olduğu bir çalışma dizaynında değildi. Bu nedenle PsA hastalarında Sema 3A düzeyinin az olmasının hastalığın bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu söylenememektedir. PsA tedavisinde kullanılan csDMARD veya anti-TNF ajanların Sema 3A düzeylerini etkilemiş olabilir. Bu nedenle tedavi öncesi ve sonrası yapılan Sema 3A ölçümleriyle tedavilerin Sema 3A üzerindeki etkisi daha kapsamlı değerlendirilebilir. Ek olarak, hastalık aktivitesiyle ilişkili olmamasına rağmen, PsA hastalarında daha düşük seviyede izlenen Sema 3A PsA patogenezinde farklı mekanizmalardan etkileniyor olabilir. Bu etkilenim, hastalık aktivitesini özellikle akut dönemde ifade eden göstergelerle Sema 3A'nın ilişkisiz olması PsA ile Sema 3A ilişkisinin daha çok kronik dönemde olduğuna işaret edebilir. Ancak bu sonuçların doğrulanması için spondiloartropatilerde progresif dizaynda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. PsA hastalarında Sema 3A düzeyi değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerden daha düşük seviyede izlenmiştir.
2. Bulgularımız daha önce ankilozan spondilit gibi spondiloartropatilerle ilişkili olduğu ifade edilen Sema 3A'nın PsA patogenezinde de etkili olabileceğine işaret etmekteydi.
3. Daha önce romatoid artrit veya ankilozan spondilit gibi hastalıklarda hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunan Sema 3A'nın çalışmamızda cilt lezyonları veya hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığı görüldü.
4. Anti-TNF tedavisi altındaki hastalarda Sema 3A düzeylerinin yüksek bulunması anti-TNF tedavilerin hastalık aktivitesini daha iyi baskıladığı ve semaforinlerin dolaylı olarak hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğuna işaret edebilir.
5. ESH ve CRP gibi hastalık aktivite göstergelerinin akut-subakut dönemi daha çok yansıtması ve bu göstergelerin Sema 3A ile ilişkili bulunmaması ve PsA hastalarında düşük, anti-TNF kullananlarda yüksek bulunması nedeniyle Sema 3A'nın daha çok kronik dönemdeki hastalık aktivitesini yansıttığı söylenebilir.
6. Hastalık aktivitesiyle ilişkili olmayıp, PsA hastalarında Sema 3A'nın daha düşük bulunması hastaların kontrollerden ayrımında kullanılabileceğine işaret etmekteydi.
7. Hastaların önemli bir kısmında yine inflamasyonla karakterize psöriazisin olması ve PsA'ya ait daha farklı faktörlerin Sema 3A düzeylerini etkilediği düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wright V & Moll JMH (eds). Psoriatic arthritis. In Seronegative polyarthritis. 1976; 169-223. Amsterdam: North Holland Publishing Company.
2. Luo Y, Raible D, Raper JA. Collapsin: a protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. *Cell*. 1993;75(2):217-27.
3. Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A, Takayanagi H. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature*. 2012;485(7396):69-74.
4. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*. 1998;92(6):735-45.
5. Miao HQ, Soker S, Feiner L, Alonso JL, Raper JA, Klagsbrun M. Neuropilin-1 mediates collapsin-1/semaphorin III inhibition of endothelial cell motility: functional competition of collapsin-1 and vascular endothelial growth factor-165. *J Cell Biol*. 1999;146(1):233-42.
6. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikła J, Walecka I, Walecki J. Psoriatic arthritis. *Pol J Radiol*. 2013;78(1):7–17.
7. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(2):245-61.
8. Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1956;15:348–56.
9. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. A nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum*. 1964;7:93-7.
10. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-41.
11. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:32-5.
12. Adebajo A. Psoriatic Arthritis and Psoriasis Pathology and Clinical Aspects. Springer International Publishing AG. Cham [u.a.: Springer, 2016, ut: 11,11,19].

13. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop.* 2014;5(4):537–543.
14. Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, Madhavan R. Psoriatic arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:1065-8.
15. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol.* 2005;32(10):1918-22.
16. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study [published correction appears in *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):574]. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233–239.
17. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(4):915-23.
18. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):214.
19. Gladman D, Rosen CF, Chandran V. *Psoriatic Arthritis.* Oxford Rheumatology Library. New York, NY: Oxford University Press, 2014, syf 13-17.
20. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012;71(1):50-5.
21. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134-44.
22. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet.* 2010;42(11):996–999.
23. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1098-107.

24. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R569-80.
25. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkmans BA, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1551-7.
26. van Kuijk AW, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis, and effects of therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(4):353–359.
27. Hochberg, Marc C., ed. *Rheumatology*. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc, 2019.
28. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van Den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2001;3(3):168–177.
29. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in Psoriatic Arthritis: Molecular Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5312813.
30. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii26–ii29.
31. Gao W, Sweeney C, Walsh C, et al. Notch signalling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1080–1088.
32. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii26–ii29.
33. Paine A, Ritchlin C. Altered Bone Remodeling in Psoriatic Disease: New Insights and Future Directions. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):559–574.
34. Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology. *Cell Res*. 2011;21(2):223–244.
35. O’Rielly DD, Rahman P. Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(12):718-32.

36. 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(6):821–831.
37. Peng H, Wright V, Usas A, et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *J Clin Invest.* 2002;110(6):751–759.
38. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
39. Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008;35(3):472-6.
40. Gladman D, Rosen CF, Chandran V. Psoriatic Arthritis. Oxford Rheumatology Library. New York, NY: Oxford University Press, 2014, syf 17-27.
41. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44(2):141-8.
42. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. The prevalence of sacroilitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol.* 1999;28(4):196-201.
43. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):809-15.
44. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, Gibney R, FitzGerald O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1746-51.
45. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1460-8.
46. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2482-91.
47. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop.* 2015;9(1):19–27.

48. Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, Madhavan R. Psoriatic arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:1065-8.
49. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(3):291-6.
50. Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, Gonzalez C, De Dios JR, Unanue F, et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(4):264-70.
51. Payet J, Goulvestre C, Biale L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2395-402.
52. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Scarpa R, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:54-6.
53. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(6):463-5.
54. Weckbach S, Schewe S, Michaely HJ, Steffinger D, Reiser MF, Glaser C. Whole-body MR imaging in psoriatic arthritis: additional value for therapeutic decision making. *Eur J Radiol*. 2011;77(1):149-55.
55. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1893-901.
56. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
57. Behrens F, Koehm M, Thaçi D, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are linked to erosive disease in an observational study of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1791–1795.
58. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R113.

59. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
60. Gladman D, Rosen CF, Chandran V. *Psoriatic Arthritis*. Oxford Rheumatology Library. New York, NY: Oxford University Press, 2014, syf 69-77.
61. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1368–1377.
62. Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol*. 2008;35(3):472-6.
63. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, 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(6):1939-50.
64. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolf J, Sipek-Dolnicar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):464-70.
65. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):348-55.
66. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264-72.
67. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, 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(10):3279-89.
68. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):476-88.
69. Mease P. Infliximab (Remicade) in the treatment of psoriatic arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(4):389–400.

70. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment. Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2698-707.
71. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1227-36.
72. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, 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(4):976-86.
73. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48–55.
74. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):939-48.
75. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1984-8.
76. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):844-54.
77. Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J Immunol.* 2010;185(9):5453-62.
78. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic

arthritis (FUTURE 2): . a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.

79. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329-39.

80. Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(2):45–53.

81. Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *J Dermatol*. 2016;43(8):869–880.

82. Neufeld G, Kessler O. The semaphorins: versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):632-45.

83. Alto LT, Terman JR. Semaphorins and their Signaling Mechanisms. *Methods Mol Biol*. 2017;1493:1–25.

84. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins. Semaphorin Nomenclature Committee. *Cell*. 1999;97(5):551-2.

85. Kolodkin AL, Levengood DV, Rowe EG, Tai YT, Giger RJ, Ginty DD. Neuropilin is a semaphorin III receptor. *Cell*. 1997;90(4):753-62.

86. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*. 1998;92(6):735-45.

