

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PSÖRİATİK ARTRİTTE
KARDİOVASKÜLER MORBİDİTE
İLE İNFLAMASYON
ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Aslıgül DÜNYA ERDAL

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Fatoş ÖNEN

İZMİR, 2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PSÖRİATİK ARTRİTTE
KARDİYOVASKÜLER MORBİDİTE
İLE İNFLAMASYON
ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Aslıgül DÜNYA ERDAL

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Fatoş ÖNEN

İZMİR, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince engin bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, uzmanlık tezimin planlanması, geliştirilmesi, çalışma verilerimin değerlendirilmesi konusunda destek ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Fatoş ÖNEN'e,

Mesleksenel gelişimimde katkısı büyük tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve tezimin uygulama aşamasında destek, sabır ve emekleri için Prof.Dr.Mustafa Oktay TARHAN'a ,

Tez çalışmasında yardımlarından dolayı Uzm.Dr.Pınar ÇETİN'e ve Uzm.Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK'e;

Uzmanlık eğitimim süresinde her anımda yanımda olan dostlarım Dr.Rukiye ARIKAN, Dr.Aybüke OLGUN, Dr.Tuğba BAŞOĞLU TÜYLÜ, Dr.Özge DOKUZLAR'a, diğer tüm hekim arkadaşlarım ve sağlık çalışanlarına,

Yaşam boyu her koşulda desteklerini hep hissettiğim aileme, hayatıma neşe ve ışık katan kardeşim ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr.Aslıgül DÜNYA ERDAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. PSÖRİATİK ARTRİT	6
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.1.2. ETİYOPATOGENEZ	6
2.1.2.1. GENETİK FAKTÖRLER	7
2.1.2.2. İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER	8
2.1.2.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	10
2.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER	11
2.1.3.1. EKLEM TUTULUM ÖZELLİKLERİ	11
2.1.3.2. DİĞER BULGULAR	13
2.1.4. LABORATUVAR BULGULARI	14
2.1.5. RADYOLOJİK BULGULAR	14
2.1.6. TANI VE AYIRICI TANI	15
2.1.7. TEDAVİ	16
2.2. İNKRETİNLER	19
2.3. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	20
2.4. FETUİN-A	21
3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM	22
3.1. ARAŞTIRMA GRUBU	22
3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE ÖLÇÜMLER	22
3.3. ANKETLER VE ÖLÇEKLER	23
3.4. ÖRNEK TOPLANMASI	25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4. BULGULAR	26

	<u>Sayfa</u>
5. TARTIŞMA	34
6. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

ACR: American College of Rheumatology

AKA: Ana Karotid Arter

ANA: Anti Nükleer Antikor

anti-CCP: Siklik sitrülünize peptit antikor

AS: Ankilozan Spondilit

ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

CASPAR: Psöriyatik Artrit Klasifikasyonu

CD: Cluster of Differentiation

CPDAI: Composit Psoriatic Disease Activity Index

CRP: C reaktif Protein

DAS: Hastalık Aktivite Skoru

DİF: Distal İnterfalangeal

DLQoL: Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği

DM: Diabetes Mellitus

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DNA: Deoksiribonukleik asit

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDA: Food and Drug Administration

GİS: Gastrointestinal Sistem

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptit

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı CRP

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KVRF: Kardiyovasküler Risk Faktörü

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MHC: Major Doku Uyuşum Kompleksi

MKF: Metakarpofalangeal

MTF: Metatarsofalangeal

MTX: Metotreksat

NK: Doğal Öldürücü

NSAİİ: Steroid Olmayan Antiinflatuvar İlaç

OA: Osteoartrit

PASI: Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi

PİF: Proksimal İnterfalangeal

PsA: Psöriatik Artrit

PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

RA: Romatoid Artrit

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB Ligand

RF: Romatoid Faktör

SAPHO: Sinovitis, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteitis Sendromu

SpA: Spondilartropati

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TPA: Total Plak Alanı

USG: Ultrasonografi

VAS: Visuel Analog Skala

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1 Psöriatik Artrit (PsA)'da eklem tutulum şekilleri

Tablo-2 Psöriatik Artrit (PsA)'da sınıflandırma kriterleri

Tablo-3 Hasta ve kontrollerin demografik ve klinik verilerinin karşılaştırması

Tablo-4 Hasta ve kontrollerin laboratuvar verilerinin karşılaştırması

Tablo-5 Psöriatik artrit hastalarının aktivite ve yaşam kalitesi ölçekleri

Tablo-6 Hasta ve kontrollerin Karotis İntima Media Kalınlıkları (KIMK)'nın
karşılaştırılması

Tablo-7 Yaş açısından fark taşımayan hasta ve kontrol gruplarında yaş ve KIMK

Tablo-8 Aksiyal predominant PsA, periferik predominant PsA ve kontrol gruplarının
ortalama KIMK değeri

Tablo-9 Hasta ve kontrollerin demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile Ortalama
karotis intima media kalınlıkların korelasyonu

Tablo-10 Psöriatik Artrit (PsA) hastalarında hastalık aktivite, yaşam kalitesi
ölçekleri ve hastalık süresi ile KIMK'ın korelasyonu

Tablo-11 Hastaların aldıkları tedaviler ile ortalama KIMK değeri

SEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1. Glukagon Benzeri Peptit (GLP)-1'in etkileri

Şekil-2. Sağ Ana Koroner Arter (AKA) orta segmentinin Doppler USG B-mode ile görüntüsü

ÖZET

PSÖRİATİK ARTRİTTE KARDİYOVASKÜLER MORBİDİTE İLE İNFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.Aslıgül DÜNYA ERDAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

AMAÇ: Psöriatik artrit (PsA), eklem destrüksiyonu ve hem lokal hem de sistemik kemik kaybı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis ve PsA'da kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet ve metabolik sendrom sıklığının arttığı bilinmektedir. Bilinen KVH riski taşımayan PsA'lı hastalarda, aterosklerozun erken göstergeleri olan, endotel fonksiyonunda bozulma ve karotis intima-media kalınlığında (KIMK) artışlar gösterilmiştir. KVH'lara yatkınlıktaki artışın psoriasis ve PsA'da ortaya çıkan inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İncretin hormonlarından biri olan glukagon benzeri peptit (GLP)-1'in glukoz metabolizması üzerindeki etkileri dışında, anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özelliklerinin de olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki bir glikopeptit olan fetuin-A'nın son yıllarda çok farklı normal ve ateroskleroz ve inflamatuvar süreçler gibi birçok patolojik süreçte rolü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada prediyabeti ve diyabeti olmayan PsA hastalarında, aterosklerozu erken saptamada değerli bir yöntem olarak kabul edilen KIMK ve Doppler Ultrasonografi'de aterosklerotik plak varlığı, Total Plak Alanı (TPA) ölçümleri ile serum GLP-1 düzeyleri, fetuin-A, inflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivite ölçekleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı araştırılacaktır.

YÖNTEM: CASPAR kriterlerine göre sınıflandırılmış diyabeti olmayan 53 PsA tanılı hasta ve yaş, cinsiyet, VKİ yönünden uyumlu 30 sağlıklı kontrol grubu alınarak sağ ve sol Ana Karotid Arter (AKA)'e ait KIMK ve TPA ölçümleri Doppler Ultrasonografi (USG) B-mode kullanılarak yapıldı. Araştırma grubunda ölçülmüş olan bazal GLP-1, fetuin-A, yüksek duyarlıklı C reaktif Protein (hs-CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), açlık glukozu, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) kolesterol değerleri çalışmamızda kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların verileri bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS v15.0 paket programına yüklendi.

BULGULAR: Çalışmaya 53 PsA tanılı hasta, 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ($p<0.001$), ESH ($p<0.001$), LDL ($p=0.024$) bel çevresi ($p=0.015$), hipertansiyon (HT) varlığı ($p=0.013$), sigara kullanımı ($p=0.016$) ve KIMK ($p=0.004$) anlamlı olarak yüksekti. KIMK düzeyi ile yaş, LDL, ESH ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. Diğer demografik, klinik, laboratuvar veriler, hastalık aktivite-yaşam kalitesi ölçekleri, tedavide kullanılan ajan ve TPA ile KIMK arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

SONUÇ: Subklinik aterosklerozun belirteci olarak kabul edilen KIMK, hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. KIMK'ın inflamasyon göstergeleri ve aterosklerotik risk faktörleri ile korelasyonu saptanmışken hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi indeksleri ve tedavi türleri ile anlamlı ilişki ve korelasyon elde edilmedi.

ANAHTAR KELİMELEER: Psöriatik Artrit, Glukagon Benzeri Peptit-1,fetuin-A, Karotis İntima Media Kalınlığı, Subklinik Ateroskleroz

SUMMARY:

RELATIONSHIP BETWEEN KARDIOVASCULAR MORBIDITY AND INFLAMATION IN PSORIATIC ARTHRITIS

Dr. Asligul DUNYA ERDAL

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HOSPITAL INTERNAL MEDICINE CLINIC

OBJECTIVE: Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that is characterised with joint destruction and both local and systemic bone loss. Cardiovascular disease (CVD), diabetes mellitus (DM) and metabolic syndrome's rate is increased at psoriasis and PsA. In patients with PsA, without risk factors for CVD, is endothelial dysfunction and increased carotid intima media thickness (cIMT) shown as early indicators for atherosclerosis. The predisposition to CVD is associated with inflammation in psoriasis and PsA. Glucagon like peptide (GLP)-1, an incretin hormone, except its effects of glucose metabolism, has anti-inflammatory and anti-atherogenic features. It's determined in recent years, that fetuin-A, a circulating glycopeptide, has many physiological and pathological role, like atherosclerosis and inflammatory process. In this study we aimed to investigate the potential relation between cIMT, total plaque area (TPA), serum GLP-1 levels, inflammatory markers and disease activity indices in PsA patients, without DM.

METHODS: We included 53 nondiabetic PsA patients who fulfilled the CASPAR criteria for PsA and 30 age, sex and Body Mass Index (BMI) matched healthy controls in this study. Disease activity was assessed in the patients by using "Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)" (which assessed five domains of disease: peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, axial involvement and skin findings). cIMT and TPA of right and left Common Carotid Arteria (CCA) are measured with Doppler USG B-Mode. After minimum 8 hours hunger measured GLP-1, fetuin-A, hsCRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) values have been used. Parameters of all cases are loaded in Windows compatible SPSS v 15.0 package program at PC.

RESULTS: 53 PsA, 30 healthy controls is included in this study. Compared to healthy controls in patients age ($p<0.001$), ESR ($p<0.001$), LDL ($p=0.024$) waist circumference ($p=0.015$), hypertension (HT) ($p=0.013$), smoking ($p=0.016$) and cIMT ($p=0.014$) was high expressively. cIMT measurements had meaningful correlation with age, LDL, ESR and disease duration. The other demographic, clinic, laboratory, disease activity/life quality indices and treatment agents didn't have any correlation with TPA and cIMT.

DISCUSSION: cIMT, an indicator of subclinical atherosclerosis, is found meaningful higher in patients. There was correlation with inflammatory markers and risk factors of atherosclerosis. But there was any correlation with disease activity, life quality indices and treatment agents.

KEY WORDS: Psoriatic arthritis, Glucagon Like Peptide-1, Fetuin-A, Carotis Intima Media Thickness, Subclinical Atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriatik artrit (PsA), eklem destrüksiyonu ve hem lokal hem de sistemik kemik kaybı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹. PsA, romatoid faktörün (RF) negatif olması ve karakteristik radyografik bulguların varlığı ile romatoid artrit (RA) ayırt edilebilir^{2,3}.

Psoriasis ve PsA'da kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet ve metabolik sendrom sıklığının arttığı bilinmektedir^{2,3}. Bilinen KVH riski taşımayan PsA'lı hastalarda, aterosklerozun erken göstergeleri olan, endotel fonksiyonunda bozulma ve KIMK' da artışlar gösterilmiştir. KVH'lara yatkınlıktaki artışın psoriasis ve PsA' da ortaya çıkan inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^{4,5}.

İnkretin hormonlardan biri olan Glukagon Benzeri Peptit (GLP)-1'in glukoz metabolizması üzerindeki etkileri dışında, anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özelliklerinin de olduğu bilinmektedir⁶. Diyabeti olan psoriasisli hastalarda kan şekerinin regülasyonu amacıyla kullanılan GLP-1 analoğu ilaçların henüz plazma glukoz düzeylerinde düzelme olmadan, psoriasisste düzelmeye neden olduğu gözlenmiş ve bu etki GLP-1'in anti-inflamatuvar etkileriyle açıklanmaya çalışılmıştır.

Fetuin-A dolaşımda bulunan bir glikoproteindir. İlk defa 1944 yılında izole edilmiş olup son yıllarda inflamatuvar süreçler ve ateroskleroz üzerine olan etkileri nedeni ile araştırmaları ağırlık kazanmıştır. İn vivo ve in vitro etkileri ile fetuin-A multifonksiyonel bir moleküldür. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizması, insülin rezistansı, proteaz aktivitesinin kontrolü, keratinosit migrasyonu gibi çok farklı alanlarda normal ve patolojik süreçlerde farklı rolleri olduğu görülmüştür⁷.

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite PsA hastalarında artmıştır. KIMK ve Total Plak Alanı (TPA) kardiyovasküler hastalık ölçütü olabilir. Bunlar inflamatuvar artrit dışında genel popülasyon için de koroner olaylar, inme ve kardiyovasküler ölümü de içine alan kardiyovasküler riskler için prognostik belirteçler olarak kullanılabilir. Birçok çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında psoriasis ve PsA' da KIMK' ın artmış olduğu gösterilmiştir⁸.

Bu çalışmada prediyabeti ve diyabeti olmayan PsA hastalarında, aterosklerozu erken saptamada değerli bir yöntem olarak kabul edilen KIMK ölçümleri ile serum GLP-1 ve fetuin-A düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivite ölçekleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİYATİK ARTRİT

PsA, spondiloartrit (SpA) grubunda yer alan, periferik eklemler, entezis bölgeleri ve omurgayı etkileyen kronik inflamatuvar bir artritir. Toplumdaki görülme sıklığı %0,02-0,1 arasında değişip, her iki cinsten de eşit sıklıkta rastlanır. Hastalığın başlama yaşı 30-50'dir. Psöriyazis tanılı hastaların %5-30'unda PsA gelişmektedir⁹. Psöriyazis ile eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından dikkate alınmış, "Psoriasis arthritique" terimi ise ilk kez 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888'de Bourdillon, psöriyazis ve artrit birlikteliğinde distal interfalangeal (DİF) eklemlerinin karakteristik tutulumunu vurgulamıştır. Fakat uzunca bir süre pek çok yazar psöriyazis ve RA'nın rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünmüş, PsA'nın ayrı bir antite olduğunu kabul etmemiştir^{10,11}.

1948'de serumda romatoid faktörün (RF) saptanması, RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması ve RA tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA kavramı üzerinde yeniden durulmaya başlanmıştır.

1959 yılında Wright, DİF eklem tutulumu, sakroileit ve artrit mutilans gibi PsA'nın özelliklerine dikkat çekerek PsA teriminin kullanımını önermiştir. 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği Wright'ın katkılarını temel alarak PsA'yı diğer romatizmal hastalıklardan ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır. Daha sonraları ise Moll ve Wright seronegatif spondiloartropatiler kavramı üzerinde durmuş ve PsA'nın bu grup hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır¹².

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Psöriazis, beyaz ırkta prevalansı %1-2 olan yaygın bir hastalıktır. Toplumda artrit prevalansı %2-3 iken, psöriazisli olguların %6-42'sinde (ortalama %5-8) PsA gelişebilir¹³. Bu kadar geniş bir aralığın olması ise hastalığın heterojenitesi, vakaların tanımlanmasındaki güçlük ve genetik farklılıklar ile açıklanmaktadır¹⁴. Şiddetli deri tutulumlu vakalarda özellikle püstüler psöriaziste bu oran %30-40'a kadar yükselmektedir. 20. yüzyılın sonlarından bu yana PsA görülme sıklığı kadın ve erkeklerde artış göstermektedir^{15,16}. İnsidansla gerçek bir değişiklik veya hekimlerde hastalıkla ilgili yükselen bir farkındalık insidansın artışı ile ilişkili olabilir¹⁷. PsA genellikle (%70) psöriazisten sonra ortaya çıkar. Ancak eş zamanlı olarak saptanması (%10-15) veya artropatinin psöriazise ait cilt bulgularından önce

başlaması da mümkündür (%15-20) ¹⁸. Komplike olmayan psöriyazis genellikle 2. ve 3. dekatta başlarken, PsA ortalama 1 veya 2 dekat sonra ortaya çıkar. PsA her yaşta görülebilse de sıklıkla 30-50'li yaşlarda karşımıza çıkar. PsA'da E/K oranı farklı çalışmalarda büyük değişiklikler gösterse de ortalama olarak 1/1 kabul edilir. Bu oran hastalığın farklı paternlerinde değişiklik göstermektedir. Örneğin simetrik poliartrit gösteren grupta kadın, spinal tutulum gösteren grupta erkek baskınlığı söz konusudur¹⁹.

2.1.2. ETİYOPATOGENEZ

Psöriazis ve PsA'nın oluşum mekanizmalarının ortak olduğuna ve immün aracılıklı hastalık olduklarına kesin gözüyle bakılmaktadır. PsA bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen etiyojisi hala netlik kazanmamıştır. Hastalığın oluşumunda kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi boyunca herhangi bir zamanda travma, enfeksiyon, ilaç, stres gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.1.2.1. Genetik faktörler

Pek çok çalışmada PsA ve psöriyaziste ailesel bir eğilimin olduğu belirlenmiştir. PsA'li hastaların birinci derecede akrabalarında psöriazis, PsA'nın kendisi ve diğer SpA formları riski artmıştır. Psöriyatik artritin genetik olarak kalıtıldığını gösteren kanıtlardan biri de monozygotik ve dizigotik ikizlerde birlikte görülme sıklığında artış olmasıdır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda PsA oranı dizigot ikizlerde %12-20 iken, monozygot ikizlerde ise %35-70'e kadar yükseldiği saptanmıştır^{20,21}. Genetik geçişin tek bir gen ile açıklanması mümkün değildir. En güçlü genetik etki, major doku uyuşum kompleksinde (MHC) yer alan belirli loküslerden kaynaklanmaktadır. PsA popülasyon çalışmalarında İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B13, B17, B27, B38, B39, DR4 ve DR7 görülme sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir²². PsA'da HLA-B7 ve B27, artrit ile komplike olmayan psöriaziste ise B17, Cw6, DR7 daha sık saptanmıştır. PsA'da klinik olarak HLA-B27 spinal hastalıkla, DR4 periferik artrit ile ilişkili bulunmuştur. Psöriyazis için en güçlü eğilim loküsü kromozom 6p'deki PSORS1 loküsüdür. MHC bölgesindeki diğer genler ve non HLA geni ile PsA ilişkisi de ortaya konmuştur^{23,24}.

2.1.2.2. İmmünolojik faktörler

Psöriyatik plaklarda, epidermal hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve papiller dermal damar anomalileri gözlenmektedir. PsA'lı olgularda gözlenen, inflamasyonlu sinovyal dokuya ait temel patolojik özellikler, eklemi saran tabakada hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve belirgin vaskülarite artışıdır. İnflamatuvar hücre infiltratları, enteseal tutulum bölgelerinde, özellikle komşu kemik iliğinde gözlenmektedir²⁵.

Sitokinler

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-23 (IL-23) gibi bazı sitokinlerin polimorfizmleri, psöriyazisli hastalarda sağlıklı kişilere nazaran daha sık görülmektedir²⁶. Bu polimorfizmlerden en önemlisi ve üzerinde en sık çalışma yapılanı TNF- α gen polimorfizmidir. Hastalığın erken evresindeki en önemli sitokin olup, myeloid dentritik hücreleri uyarak psöriyaziste anahtar rol oynayan IL-12 ve IL-23 üretimini sağlar. IL-12, p40 ve IL-23 gen polimorfizmleri psöriyazis yatkınlığını artırabilmektedir²⁷. Psöriyatik deride VEGF ekspresyonu artarken, deri döküntüleri fazla olan hastaların serumlarında da VEGF düzeyi artmış olarak bulunmuştur. VEGF' nin psöriyazisteki rolü tam olarak bilinmemektedir²⁸.

Ayrıca MHC class 1 ilişkili gen A ve IL-12, IL-23, p40 ve IL-23 reseptörü ile ilişkili polimorfizmler tanımlanmıştır. Ek olarak bazı immünglobulin genlerinin PsA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PsA hastalarının İmmünglobulin A (IgA) ve IgM seviyeleri sıklıkla yüksek saptanırken, IgG seviyesi normal veya düşük saptanmaktadır²⁹. Hem psöriyazis hem de PsA, immün aracılı hastalıklardır. PsA'nın karakteristik patolojik özelliği sinoviyal hücre hiperplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülarite artışıdır. Psöriyatik artrit olan kişilerde nükleer antijenlere, sitokeratin, epidermal keratin ve ısı şok proteinlerine karşı otoantikorların varlığı bildirilmiştir. Bu da hastalığın humoral bağışıklık bileşeni olduğunu belirten bulgulardan biridir.

Psöriyatik artrit, deri ve eklem lezyonlarındaki inflamasyon, sinoviyal hücre hiperplazisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi RA'daki histopatolojik değişikliklere benzerlik gösterir. Ancak, sinoviyal hiperplazi ve makrofaj infiltrasyonu RA'ya göre daha az iken, sinoviyumda vaskülarite artışı psöriyatik artritte daha belirgindir³⁰.

Psöriatik artritte T hücreler, monosit ve makrofajlar arasında oldukça karmaşık bir etkileşim söz konusudur. Mevcut sitokin profili de bunun önemli bir göstergesidir. Tip 1 yardımcı T-hücre sitokinleri (örneğin, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-10) PsA'da RA'ya göre daha baskındır. Patojenitede özellikle Cluster of Differentiation (CD)8 (+) T hücrelerin rolü büyüktür³¹. Psöriyatik cilt ve sinovyumda hakim sitokinler monosit ve T hücre kökenli IL-1b, IL-2, IL-10, IL-6, IFN γ ve TNF α 'dır³². Bu sitokinler sinoviyal ve epidermal fibroblastların proliferasyon ve aktivasyonunu indükleyebilmektedir. TNF- α , temel proinflamatuvar sitokindir ve kemik rezorbsiyonunun uyarılması, kemik yapımının ve proteoglikan sentezinin baskılanması gibi çeşitli biyolojik olaylara aracılık ederek eklem hasarı gelişiminde önemli rol oynar. TNF- α ve VEGF gibi anjiyojenik faktörler vasküler proliferasyona yol açabilirler³³.