87. Chen H, Chedotal A, He Z, Goodman CS, Tessier-Lavigne M. Neuropilin-2, a novel member of the neuropilin family, is a high affinity receptor for the semaphorins Sema E and Sema IV but not Sema III. *Neuron*. 1997;19(3):547-59.

88. Takahashi T, Fournier A, Nakamura F, Wang LH, Murakami Y, Kalb RG, et al. Plexin-neuropilin-1 complexes form functional semaphorin-3A receptors. *Cell*. 1999;99(1):59-69.

89. Tamagnone L, Comoglio PM. To move or not to move? Semaphorin signalling in cell migration. *EMBO Rep*. 2004;5(4):356-61.

90. Serini G, Valdembri D, Zanivan S, Morterra G, Burkhardt C, Caccavari F, et al. Class 3 semaphorins control vascular morphogenesis by inhibiting integrin function. *Nature*. 2003;424(6947):391-7.
91. Castellani V, Falk J, Rougon G. Semaphorin3A-induced receptor endocytosis during axon guidance responses is mediated by L1 CAM. *Mol Cell Neurosci*. 2004;26(1):89-100.
92. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):579-91.
93. Teng Y, Yin Z, Li J, Li K, Li X, Zhang Y. Adenovirus-mediated delivery of Sema3A alleviates rheumatoid arthritis in a serum-transfer induced mouse model. *Oncotarget*. 2017;8(39):66270–66280.
94. Catalano A, Caprari P, Moretti S, Faronato M, Tamagnone L, Procopio A. Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function. *Blood*. 2006;107(8):3321-9.
95. Ji JD, Park-Min KH, Ivashkiv LB. Expression and function of semaphorin 3A and its receptors in human monocyte-derived macrophages. *Hum Immunol*. 2009;70(4):211–217.
96. Catalano A. The neuroimmune semaphorin-3A reduces inflammation and progression of experimental autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2010;185(10):6373-83.
97. Ochs HD, Oukka M, Torgerson TR. TH17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):977-83; quiz 84-5.
98. Tordjman R, Lepelletier Y, Lemarchandel V, Cambot M, Gaulard P, Hermine O, et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response. *Nat Immunol*. 2002;3(5):477-82.
99. Garcia F, Lepelletier Y, Smaniotto S, Hadj-Slimane R, Dardenne M, Hermine O, et al. Inhibitory effect of semaphorin-3A, a known axon guidance molecule, in the human thymocyte migration induced by CXCL12. *J Leukoc Biol*. 2012;91(1):7-13.
100. van der Heijde D . How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*2000;27:261–3.
101. van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(suppl 2):ii61-ii4.

102. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
103. Feldman SR: A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 27–29.
104. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
105. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
106. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994; 21:2286–2291.
107. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2160-4.
108. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int*. 2005;25(4):280-4.
109. Peloso PM, Behl M, Hull P, Reeder B. The psoriasis and arthritis questionnaire (PAQ) in detection of arthritis in patients with arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(Suppl 9):S64.
110. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR, et al. Inflammation joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol*. 2002;29:2577-82.
111. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49(11):916–920.
112. Acosta Felquer ML, Ferreyra Garrott L, Marin J, Catay E, Scolnik M, Scaglioni V, et al. Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1323-30.

113. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:137–45.
114. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:20.
115. Orbai AM, Ogdie A. Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(2):265–283.
116. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant, A. Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care & Research,* 2004; 51(1), 14-19.
117. Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med.Care.*, 30(6), 473-483 .
118. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. “Kısa Form-36’nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği”, *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999.
119. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnders M, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Annals of the rheumatic diseases.* 2010;69(7):1367-9.
120. Mizui M., Kumanogoh A., Kikutani H. Immune semaphorins: Novel features of neural guidance molecules. *J. Clin. Immunol.* 2009;29.
121. Worzfeld T., Offermanns S. Semaphorins and plexins as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13:603–621.
122. Hu S., Zhu L. Semaphorins and their receptors: From axonal guidance to atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2018;9:1236.
123. Tamagnone L. Emerging Role of Semaphorins as Major Regulatory Signals and Potential Therapeutic Targets in Cancer. *Cancer Cell.* 2012;22:145–152.
124. Neufeld G., Kessler O. The semaphorins: Versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 2008;8:632–645.
125. Roth L., Koncina E., Satkauskas S., Crémel G., Aunis D., Bagnard D. The many faces of semaphorins: From development to pathology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66:649–666.