Sellüler immünopatoloji

Doğal Öldürücü (NK) T hücrelerin aktive olması psöriazisi tetikleyebilir. NK hücre aktivitesinin sinoviyumda periferik kandan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine psöriyatik plaklardaki NK hücrelerinin IL-18 ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır³⁴.

Eroziv PsA'lı hastaların periferik kanında sağlıklı kontrollere göre osteoklast öncülleri artmış bulunmuştur. PsA'lı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin periferik kan kültürü yapıldığında hastalarda TNF- α ve Nükleer Faktör (NF)- kappa B reseptör aktivatör ligand (RANKL) düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir³⁵. PsA'lı hastada inflame sinoviyum ve subkondral kemik doku, artmış RANKL ve TNF α uyarısına maruz kalmaktadır. Bu uyarılar osteoklastogeneze yol açarak kemik erozyonlarını oluşturmaktadır³⁶. Monositler de PsA patogeneğinde rol oynayabilir. Dinlenme fazında olan monositlerde; β 2 integrin (CD11) kontrollere göre anlamlı olarak baskılanmış bulunmuştur. Ancak aktive olan monositlerde ise kontrollere göre adezyon moleküllerinin daha fazla aktive olduğu gösterilmiştir. PSA'lı hastalarda transendotelyal monosit göçünde ve adezyonda bozulma saptanmıştır. Bu da CD11b/CD18 dimer ekspresyonunun azalması ile açıklanmaktadır³⁷. Ek olarak, PSA'lı hastalarda sinoviyumda monosit-makrofaj ürünü olan metalloproteinazların artmış olduğu saptanmıştır³⁸.

2.1.2.3. Çevresel faktörler

Fiziksel ve kimyasal travmalar, ultraviyole, yanık, cerrahi girişimler gibi dış etkenler genetik olarak yatkın bireylerde psöriyazis gelişimini tetikleyebilir , mevcut hastalığı kötüleştirebilir ya da hastalığın nüksüne neden olabilir³⁹. Psöriazis tanılı hastalarda travma sonucu sağlam deride lezyonların ortaya çıkması 'Köbner fenomeni' olarak tanımlanmıştır. Bunun için gerekli süre 10-20 gün arasındadır ve HLA Cw6 pozitif kişilerde daha sık karşılaşıldığı gösterilmiştir^{40,41}. Psöriaziste kabul gören bu ilişki PsA'da gösterilememiştir.

Psöriyazis hastalığı ve psöriyatik artrit oluşumunda ve alevlenme sürecinde birçok mikroorganizmanın rol aldığı bilinmektedir. A grubu (Streptococcus pyogenes) streptokokların guttat psöriyazisini tetiklediği bilinmektedir. Grup C ve G streptokok türleri de, psöriyazis hastalarının tonsillerinden izole edilmiştir. Tonsillektomiden sonra psöriyazis remisyonu görülmesi de streptokokal enfeksiyonların hastalığı tetiklediğini gösteren, bir başka kanıttır⁴². Streptokok enfeksiyonları yanında psöriyatik deride Stafilococcus aureus (S. aureus) kolonizasyonları da izlenmiştir. Normal deride %5-30 arasında olan S. aureus kolonizasyonu, psöriyatik deride %60 oranında görülmüştür⁴³. HLA-Cw6 alleli taşıyan psöriyazisli hastalarda enfeksiyonlar akut tetikleyicilerdir⁴⁴. Streptokokkal süper antijenlerin T hücre ekspresyonunu indüklediği böylece T hücrelerinin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofajlar, langerhans hücreleri, keratinositleri tetikleyerek immun sistemi aktive eder⁴⁵.

Viral ajanlar da hastalığı süperantijen ve immun sistem aktivasyonu yoluyla tetikleyebilir veya alevlendirebilir. İnsan immün yetmezlik tip 1 virüsü (HIV-1), Hepatit C virüsü, Parvovirus B19 ile ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur^{46,47}. HIV pozitif hastalarda psöriyazis sıklığının artmadığı ancak hastalığın daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir⁴⁸.

Kutanöz candida albicans enfeksiyonu da psöriyazis lezyonlarında alevlenmeye neden olabilir. Psöriyazisli hastalarda saçlı deri lezyonları oral antifungal ilaçlarla (ketokonazol gibi) tedavi edildiğinde belirgin düzelmeler görülmüştür⁴⁹.

2.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

PsA, spondiloartrit grubunda yer alan, periferik eklemler, entezis bölgeleri ve omurgayı etkileyen kronik inflamatuvar bir artritir⁹. Hastalık periferik eklemlerin yanında aksiyal omurgayı da tutabilmektedir. Eklem tutulum şekilleri izole monoartritiden ciddi erozyonla giden mutilan artrite kadar oldukça geniş yelpazededir⁵⁰. PsA'da görülen eklem tutulum şekilleri Tablo- 1.'de gösterilmiştir.

Tablo- 1. Psöriyatik artritte eklem tutulum şekilleri

Eklem tutulum şekilleri	Sıklığı (%)
Asimetrik oligoartrit veya monoartrit	70
Distal interfalangeal eklem tutulumu	25-60
Spondiloartropati (aksiyal tutulum)	30-40 (sakroiliak) , 40 (spondilit)
Simetrik poliartrit	25
Artritis mutilans	<10

2.1.3.1. Eklem Tutulum Şekilleri

- **Asimetrik oligoartrit veya monoartrit** : Psöriaziste en tipik eklem tutulum şeklidir. PsA başlangıcında yaklaşık %90 oranında bu tip tutulum görülmektedir⁵¹. Diz gibi büyük eklemlerinden yanında distal interfalangeal (DİF), proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsfalangeal (MTF) eklemleri asimetrik olarak tutar. Daktilite yol açabilir¹⁹. Bu patern ağırlıklı olarak erkek cinsiyette görülür⁵².
- **DİF tutulumu** : PsA da DİF eklemlerin tutulumu bu hastalığın ayırtedici özelliğidir. Bu tutulum tipi PsA'lı hastalarda diğer inflamatuvar artritlere göre daha sıktır¹⁹. Simetrik veya asimetrik olabilir, bir veya daha fazla DİF eklemi tutulabilir, diğer eklem tutulum şekilleriyle birlikte olabilir. DİF eklem tutulumunun PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile de ilişkisi bilinmektedir⁵². Birçok çalışmada simetrik DİF eklem tutulumunun %56 oranında PsA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵³.
- **Simetrik poliartrit** : PsA için ilk yıllarda asimetrik tutulum tanımlansa da RA benzeri simetrik tutulum da olabilmektedir. Simetrik tutulum daha çok el ve ayak parmaklarında olmaktadır. Kadın hakimiyeti daha fazla görülmektedir¹⁹. RA ile karışabilmekle beraber DİF eklemlerin daha sık tutulumu, DİF ve proksimal interfalangial eklemlerde kemik ankilozuna eğilimin daha fazla

olduğu gözlenmektedir. Poliartiküler form, PsA başlangıcında %3 oranındadır ve daha çok uzun hastalık süresine sahip hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda eklem destrüksiyonu da yaygındır⁵⁴.

- **Artritis mutilans** : Subluksasyonla giden, ciddi hasar görmüş eklemlere ve teleskopik parmaklara yol açan bozukluğun olduğu destrüktif eroziv artritin son dönemi olarak tanımlanır. Artritis mutilans, uzun süren hastalık ve kadın hakimiyeti ile ilişkilidir⁵⁵.
- **Spondiloartropati** : PsA'da spondiloartrit çok baskın olarak görülmemektedir. Daha dikkatli incelenirse hastalarda %20-40 civarında aksiyel tutulum görülebilir; bu oran uzun süreli izlemde %51'e kadar çıkabilmektedir⁵⁴. Psöriatik artrit her iki cinste aynı oranda görülmesine karşın psöriatik spondilartropati erkeklerde ve yaşlı hastalarda sık görülme eğilimindedir (E/K:6/1). Sakroiliyak tutulum simetrik veya asimetrik olabilmektedir. Bilateral tutulumun HLA-B27 ile güçlü bir ilişkisi vardır⁵⁶. Bu hastalarda spinal tutulumda takipte ortaya çıkabilmektedir. Spinal tutulumda servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Spinal tutulum iki şekilde olabilir. Biri ankilozan spondilit (AS) benzeri ankilozla giden, diğeri ise eroziv/inflamatuvar tiptedir.

Psöriatik Artrit Klasifikasyonu (CASPAR) grubunun 2006 yılında yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama geliştirilmiştir. PsA için bu kriterlerin spesifikliğı ve sensitivitesi oldukça yüksek bulunmuştur. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriyazis varlığı zorunlu değildir⁵. Tablo- 2' de CASPAR kriterleri verilmiştir.

Tablo- 2. Psöriatik artrit sınıflandırma kriterleri

Puan	Kategori	Açıklama
2	Halen psöriazis varlığı	
1	Kişinin kendisi ya da ailesinde psöriazis öyküsü	Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında öykü bulunmalıdır
1	Tırnak değişikliğı	Onikoliz, pitting veya hiperkeratoz
1	Romatoid faktör negatifliğı	ELİSA veya nefolometrik
1	Daktilit varlığı veya öyküsü	Parmağın tamamında şişme
1	Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik oluşumu **	Osteofit formasyonu dışlanmalıdır

*Bu kriterlere göre PsA sınıflandırması için inflamatuvar artrit yanında yukarıdaki tablodan alınan puan ≥ 3 olmalıdır ** Romatolog tarafından saptanmalıdır

2.1.3.2. Diğer Bulgular

- **Daktilit** : Daktilit veya sosis parmak seronegatif SpA (SNSpA)'ların genel bulgusudur. El veya ayakta tek parmağın tamamen şişliği şeklinde ortaya çıkmaktadır. Daktilit, PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık %30-40 oranında ortaya çıkabilmektedir. Genelde bir veya iki parmak etkilenirken ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla olmaktadır. DİF eklemlerin tutulumu ile daktilit arasında bir ilişki vardır. Daktilit görülen parmakta erozyon daha fazla oluşur⁵⁴.
- **Entezit** : Tendonun kemiğe tutunduğu yerlerdeki inflamatuvar lezyonlar, SpA'ların ayırıcı bir klinik özelliğidir ve gerçekten tüm SpA'larda bu inflamatuvar lezyonun anahtar patogenik proçes olduğu varsayılmaktadır⁵⁴. . Entesopati, daha çok aşil tendonu ve plantar fasyada, sıklıkla hastalığın oligoartiküler formunda ve genellikle simetrik olarak gözlenir¹⁹.
- **Tırnak Tutulumu** : Yalnızca psöriazis olması halinde tırnak değişiklikleri %40 dolayındayken, PsA gelişen hastalarda %70-90 oranlarında görülmektedir²⁵. Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme, hiperkeratoz görülebilmektedir. En yaygın bulgular el parmağı tırnaklarında çukurlaşmalar (nail pitting), ayak tırnaklarında subungual hiperkeratozudur. Pitting normal bireylerde de bulunabilir ancak bunlar daha yüzeysel ve düzensizdir¹⁹. Tırnak değişikliği artritiden 1-2 yıl önce ortaya çıkabilmektedir. DİF eklem artritisi ile tırnak değişikliği arasında yakın ilişki (%80-100) bulunmaktadır⁵³.
- **Cilt değişikliği** : PsA'lı hastaların çoğunda (%85) psöriazis vulgaris bulunmaktadır. Cilt lezyonunun ciddiyeti ile PsA şiddeti arasında ilişki yoktur. Bununla beraber %30-40 hastada psöriyatik lezyonların arttığı dönemde PsA'da alevlenmeler olabilmektedir¹⁹.
- **Sinovitis, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteitis Sendromu(SAPHO)** : Nadir görülmekle beraber PsA ile ilişkili bir durumdur. Spesifik dermatolojik tutulum (püstülozis, akneiform deri raşı), sakroiliak eklemler ve anterior göğüs duvarı sinoviti, spondilodiskit, entezopati, aseptik osteomyelit ve/veya hiperostoz ile ilişkilidir⁵⁷.
- **Diğer Tutulumlar** : PsA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde inflamatuvar göz hastalığı mevcuttur. En yaygın problem konjunktivitir (%20). Hastalarda

%7 oranında üveit gelişir. Üveit, spondilit ve sakroileitli hastalarda daha sık görülür. AS ve enteropatik artrit tersine PsA'da bilateral, posterior, sinsi ve kronik üveit daha sık görülür ve bayanlarda daha sıktır⁵⁷.

2.1.4. LABORATUVAR BULGULARI

RF ve siklik sitrülünize peptit antikor (anti-CCP) negatifliği dışında PsA tanısında yardım edecek spesifik bir test yoktur. RF %10 dan az pozitifdir, anti-CCP pozitifliği ise %5-10 civarındadır. Bu pozitiflik daha çok poliartriküler tipte ve kadınlardadır. . Antinükleer antikor (ANA) pozitiflik oranı ise %10-14 arasında seyretmektedir ve bu oran çalışmalarda kontrol grupları ile benzer bulunmuştur. Genel olarak kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanları özellikle simetrik poliartritle seyreden PsA'da hastalığın klinik aktivitesine paralellik gösterecek şekilde artmıştır. Özellikle ESH hastalık aktivitesini belirlemede en önemli rehberdir. Sadece spondilit ile seyreden vakalarda ise akut faz reaktanları ve hastalık aktivitesi arasında ilişki zayıftır⁵⁷. HLAB-27 ve diğer indikatif antijenler şüpheli tanılı vakalarda kısmen yararlı olabilir.

2.1.5. RADYOLOJİK BULGULAR

PsA için juksta-artiküler yeni kemik oluşumu, peri-artiküler osteopeninin olmayışı ve rölatif olarak korunmuş eklem aralığı karakteristik radyolojik özelliklerdir⁵⁷. Diğer SpA'lardan farklı olarak daha sık küçük eklem tutulumu vardır. Sık görülen DIF tutulumu RA'dan ayırmada önemlidir. Radyolojik bulgular RA'da sinovit ile olurken PsA'da hem sinovit hem de entezit ile meydana gelmektedir. PsA için tipik kabul edilen “ kalem hokka ” (pencil in cup: distal falanksın genişlemesi , proksimal falanksın incilmesi) entezit sonucu ortaya çıkmaktadır. Periatiküler osteopeni PsA'da genellikle olmamaktadır. PsA'da spinal tutulum hastaların %40 kadarında görülmektedir¹⁸. Sakroiliyak tutulum, asimetrik veya simetrik şekilde olabilmektedir. AS' den farklı olarak asimetrik tutulum daha fazla görülmektedir, spinal tutulumda zigoapofizyal ve lomber vertebra etkilenme daha azdır. PsA'da asimetrik ve atlamalı vertebra tutulumu ile servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Omurgada görülen paravertebral ossifikasyon ya da ‘tıknaç’ sindesmofitler AS'deki marjinal sindesmofitten farklı olarak görülmektedir¹⁹.

2.1.6. TANI VE AYIRICI TANI

Deri ve tırnak hastalığının klinik bulguları olmayan hastalarda, PsA'nın diğer artropatilerden ayrımı zordur⁵⁴. Cilt bulgusu olmadan artrit saptanan hastalarda; DİF eklem tutulumu olması, sosis parmak, asimetrik eklem tutulumu, aksiyal tutulum ile enfeksiyon öyküsü olmadan periferik küçük eklem tutulumu olması ve tırnak değişiklikleri PsA'yı düşündürür¹⁸.

Reiter Sendromu ile birçok ortak bulgusu vardır. Her iki hastalıkta da asimetrik oligoartrit, entezit, sosis parmak ve bel-sırt ağrısı olabilir. Reiter Sendromu'nun genitoüriner ve gastrointestinal enfeksiyonlar ile ilişkisi ve psöriazisin cilt bulguları ayırıcıda yardım eder. Ayrıca HLA-B27 pozitifliği Reiter Sendromu'nda daha sık görülür¹⁸.

PsA; RF negatifliği, asimetrik eklem ve DİF tutulumu, sakroiliak eklemi ve omurgayı tutması (RA'da geç dönemde servikal omurga tutulumu olabilir), deri ve tırnak değişikliği, entezit ve daktilit varlığı gibi özellikleri RA'dan ayrımında önemlidir.

Primer Osteoartrit (OA), PsA'daki DİF eklem tutulumuna yüzeysel benzerlik gösterir. Böyle durumlarda Heberden ve Bouchard nodülü mevcudiyeti ve 1.Karpometakarpal eklem tutulumu OA teşhisinin sağlanmasına yardım eder¹⁹.

Hiperürisemi sıklığı göz önünde bulundurulursa kristal artropatilerinin de dışlanması gerekmektedir⁵⁴. PsA 1.MTF eklemi tuttuğunda gut hastalığı ile karışabilir. Gut hastalığı daha akut gelişir ve lokal hassasiyet daha belirgindir. Gut hastalığı genellikle günler içinde yatıştır¹⁸. Ayrıca akut gut artriti tedavi edilmezse bile 1-2 hafta içerisinde tamamen gerileyecektir. PsA'nın eklem travmasının takiben gelişebileceği ve alevlenebileceği bilinmektedir. Bu nedenle travmatik artritin kalıcı olması hastanın erken bir PsA vakası olduğunu gösterebilir¹⁹.

2.1.7. TEDAVİ

i. Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ)

NSAİ, PsA tedavisinde birinci basamak tedavi için kullanılmalıdır. NSAİ'lerin PsA'da etkinliğine ilişkin bildirilmiş klinik deneyim az olduğundan kullanımları RA ve OA çalışmaları ile desteklenmektedir⁵⁸.

ii. Glukokortikoidler

Sistemik kortikosteroidler genellikle, tedavi kesildiğinde deri hastalığının yeniden eski düzeye gelme ihtimalinden dolayı önerilmez. Ancak çok sayıdaki eklemde artrit olan hastalarda, inflamasyonun kontrolü için glukokortikoid tedavi gerekebilir. Birlikte DMARD kullanımı, glukokortikoid kesildikten sonra deri bulgularının alevlenme riskini azaltır. Oligoartiküler veya bir iki eklemde persistan artrit olan poliartriküler olgularda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir⁵⁹.

iii. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARDs)

Hastanın artritine NSAİD ile yanıt alınamadığında ya da eroziv hastalık için risk faktörü taşıyan hastalarda erken dönemde gündeme gelir. Agresif hastalıkta, eklem deformitesi veya radyolojik olarak eroziv hastalık göstergelerinin varlığında mutlaka DMARD'lar tedaviye eklenmelidir. İkinci basamak tedavide hastada psöriyazisin varlığı, cilt tutulumunun oranı göz önünde bulundurularak, eklem ve cilt lezyonları için uygun bir tedavi planlanmalıdır. DMARD'lar içerisinde metotreksat ve leflunomid en sık kullanılan ajanlarken siklosporin ve sulfasalazin daha az etkili gözükme⁵⁹.

Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir. En sık tercih edilen ajandır. Cilt ve artrit bulguları üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir, haftada bir kullanılması önemli bir avantaj oluşturur. 7,5-25 mg/hafta tek doz ya da aynı gün içerisinde bölünerek verilebilir. Hastalara folik asit desteği verilmelidir. Uygun doz ile yanıt 4-6 hafta içerisinde başlar. 15 mg üzerindeki dozlarda GİS emilimi etkilenebileceğinden parenteral uygulama önerilmektedir. 25 mg metotreksat tedavisine 6-8 hafta yanıt vermeyen hastalarda farklı seçenekleri değerlendirmek gereklidir. Diğer taraftan metotreksata yanıt veren hastada metotreksatın kesilmesi ile cilt ve eklem bulgularında alevlenme görülebilir. Bu nedenle doz düşürülerek ilaç kesilmelidir⁶⁰.

Mtx'in beklenen en ciddi yan etkileri karaciğer toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı ve kemik iliği baskılanmasıdır.

Leflunomid

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda leflunomidin plaseboya göre "Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)" skorlamasında ve PASI skorlamasında iyileşme sağladığı ve cilt lezyonlarında gerileme yaptığı gözlenmiştir. İshal ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme sık karşılaşılan yan etkilerdendir⁶¹.

Sulfasalazin

PsA tedavisinde geçmişe göre eski önemini taşımamaktadır. Yapılan çalışmalarda ekstraaksiyel artrit ve seronegatif spondiloartropatilerde plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir⁵⁹. İlacın cilt lezyonlarına da etkinliği düşüktür. PsA'yı kontrol altına almak için gerekli doz, RA için kullanıldığı dozdan daha yüksektir. Hastalarda sıklıkla GIS yan etkiler görülür. Ek olarak, ilaca bağımlı lupus ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir.

Siklosporin

İmmünsüpresif etkisini, yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Transplant hastalarında kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda (günlük 2,5-5 mg/kg) kullanılır. Etkisi 3-4 ayda ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda cilt ve artrit bulgularında etkin olduğu gösterilmiştir¹⁸. Ancak düşük dozlarda bile renal toksisiteye neden olması nedeni ile kullanımı sırasında yakın takip gerektirir¹³.

Antimalaryaller

Klorokin ve hidroksiklorokin seçilebilecek ajanlardır. Hidroksiklorokin retinal toksisite riski daha az olması nedeni tercih edilir. Antimalaryallerden yanıt alınması 3 ayı bulabilir. Geçmişte sıkça tercih edilse de günümüzde çok kabul görmeyen bir tedavi yöntemidir. Klorokin <3,5mg/kg/gün, hidroksiklorokin ise <6,5mg/kg/gün dozunda kullanılmalıdır¹⁸.

iv. Biyolojik Ajanlar :

Etanercept

TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölümleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Yapılan birçok çalışmada etanerseptin plaseboya göre ACR 20-50-70

yanıtlarında belirgin azalma sağladığı yine PASI skorlamasında azalma sağladığı gösterilmiştir. Yine hastaların sağlık değerlendirme anketinde fonksiyon ve özürölük indekslerinde belirgin iyileşme gözlenmiştir. Etanersept alan hastalarda radyolojik progresyonun yavaşladığı gösterilmiştir⁵⁸. 2002 de FDA, 2004 te Sağlık Bakanlığı onayı almıştır. Haftada iki kez 25 mg ve haftada bir kez 50 mg subkutan olarak uygulanan formları mevcuttur.