126. Takamatsu H., Kumanogoh A. Diverse roles for semaphorin S plexin signaling in the immune system. *Trends Immunol.* 2012;33:127–135.
127. Kumanogoh A., Kikutani H. Immunological functions of the neuropilins and plexins as receptors for semaphorins. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:802–814.
128. Gaur P., Bielenberg D.R., Samuel S., Bose D., Zhou Y., Gray M.J., Dallas N.A., Fan F., Xia L., Lu J., et al. Role of class 3 semaphorins and their receptors in tumor growth and angiogenesis. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:6763–6770.
129. Mishra R., Kumar D., Tomar D., Chakraborty G., Kumar S., Kundu G.C. The potential of class 3 semaphorins as both targets and therapeutics in cancer. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2015;19:427–442.
130. Ji J.D., Ivashkiv L.B. Roles of semaphorins in the immune and hematopoietic system. *Rheumatol. Int.* 2009;29:727–734.
131. Goshima Y., Sasaki Y., Yamashita N., Nakamura F. Class 3 semaphorins as a therapeutic target. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2012;16:933–944.
132. Miller L.E., Weidler C., Falk W., Angele P., Schaumburger J., Schölmerich J., Straub R.H. Increased Prevalence of Semaphorin 3C, a Repellent of Sympathetic Nerve Fibers, in the Synovial Tissue of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1156–1163.
133. Catalano A. The neuroimmune semaphorin-3A reduces inflammation and progression of experimental autoimmune arthritis. *J. Immunol.* 2010;185:6373–6383.
134. Takagawa S., Nakamura F., Kumagai K., Nagashima Y., Goshima Y., Saito T. Decreased semaphorin3A expression correlates with disease activity and histological features of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013;14:40.
135. Teng Y., Yin Z., Li J., Li K., Li X., Zhang Y. Adenovirus-mediated delivery of Sema3A alleviates rheumatoid arthritis in a serum-transfer induced mouse model. *Oncotarget.* 2017;8:66270–66280.
136. Garcia S. Role of Semaphorins in Immunopathologies and Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):374.
137. Vadasz Z, Toubi E. Semaphorins: their dual role in regulating immune-mediated diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014; 47:17–25.

138. Vadasz Z, Haj T, Toubi E. The role of B regulatory cells and semaphorin3A in atopic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 163:245–51.
139. Vadasz Z, Haj T, Halasz K, Rosner I, Slobodin G, Attias D, et al. Semaphorin 3A is a marker for disease activity and a potential immunoregulator in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14(3):R146.
140. Miller LE, Weidler C, Falk W, Angele P, Schaumburger J, Schlmerich J, Straub RH. Increased prevalence of semaphorin 3C, a repellent of sympathetic nerve fibers, in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1156.
141. Weidler C, Holzer C, Harbuz M, Hofbauer R, Angele P, Scholmerich J, Straub RH. Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):13–20.
142. Liao HT, Lin YF, Chou CT, Tsai CY. Semaphorin 3A in Ankylosing Spondylitis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):151-7.
143. Perrotta FM, Ceccarelli F, Barbati C, Colasanti T, Montepaone M, Alessandri C, et al. Assessment of semaphorin 3A and its role in bone remodelling in a group of ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(2):313-6.
144. Wang P, Mao YM, Liu LN, Zhao CN, Li XM, Pan HF. Decreased Expression of Semaphorin 3A and Semaphorin 7A Levels and Its Association with Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest*. 2019:1-12.
145. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
146. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(4):194–203.
147. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R569-80.
148. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729–735.

149. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
150. Kou K, Nakamura F, Aihara M, Chen H, Seto K, Komori-Yamaguchi J, et al. Decreased expression of semaphorin3A, a neurite-collapsing factor, is associated with itch in psoriatic skin. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:521–8.
151. 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(2):151-8.
152. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman DD. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology.* 2011;51(3):571-6.