İnfliksımab

%75 insan ve %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Hem TNF- α 'yı inhibe eder hem de aktive T lenfositlerinde apoptozu indükler. İnfliksımab ile yapılan en kapsamlı çalışmalar çift kör randomize IMPACT 1 (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) ve IMPACT 2 çalışmalarıdır. PsARC ve PASI skorlarında iyileşme sağlandığı, yaşam kalitesinde ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme izlendiği gösterilmiştir. Yine infliksımabın DMARD ile etkinlik sağlanamayan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir⁶². 0, 2 ve 6. haftalarda ve daha sonra 8 hafta arayla 5 mg/kg dozda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. Sağlık Bakanlığı PsA'da kullanımı için 2005' de onay vermiştir.

Adalimumab

İlk tam insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. İnfliksımab'a benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. PASI skorlamasında şiş, ağrılı eklem sayısında belirgin iyileşme, yine radyolojik progresyonda azalma sağladığı gösterilmiştir⁶³. İki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır. Sağlık Bakanlığı onayı 2006 yılında alınmıştır.

Golimumab

İnsan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Psöriyazis ve PsA tedavisinde etkindir. PASI skorunda iyileşme, tırnak değişikliklerinde, daktilit ve entesit bulgularında düzelme saptanan önemli çalışmalar bulunmaktadır⁶⁴.

Ko-stimölasyon Blokerleri

T hücre düzenleyici ajanlar olarak alefasept (insan füzyon proteini) ve abatacept (rekombinant insan füzyon proteini) tedavide kullanılabilmektedir. Alefasept ile ilgili çalışmalar daha çok psöriyazisli hastalarda mevcuttur. PsA'daki etkinliği ilgili bir çalışmada gösterilmiştir. Diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda tercih edilebileceği belirtilmektedir. Abatacept ise RA'da kullanılmaya başlanmış olan bir ilaçtır. Faz II çalışmada PsA'da

etkinliği saptanmıştır. Diğer TNF alfa blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir⁵⁸.

Ustekinumab

IL-12/IL-23 inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Başlangıçta psöriyazis tedavisinde kullanılmaya başlanmış olan ustekinumab ile ilgili PsA'da yapılan plasebo kontrollü çalışmada faydası gösterilmiştir. Cilt bulgularında belirgin iyileşme olurken, entezit ve hasta fonksiyonlarında da iyileşme gözlenmiřtir⁶⁵.

2.2. İNKRETİNLER

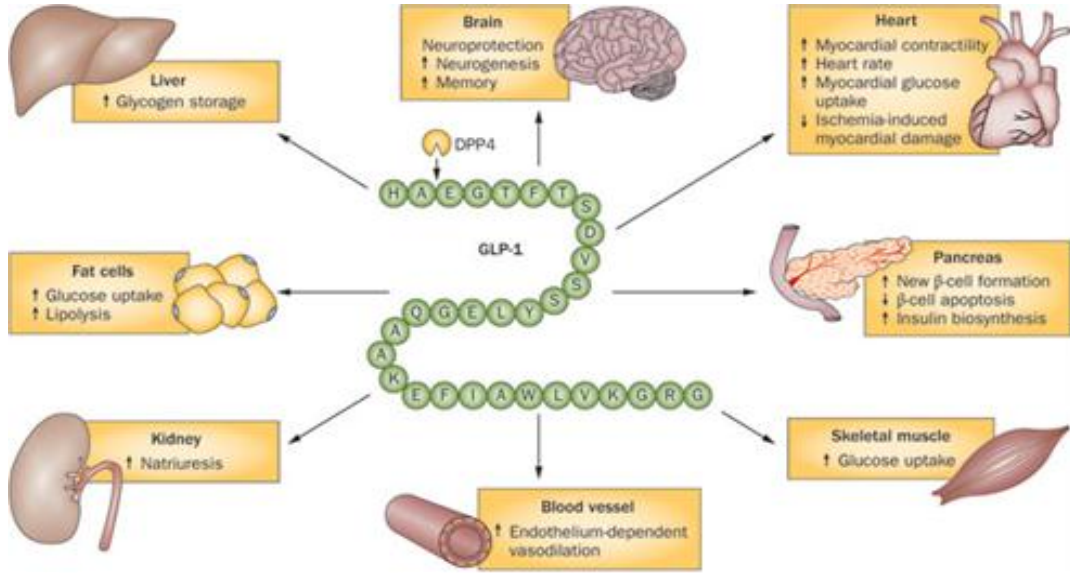
Diyabet hastalarının en büyük sorunu insülin rezistansı, insülin salgısında azalma ve geç salgılanmadır. Son yıllarda kan şekeri düzeyinin kontrolünde pankreastan salınan amilin ve ağırlıklı olarak ince bağırsak endokrin hücrelerinden salgılanan inkretinlerin keşfi ile tedavide yeni umutlar doğmuştur. Bu hormonlar yemek yendiğinde şekerin kana karışmasını takip eden bir kaç dakika içinde salınmaktadır. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salınımının %60'ından sorumludur. İki inkretin hormonu mevcuttur⁶⁶.

1-Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1)

2-Glukoza bağımlı insülinotropik peptit (GIP)

GLP-1, inkretin hormonların insülinotropik etkilerinin yaklaşık %80'lik kısmını oluşturmaktadır. GLP-1, GIP'ten farklı olarak gastrik boşalma, kilo kaybı ve glukagon salınımının inhibisyonu gibi etkileri sebebiyle major inkretin hormonudur. Bu nedenle birçok çalışmada GLP-1 araştırılmaktadır.

Şekil-1: GLP-1 etkileri



İncretin hormonlarının glukoz dengesi üzerindeki etkilerinden başka, anti-inflamatuvar etkilerinin de olduğu gösterilmiştir.

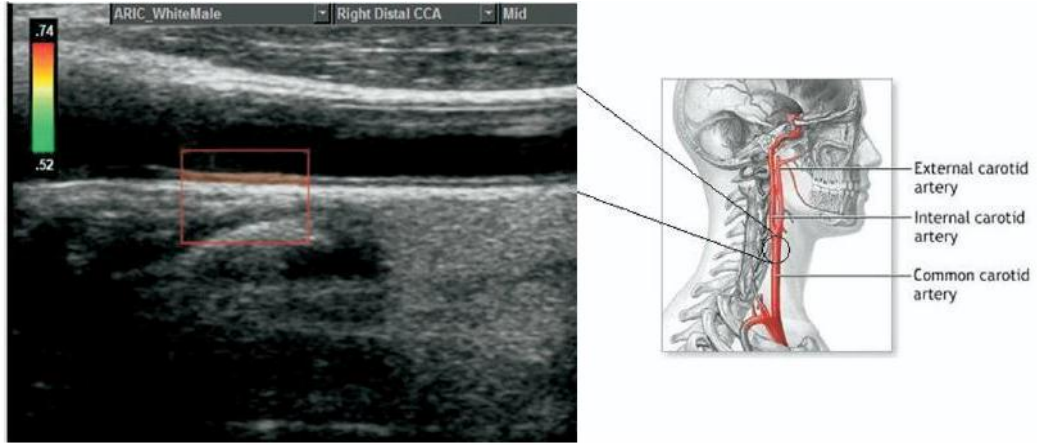
2.3. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

1978 de Mc.Donald ve Calabresi kronik inflamasyonun, ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığını ortaya koydu. İzleyen yıllarda birçok araştırmacı psöriazis ve aterosklerozda moleküler ve inflamatuvar yolların aynı olduğunu gösterdi⁶⁷. Endotelial disfonksiyon subklinik aterosklerozun erken bir özelliğidir. Ultrasonografi ile ölçülmüş KIMK' ta artış, genel aterosklerozun güvenilir ve noninvaziv bir göstergesidir⁶⁸.

PsA'nın hem cilt hem de eklemleri etkileyen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olması, PsA hastalarını daha ciddi bir subklinik ateroskleroz ile yüzyüze getirmektedir.

KIMK ölçümü kolay, inavaziv olmayan, ucuz ve vasküler risk faktörlerinin ateroskleroz üzerine kümülatif etkisini gösteren yararlı bir yöntemdir.

Şekil-2: Sağ Ana Karotid Arter (AKA) orta segmentinin Doppler USG B-mode ile görüntüsü



Kardiyovasküler morbidite ve mortalite PsA hastalarında artmıştır. KIMK ve TPA kardiyovasküler hastalık ölçütü olabilir. Bunlar inflamatuvar artrit dışında genel popülasyon için de koroner olaylar, inme ve kardiyovasküler ölümü de içine alan kardiyovasküler riskler için prognostik belirteçler olarak kullanılabilir. Birçok çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında psöriazis ve PsA'da KIMK'ın artmış olduğu gösterilmiştir⁸.

2.4. FETUİN

Fetuin A dolaşımda bulunan bir glikoproteindir. İlk defa 1944 yılında izole edilmiş olup son yıllarda inflamatuvar süreçler ve ateroskleroz üzerine olan etkileri nedeni ile araştırmaları ağırlık kazanmıştır. Fetuin-A'nın major üretim organı karaciğerdir. Kemik ve ektopik kalsifiye lezyonlar gibi lokalize kalsifiye dokularda yoğun biçimde bulunur. Önceki çalışmalardan elde edilen verilere göre fetuin-A seviyelerinde artış, yüksek kemik turnover ile ilişkilidir; bu da dolaşımdaki fetuin-A'nın absorbe olmuş kemik matriksinden de salınabileceğini belirtir⁶⁹. İn vivo ve in vitro etkileri ile fetuin A multifonksiyonel bir moleküldür. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizması, insülin rezistansı, proteaz aktivitesinin kontrolü, keratinosit migrasyonu gibi çok farklı alanlarda normal ve patolojik süreçlerde farklı rolleri olduğu görülmüştür⁷.

3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM

Araştırmamız olgu kontrollü, kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 27/06/2014 tarih ve 2014/23-28 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Mayıs 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında yapıldı.

3.1. ARAŞTIRMA GRUBU

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, CASPAR kriterlerine göre sınıflandırılmış, diyabeti olmayan 53 psöriatik artritli hasta ve 30 sağlıklı kontrol (cinsiyet, yaş, ve VKİ açısından hasta grubu ile eşleşen) alındı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki Bildirgesi' ne uyuldu.

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE ÖLÇÜMLER

PsA'lı hasta grubunun demografik ve klinik verileri(hastalık tanı yılı, aksiyal-periferik eklem tutulumları, hassas-şiş eklemler, daktilit-entezit-üveit-psöriyazis gibi klinik bulgular, aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı, alınan ve almakta olunan tedaviler, eşlik eden komorbid hastalıklar) kaydedildi ve standart fizik muayeneleri yapıldı. Kan basınçları ERKA marka tansiyon aleti ile ölçüldü. Vücut ağırlıkları hafif giysilerle, ayakkabılar çıkartılarak ölçüldü. Boy ve bel çevreleri standart mezro ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi kg/m^2 olarak hesaplandı.

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ölçümleri (oksiput-duvar mesafesi, tragus-duvar mesafesi, el-yer mesafesi, lateral lumbar fleksiyonlar, göğüs ekspansiyonu, servikal rotasyon, intermalleoler mesafe), modifiye Schöber testi santimetre (cm) cinsinden yine standart mezro kullanılarak yapıldı.

Sağlıklı grubun demografik verileri, standart fizik muayene bulguları kaydedildi. Vücut ağırlıkları hafifi giysilerle, ayakkabılar çıkartılarak ölçüldü. Boy ve bel çevreleri standart mezro ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi kg/m^2 olarak hesaplandı.

3.3. ANKETLER VE ÖLÇEKLER

Psöriyatik artritli hasta grubunda, psöriyazise bağlı cilt tutulumunun ve eklem tutulumlarının hastalık aktivitesi, fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin kıyaslanması amacıyla bir dizi anket ve ölçek kullanıldı.

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) : 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde) içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama gibi günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel özürülük ölçütlerinin arasında psöriyatik artritli hastalarda en çok kullanılan ve güvenilir olduğu bildirilen yöntem HAQ'dır⁷⁰.

Hasta global değerlendirmesi (Vizüel analog skala = VAS): 10 cm' lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretletirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (0-100mm).

DAS28: Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanıldı. Bu skora hs-CRP kullanılarak hesaplandı. $DAS28 = (0,56 \times HES^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0,7 \times \ln[ESH \text{ veya Crp}]) + (0,014 \times HGD[VAS\text{-mm}])$ (*HES: hassas eklem sayısı ŞES: şiş eklem sayısı HGD: hasta global değerlendirme*) formülü ile özel tipteki hesap makinesi aracılığıyla hesaplandı. Elde edilen değerler değerlendirilmesinde 5,5 üstü yüksek aktivite değeri, 5,5 ve altı ile 3,6 üstü orta hastalık aktivite değeri, 3,6 ve altı ile 2,4 üstü düşük hastalık aktivite değeri, 2,4 ve altı, remisyon değeri olarak kabul edildi.

Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL): Hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir⁷¹. Hastalarımızın başlıca aktivitelerini, hislerini, sıkıntılarını, uykularını, ağrılarının şiddetini, sosyal ilişkilerini sorgulayan, 18 maddelik bir anketten oluşmaktadır. Her sorunun cevabı evet ya da hayır olarak verilir.

Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği (DLQI): Hastanın hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanı değerlendirme, okul/iş hayatı, kişisel ilişkiler, tedavi alt gruplarından oluşacak şekilde son 1 haftayı değerlendirmeye yönelik tasarlanmıştır. Anket 4 olası cevabın olduğu 10 sorudan oluşmaktadır. Başlangıçta normal popülasyonla kıyaslanarak geçerliliği sağlanmış, yüksek duyarlılık, tekrar edilebilirlik ve iç tutarlılık göstermiştir.

Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASI): Psöriyazisin şiddetini ve tutulumunu ölçen en yaygın ölçektir. Bu ölçekte vücut baş, kollar, gövde ve bacaklar olarak 4 parçaya ayrılır. Sırayla bu bölgelerin tutulum yüzdeleri, eritemleri, endurasyonları ve deskuamasyonları derecelendirilerek hesaplanır⁷².

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI): Bu değerlendirmede hastalar 10 aktivitenin herbiri için, kendi seviyelerini, geçen haftayı göz önüne alarak 10cm'lik Vizüel Analog Skala (VAS) üzerinde işaretler. Standart mezro ile işaretlenen alan ölçülür. Puanlama sistemi 0 olunca çok kolay yapabilme, 10'a kadar zorluk seviyesinde artışı gösterir. Toplam skor elde edilir⁷³.

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI): Bu indeks, hastalığın aktivitesini, progresyonunu ve prognozunu tanımlamada kullanılan bir indekstir. Son iki sorunun ortalaması alınarak toplam 5 sorudan elde edilen ortalama skor hesaplanır⁷³.

Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi (CPDAI): Psöriyatik artrit klinik değerlendirmesinde hastalık aktivitesini değerlendiren en önemli indekslerdendir. Bu indekste hastada bulunan veya bulunmayan başlıca 5 parametre değerlendirilmiştir. Bu parametreler sırasıyla periferik artrit, cilt tutulumu, entezit, daktilit, aksiyal tutulum olup olmadığıdır. Tutulumların şiddeti 0-3 arası puanlanmaktadır. Puanlama yapılırken daha önce hesapladığımız HAQ, PASI, BASDAI, DLQI gibi ölçümlerde kullanılmaktadır⁷³.

3.4. ÖRNEK TOPLANMASI

Araştırma grubunda Karotis İntima Media Kalınlıkları ölçümü; Philips marka HD 11 ultrasonografi cihazında L/12-3MHz yüksek çözünürlüklü geniş band prob ile yapılan boyun ultrasonografisi ile her olguda sağ ve sol ana karotid arter ultrasonografi görüntülerini içerecek şekilde longitudinal planda, proksimal servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinde yapılmıştır. Sisteme gönderilen görüntüler PACS veritabanı sisteminde arşivlenmiştir.

Araştırma grubundan en az 8 saatlik açlık süresi sonrasında alınan kan numunesinden, araştırmada belirlenen parametreler için (bazal GLP-1, fetuin-A,, hs-CRP, sedimentasyon, açlık glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol) örnek ayrıldı. Kan örneklerinden soğuk santrifüj yöntemi (3000 devir/dk,10dk) ile serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -80 derecede muhafaza edildi.

Araştırma grubunun serum GLP-1 düzeyleri Enzyme-Linked İmmüno-sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. GLP-1 kiti olarak EMD Millipore Corporation USA (intra-assay CV<%1, inter-assay CV<%10) kullanıldı. Fetuin-A ölçümünde Assay Pro (USA, Cat No:EG3501-1) ticari ELISA kiti kullanıldı. Araştırmamızda yer alan açlık kan glukozu, hs-CRP, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL Abbott Diagnostic orjinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya dahil edilen olguların verileri bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS v15.0 paket programına yüklendi. Çalışmada, elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Nominal ve ordinal veriler yüzde oran olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm testler için çift yönlü 'p' değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analizi (r değeri) ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 53 psöriatik artritli hasta (37 kadın, 16 erkek) ve 30 sağlıklı kontrol (20 kadın, 10 erkek) bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik verileri Tablo- 3' te gösterilmiştir.

Tablo- 3. Hasta ve kontrollerin demografik ve klinik verilerinin karşılaştırması

	Psöriatik artrit n=53	Sağlıklı kontrol n=30	p değeri
Yaş (yıl)	48.5 (±10.9)	44.8 (±6.9)	<0,001
Cinsiyet, E/K (%)	16/37 (30/70)	10/20 (33/66)	>0,05
Bel çevresi (cm) /ort (±SD)	97.7 (±11.3)	91.3 (±12.2)	0.015
VKİ (kg/m ²) / ort (±SD)	27.9 (±4.5)	26.5 (±4.2)	>0,05
Sigara kullanımı (%)	22.6%	40%	>0.05
HT varlığı (%)	17 (32)	2 (6)	0.013
Doppler USG de plak varlığı (%)	0	1(3.3)	>0.05
Hastalık süresi (yıl) /ort (±SD)	8 (± 8.16)	-	

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon

53 kişiden oluşan hasta grubunun yaş ortalaması 48,5 (±10.9), 30 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 44,8 (±6.9) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001). Hastaların 16 sı erkek (%30), 37 si kadın (%70), kontrol grubunun 10 u erkek (%33), 20 (%66) si kadındı. Cinsiyet dağılımı iki grupta birbirine benzerdi.

Hasta grubunda bel çevresi ortalaması 97.7 (±11.3) cm iken bu değer kontrol grubunda 91.3 (±12.2) cm saptandı (p=0.015). VKİ ortalaması, hasta grubunda 27.9 (±4.5) iken kontrol grubunda 26.5 (±4.2) idi (p=0.109). Hasta grubunda 17 kişide (%32) HT tanısı mevcutken kontrol grubunda bu sayı 2 (%6) idi (p=0.013). AKA'ya yapılan Doppler USG'de hasta grubunda aterosklerotik plağa hiç rastlanmazken, kontrol grubunda 1 kişide plak izlendi (p=0.361). Bu plağın alanı 24 mm² olarak

ölçüldü. İki grup bel çevresi ve HT varlığı yönünden karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PsA tanılı hastaların ortalama hastalık süreleri 8 yıl olarak bulundu. Sigara kullanımı hasta grubunda %22.6, kontrol grubunda ise %40 idi ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo- 4. Hasta ve kontrollerin laboratuvar verilerinin karşılaştırması

	Psöriatik artrit n=53	Sağlıklı kontrol n=30	p değeri
HDL-Kolesterol (mg/dl)	48.1 (± 11.5)	49.6 (± 12.4)	>0.05
LDL-Kolesterol (mg/dl)	130.4 (± 27.7)	121 (± 27.9)	0.024
Total Kolesterol (mg/dl)	204.4 (± 35.7)	193.3 (± 33.2)	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	126.3 (± 72.6)	113.2 (± 47.1)	>0.05
ESH (mm/saat)	29.9 (± 18.7)	16.6 (± 10.4)	<0,001
hs-CRP	9.7 (± 11.4)	3 (± 4.43)	>0.05
AKŞ (mg/dl)	90 (± 9.6)	92.5 (± 10.7)	>0.05
Fetuin-A (ng/ml)	111 (± 24.5)	133.4 (± 31.6)	>0.05
GLP-1 (Pm)	19.5 (± 13.2)	21.54 (± 27.47)	>0.05

*HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein,
GLP: Glukagon Benzeri Peptit, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı,
AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Hasta grubunda ortalama LDL değeri 130.4 (± 27.7) mg/dl iken kontrol grubunda 121 (± 27.9) mg/dl idi. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.024$). ESH ortalama değeri hasta grubunda 29.9 (± 18.7) mm/saat, kontrol grubunda 16.6 (± 10.4) mm/saat bulundu. Yine aradaki fark istatistiksel anlam taşımaktaydı ($p<0.001$).

İki grup arasında GLP-1, fetuin-A, HDL kolesterol, total kolesterol (TK) Trigliseride (TG), hs-CRP, Açlık Kan Şekeri (AKŞ) sonuçlarında istatistiksel anlam taşıyan fark yoktu (Tablo- 4).

Psöriatik artrit hastalarının aktivite ve yaşam kalitesi ölçekleri Tablo-5' te verilmiştir.

Tablo- 5. Psöriatik artrit hastalarının aktivite ve yaşam kalitesi ölçekleri

	Ortalama $\pm$ SD
CPDAI	3.58 $\pm$ 2.45
BASDAI	3.80 $\pm$ 2.7
DAS-CRP	2.52 $\pm$ 1.13
VAS-global	38.49 $\pm$ 30.51
BASFI	2.49 $\pm$ 2.57
HAQ	0.65 $\pm$ 0.56
PASI	6.14 $\pm$ 9.12
DLQI	4.6 $\pm$ 5.48
ASQoL	7.57 $\pm$ 5.5

* CPDAI: Kompozit Psöriatik Hastalık Aktivite İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, DAS: Hastalık Aktivite Skoru, VAS-global: Global Vizüel Analog Skala, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, PASI: Psöriazis Alan Şiddeti İndeksi, DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği

Tüm olguların KIMK'ları sağ, sol ana karotid arter ölçümleri ve iki değerin ortalaması alınarak 3 ayrı şekilde ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubunun tüm KIMK değerleri Tablo- 6' da verilmiştir.

Tablo- 6. Hasta ve kontrollerin Karotis İntima Media Kalınlıkları (KIMK)'nın karşılaştırılması

	Psöriatik artrit n=53	Sağlıklı kontrol n=30	P değeri
Ortalama KIMK (mm±SD)	0.79 (±0.16)	0.70 (±0.067)	0.004
Sağ KIMK (mm±SD)	0.77 (±0.21)	0.87 (±0.97)	>0.05
Sol KIMK (mm±SD)	0.85 (±0.28)	0.70 (±0.85)	0.001

Hasta grubunda sağ KIMK ortalaması 0,77 (±0.21) mm, sol KIMK ortalaması 0,85 (±0.28) mm, ortalama KIMK ortalaması ise 0,79 (±0.16) mm olarak bulundu. Kontrol grubunda sağ KIMK ortalaması 0,87 (±0.97) mm, sol KIMK ortalaması 0,70 (±0.28) mm, ortalama KIMK değerinin ortalaması 0,70 (±0.067) mm olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun sol ve ortalama KIMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Ancak sağ KIMK değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlılık taşııyordu ($p=0,13$)

Çalışmamızda KIMK ile diğer parametreler arasındaki karşılaştırmalarda ortalama KIMK değeri kullanılmıştır.

Hasta grubu; kontrol grubu ile arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı fark kalmayacak şekilde tekrar düzenlendiğinde KIMK değerleri arasındaki farkın anlamlılığını koruduğu görüldü ve Tablo- 7' de gösterildi.

Tablo- 7. Yaş açısından fark taşımayan hasta ve kontrol gruplarında yaş ve KIMK

	Psöriatik Artrit (n=44)	Sağlıklı Kontrol (n=30)	P değeri
Yaş (±SD)	45.6 (±9.4)	44.87 (±6.9)	>0.05
Ortalama KIMK (mm±SD)	0.76 (±0.154)	0.70 (±0.067)	0.033
Sağ KIMK (mm±SD)	0.73 (±0.13)	0.87 (±0.97)	>0.05
Sol KIMK (mm±SD)	0.80 (±0.19)	0.70 (±0.08)	0.004

Yapılan anket-ölçek sonuçları, fizik muayene ve klinik sorgulama sonrası PsA'lı hasta grubu kendi içerisinde eklem tutulumlarına göre aksiyal predominant ve periferik predominant olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Aksiyal predominant PsA, periferik predominant PsA ve kontrol gruplarının ortalama KIMK değerleri Tablo- 8' de gösterilmiştir.

Tablo- 8. Aksiyal predominant PsA, periferik predominant PsA ve kontrol gruplarının KIMK değerleri

	Aksiyal predominant (n=27)	Periferik predominant (n=26)	Sağlıklı kontrol (n=30)	P değeri
KIMK (mm±SD)	0.79 (±0.15)	0.80 (±0.18)	0.70 (±0.68)	0.016

*KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KIMK, aksiyal predominant hastalarda 0.79 (± 0.15) mm, periferik predominant hastalarda 0.80 (± 0.18) mm, sağlıklı kontrollerde ise 0.70 (± 0.68) mm olarak saptandı. Aksiyal ve periferik grubun sağlıklı kontroller ile karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık elde edildi($p=0.016$). Anlamlı fark hem aksiyal ($p=0.009$) hem de periferik predominant ($p=0.022$) alt grupların sağlıklı kontroller ile karşılaştırmasında elde edildi. Ancak aksiyal ile periferik predominant alt grupların birbirleriyle karşılaştırmasında aralarındaki fark istatistiksel anlam taşımamaktaydı ($p=0.887$).

Hasta ve kontrol gruplarında KIMK'ların demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile korelasyonu Tablo- 9' da verilmiştir.

Tablo- 9. Hasta ve kontrollerin demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile KIMK korelasyonu

	Psöriatik artrik	Sağlıklı kontroller
	r değeri (p)	r değeri (p)
Yaş (yıl $\pm$ SD)	0.6 (<0.001)	0.7 (<0.001)
Bel çevresi(cm)	0.1 (0.015)	0.1 (0.855)
VKİ(kg/m ²)	0.1 (0.109)	0.1 (0.529)
HDL-Kolesterol (mg/dl)	0.0 (0.544)	0.2 (0.375)
LDL-Kolesterol (mg/dl)	0.2(0.024)	0.4 (0.019)
Total-Kolesterol (mg/dl)	0.2 (0.165)	0.5 (0.013)
Trigliserid (mg/dl)	0.1 (0.622)	0.1 (0.588)
HT varlığı	0.5 (<0.001)	0.4 (0.038)
ESH (mm/saat)	0.2(0.003)	0.4 (<0.001)
AKş (mg/dl)	0.2(0.057)	0.1 (0.589)
Fetuin-A (ng/ml)	0.1 (0.503)	0.0 (0.875)
GLP (Pm)	-0.1 (0.318)	0.0 (0.880)

*spearman ro analizi ile değerlendirilmiştir

Her iki grupta yaş, LDL, HT varlığı ve ESH ile KIMK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. Hasta grubundan farklı olarak kontrol grubunda KIMK ile TK arasında da anlamlı korelasyon bulundu. Her iki grupta bel çevresi, VKİ,

HDL kolesterol, TK, TG, fetuin-A, GLP-1 ve AKŞ verileri ile KIMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun hastalık aktivite, yaşam kalitesi ölçekleri ve hastalık süresi ile KIMK'ın korelasyonu Tablo- 10' da gösterilmiştir. KIMK ile hastalık aktivite ve yaşam ölçekleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak hastalık süresi ile KIMK arasında anlamlı korelasyon elde edildi.

Tablo- 10. PsA hastalarında hastalık aktivite, yaşam kalitesi ölçekleri ve hastalık süresi ile KIMK'ın korelasyonu

	Psöriatik artrit r değeri (p)
BASDAI	-0.2 (0.197)
BASFI	0.0 (0.949)
DAS-CRP	-0.1 (0.507)
Vas global	-0.1 (0.699)
HAQ	0.0 (0.892)
PASI	-0.1 (0.313)
CPDAI	-0.1 (0.126)
DLQI	-0.2 (0.165)
ASQoL	-0.2 (0.295)
Hastalık süresi (yıl)	0.3 (0.032)

Hastaların aldıkları tedaviler ve KIMK arasındaki ilişki Tablo -11’ de gösterilmiştir.

Tablo- 11. Hastaların aldıkları tedaviler ile KIMK değerleri

		Ortalama KIMK(mm) ($\pm$ SD)	P değeri
NSAİİ	Kullanan (n=52)	0.80 ($\pm$ 0.16)	0.169
	Kullanmayan (n=1)	0.62	
Steroid	Kullanan (n=11)	0.72 ($\pm$ 0.08)	0.136
	Kullanmayan (n=42)	0.81 ($\pm$ 0.17)	
DMARD tekli (n=33)	Kullanan (n=33)	0.77 ($\pm$ 0.15)	0.321
	Kullanmayan (n=20)	0.82 ($\pm$ 0.18)	
DMARD çoklu (n=11)	Kullanan (n=11)	0.87 ($\pm$ 0.21)	0.075
	Kullanmayan (n=42)	0.77 ($\pm$ 0.14)	
Biyolojik (n=3)	Kullanan (n=3)	0.79 ($\pm$ 0.05)	0.702
	Kullanmayan (n=50)	0.79 ($\pm$ 0.17)	

Hastalar aldıkları tedaviler yönünden sorgulandığında; Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç (NSAİİ) kullanan 52 (%98), steroid kullanan 11 (%20,8), tek DMARD (Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar) alan 33 (%62), çoklu DMARD alan 11 (%20,8), DMARD ve Biyolojik ajan alan 3 (%5,7) hasta olduğu tespit edildi. Hastaların aldıkları tedaviler gruplandırılıp söz konusu gruplardaki ilacı alan ve almayanların KIMK değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı(Tablo- 11).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, PsA'lı hastalarda, Kardiyovasküler morbiditenin göstergesi olarak araştırılmış olan KIMK'da artış olduğunu göstermiştir. KIMK ile ESH arasında saptanan pozitif korelasyon, PsA'da kronik inflamasyonun KVH' a yatkınlıkta rol oynadığı düşüncesini desteklemiştir⁷⁴. Ancak inflamasyonla ilişkili moleküller olduğu düşünülen GLP-1 ve fetuin-A düzeylerinin PsA'lı hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı saptanmış ve bu moleküller ile KIMK arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

PsA'da KVH, DM ve metabolik sendrom sıklığında artış olduğu bilinmektedir^{2,3}. KVRf bulunmayan PsA tanılı hastalarda subklinik ateroskleroz göstergesi olan KIMK' ta artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁷⁵. Çalışmamızda DM bir dışlama kriteri olarak seçilmiş ve PsA'lı hastalarla sağlıklı kontrollerin cinsiyet ve VKİ'leri eşleştirilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalamasının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olması nedeniyle, yaş açısından kontrol grubu ile eşleştirilmiş PsA grubundaki KIMK, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve yine de PsA grubunda daha yüksek değerler elde edilmiştir.

PsA'lı grupta ESH'nin daha yüksek olması beklenen bir bulguydu. Hasta grubunda bel çevresi ve serum LDL kolesterol değerlerinin de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması kronik inflamasyonla ilişkilendirildi. Ve bunlarla birlikte sigara kullanım oranının(önceden kullanıp bırakmış olanlar dahil edildiğinde) daha yüksek olmasının da KIMK artışı üzerinde etkisi olabileceği düşünüldü.

Eder ve ark. tarafından 2013 yılında 125 PsA, 114 psöriazis tanılı hasta ile yapılmış çalışmada herhangi bir dışlama kriteri tanımlanmamış. Tüm olguların KIMK ve TPA ölçümleri yapılmış ve ateroskleroz ilişkili risk faktörlerinin en önemlileri olarak ESH, PASI skoru ve hastalık süresi belirlenmiştir. Ancak PsA grubunda TPA ve KIMK değerleri psöriazis grubundan yüksek olmasına karşın aradaki farkın istatistiksel anlam taşımadığı tespit edilmiş⁷⁶. Eder ve ark. nın çalışmasına sağlıklı kontrol alınmamış olması, PsA tanılı hastaların, psöriazis gibi ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu⁶⁷ düşünülen bir hastalık tanısı almış grup ile karşılaştırılması istatistiksel anlam elde edilmesini zorlaştırmış olabilir. Çalışmamızda da Eder ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile benzer şekilde aterosklerotik plak varlığı ve TPA bakımından anlamlı fark elde edilmemesinin nedeninin; tek ölçüm yapılmış olması ve PsA hastalarının etkin tedavi edilmesi

olabileceği düşünöldü. Tüm olgularda risk faktörlerinin ve aile öykülerinin tam elde edilememiş olma ihtimali ve fizik aktivitenin sorgulanmamış olması anlamsız sonuç elde edilmesinin nedeni olabilir. Gonzalez ve ark. nın 2007’de 59 PsA ve 59 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada sağ AKA’den TPA ve KIMK ölçümü yapılmış⁷⁷. Çalışmada dışlama kriteri olarak klasik KVRF ve kardiyovasküler olay ya da serebrovasküler olay öyküsü varlığı belirlenmiş. Çalışmamız ile benzer şekilde iki grup arasında TPA bakımından anlamlı fark yokken, KIMK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Her iki çalışmada da KIMK; yaş, LDL ve hastalık süresi ile korelasyon göstermekteydi. Çalışmalara hiperlipidemisi olan vaka alınmamış olmasına karşın LDL ile KIMK arasında anlamlı korelasyon bulunması akla kronik inflamatuvar hastalıklarda LDL üst sınırı için yeni bir değer belirlenmesi gerekliliğini getirmektedir.

Çalışmamızda GLP-1 ile KIMK ilişkisini inceledik ancak anlamlı korelasyon elde edemedik. Bunun nedeni olarak hasta sayısının azlığı, GLP-1 yüksekliğinin daha çok tokluk döneminde ortaya çıkması ancak kan örneklerinin açlıkta alınmış olması ve tek ölçüm yapılmış olması düşünöldü. Kronik inflamasyonun uzun dönemdeki kümülatif etki ile oluşturduğu KIMK’daki artışa karşılık GLP-1’de kısa vadede olabilen hızlı değişimler iki değer arasında korelasyon elde edilmesini zorlaştırmış olabilir.

PsA tanılı hasta grubunda KIMK ile fetuin-A arasındaki ilişkiyi inceleyen benzer çalışma bulunmamaktadır. Ancak Fetuin-A ile inflamatuvar ve aterosklerotik süreçler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan PsA’da da fetuin-A ile KIMK arasında ilişki kurmayı hedeflediğimiz çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi ve KIMK ile aralarında korelasyon izlenmedi. Bunun nedeni olarak çalışmaya alınan vaka sayısının azlığı, tek ölçüm yapılmış olması düşünöldü.

Çalışmamızda KIMK ile BASFI, BASDAI, DAS-CRP, VAS-global, HAQ, PASI, CPDAI, DLQI ve ASQoL’den oluşan hastalık aktivite ve sağlık yaşam ölçekleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bunun nedeni ile değerlendirme yönteminin sübjektivitesi, hastalığın etkin tedavisi olabileceği düşünöldü. Tam LS. Ve ark.’nın 2008 yılında 82 PsA tanılı hasta ve 82 sağlıklı kontrol olgusu ile yaptığı çalışmada hastaların DAS-28, BASFI, BASDAI ve PASI skorlarına bakılmış. İki grup arasında KIMK ve TPA değerleri yönünden anlamlı fark bulunmasına karşın bu

değerleri hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ölçekleri ile aralarında anlamlı korelasyon elde edilmemiş. Eder L. Ve ark.'nın PsA ve psöriazis tanılı hastalar ile yaptığı çalışmada yalnızca PASI değerleri ele alınmış. Hem PsA hem de psöriazis grubunda PASI skorları ile KIMK ve TPA arasında anlamlı korelasyon elde edilmemiş. Anlamlı sonuca ulaşmadaki güçlüğü'nin nedeninin psöriazisin topikal tedavisine olası uyumsuzluk, topikal tedavinin sistemik inflamasyon üzerine etkisinin net olmaması olabileceği düşünülmüştür.

Hastalık süresinin artması ile KIMK değerleri arasında çalışmamızda anlamlı korelasyon tespit edilmiş olması, kronik inflamasyonun ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunun kanıtı olarak kabul edilebilir⁷⁴. Eder L. Ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada ateroskleroz ile en ilişkili risk faktörlerinden ilki hastalık süresi, ikincisi ise inflamasyon düzeyi (ESH, PASI) olarak saptanmış⁸.

Hastaların her bir tedavi ajanını alıp almıyor olmalarına göre gruplandırılarak yapılan KIMK ile ilişkilendirmesinde anlamlı sonuç elde edilemedi. Bunun nedeninin gruplandırmada söz konusu ilacı almayan hasta grubunun diğer ajan ya da ajanlar ile tedavi ediliyor olabileceği, hastaların söz konusu ilaç ile tedavisindeki olası uyumsuzluğu, çalışmadaki hasta sayısının azlığı ve araya giren kortikoterapiler olabileceği düşünüldü. Tam LS ve ark.'nın 2011 de yaptıkları çalışmada 12 haftalık anti-TNF kullanımı ile aterosklerotik sürecin yavaşlatılabildiği, uzun dönem kullanım ile KIMK değerlerinde gerileme sağlanabildiği tespit edilmiştir⁷⁸. Yine 2011'de Di Minno ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmaya 120'si anti TNF- α , 104'ü DMARD kullanmakta olan toplam 224 hasta ve 305 yaş, cins ve vasküler risk faktörü açısından benzer, romatizmal hastalığı olmayan kontrol grubu alınmış. Anti-TNF tedavi alan grupta DMARD ile tedavi edilenler ile kıyaslandığında daha düşük KIMK ve daha az sayıda aterosklerotik plak saptanmış⁷⁹. Ancak 2014'te yayınlanan Romando ve ark. tarafından 4 farklı merkezde yapılan çalışmada anti-TNF ajan ile tedavi edilen 32 hasta 2 yıl süre ile izlenmiş. Hastalık aktivitesi, inflamasyon belirteçleri, LDL ve TG düşüşüne rağmen ortalama ve en yüksek KIMK değerlerinde artış olduğu tespit edilmiş. Bu sonuçlar dolaşımdaki TNF- α 'nın paradoksal antiinflamatuvar etkinliğinin olabileceğini düşündürmüştür⁸⁰.

Yine KIMK yanında benzer değer taşıyan ölçüm ve tetkiklerinde yapılması ile aterosklerozun daha duyarlı şekilde saptanması sağlanabilir. Böylece hastalık aktivite, yaşam kalitesi ölçekleri, tedavi ajanları ile ateroskleroz arasında anlamlı ilişkiler elde edilme şansı doğabilir.

Psöriatik artritte artmış erken ateroskleroz varlığı göz önünde ancak hala mekanizması netleştirilememiş bir gerçekliktir. Çalışmamızda elde olunan sonuçlar da PsA'da subklinik ateroskleroza destekler niteliktedir. Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda ateroskleroz ile GLP-1 ve fetuin-A ilişkisi gösterilmişken, benzer sonuçları PsA tanılı hastalarda da elde etmeyi hedeflediğimiz çalışmamızda bu ilişkiyi tespit edemedik. Gelecekte daha büyük hasta sayılarına ulaşan çalışmalar ile hızlanmış bu mekanizmanın ve GLP-1 ve fetuin-A ile olası ilişkinin netlik kazanması, bu sayede hastaları ateroskerozdan koruyucu tedavi yöntemleri, süre ve dozlarının belirlenmesi hedeflenmelidir. Bunun için daha geniş kapsamlı ve daha fazla vaka sayısına ulaşılabilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2006;45(10):1218–22.
2. Kimball, A.B., et al., National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58(6): p. 1031-42.
3. Faurischou, A., et al., Gastric bypass surgery: improving psoriasis through a GLP-1-dependent mechanism? *Med Hypotheses*, 2011. 77(6): p. 1098-101.
4. Yamaoka-Tojo, M., et al., Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2010. 9: p. 17.
5. Taylor, W., et al., Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(8): p. 2665-73.
6. Mumtaz, A., et al., Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(2): p. 272-7.
7. Mori, K., M. Emoto, and M. Inaba, Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2010. 5(2): p. 124-46.
8. Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case control study. *J Rheumatol* 2008;35:877-82.
9. Ogdie, A., et al., Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 2012.
10. Benedek, T.G., Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I. *J Clin Rheumatol*, 2013. 19(4): p. 193-8.
11. O'Neill, T. and A.J. Silman, Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994. 8(2): p. 245-61.
12. Coates, L.C., et al., Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2012. 64(10): p. 3150-5.
13. Kabasakal Y. Spondilartritler. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Editörler). *Klinik Romatoloji'de*. İstanbul: Deniz Matbaası;1999. s.441-67.
14. Hernan, M.F., C. Gustavo, and M.C. Jose Antonio, Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*, 2013.

15. Taylor, W.J., Epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2002. 14(2): p. 98-103.
16. Setty, A.R. and H.K. Choi, Psoriatic arthritis epidemiology. *Curr Rheumatol Rep*, 2007. 9(6): p. 449-54.
17. Wilson, F.C., et al., Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*, 2009. 36(2): p. 361-7.
18. Köseoğlu HK, Yücel EA. Psoriatik artrit. *T Klin İmmünol Romatol* 2004;4(1):44-53.
19. Erdem HR. Psoriatik artrit klinik özellikleri. *Turkish Journal Rheumatology* 2000;15(1):31-8.
20. Pedersen, O.B., et al., On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(10): p. 1417-21.
21. Gottlieb, M., A. Calin, and R.P. Gale, Discordance for psoriatic arthropathy in monozygotic twins. *Arthritis Rheum*, 1979. 22(7): p. 805-6.
22. Queiro, R., et al., HLA-C locus alleles may modulate the clinical expression of psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8(6): p. R185.
23. Ruiz, D.G., M.N. Azevedo, and O. Lupi, HLA-B27 frequency in a group of patients with psoriatic arthritis. *An Bras Dermatol*, 2012. 87(6): p. 847-50.
24. Imre, K., et al., [Genetics in patients with psoriatic arthritis]. *Orv Hetil*, 2006. 147(50): p. 2415-9.
25. Fitzgerald O, Veale D. Psöriatik artrit . *Clin Rheum* 2002;16(4):523-35.
26. Ramonda, R., et al., Serological markers in psoriatic arthritis: promising tools. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013.
27. Hueber, A.J. and B. Manger, [New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*, 2013. 72(8): p. 758-63.
28. Wang, Z., et al., Single nucleotide polymorphisms of VEGF gene and Psoriasis risk. *J Dermatol Sci*, 2008. 49(3): p. 263-5.
29. Martin, M.P., et al., Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol*, 2002. 169(6): p. 2818-22.
30. Celis, R., et al., Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*, 2012. 14(2): p. R93.

31. Tassioulas, I., et al., Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol*, 1999. 60(6): p. 479-91.
32. Sabat, R., et al., Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*, 2007. 16(10): p. 779-98.
33. Terui, T., M. Ozawa, and H. Tagami, Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*, 2000. 9(1): p. 1-10.
34. Companjen, A., et al., Elevated interleukin-18 protein expression in early active and progressive plaque-type psoriatic lesions. *Eur Cytokine Netw*, 2004. 15(3): p. 210-6.
35. Li, P., et al., RANK signaling is not required for TNFalpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNFalpha-mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(2): p. 207-13.
36. Ritchlin, C.T., et al., Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*, 2003. 111(6): p. 821-31.
37. Neumuller, J., et al., Interaction of monocytes from patients with psoriatic arthritis with cultured microvascular endothelial cells. *Clin Immunol*, 2001. 98(1): p. 143-52.
38. Hitchon, C.A., et al., Gelatinase expression and activity in the synovium and skin of patients with erosive psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2002. 29(1): p. 107-17.
39. Kormeili, T., N.J. Lowe, and P.S. Yamauchi, Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol*, 2004. 151(1): p. 3-15.
40. Weiss, G., A. Shemer, and H. Trau, The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002. 16(3): p. 241-8.
41. Baker, B.S., et al., A prospective study of the Koebner reaction and T lymphocytes in uninvolved psoriatic skin. *Acta Derm Venereol*, 1988. 68(5): p. 430-4.
42. Fry, L. and B.S. Baker, Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*, 2007. 25(6): p. 606-15.
43. Blok, S., et al., Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? *Eur J Dermatol*, 2004. 14(4): p. 259-61.
44. Bahcetepe, N., et al., The role of HLA antigens in the aetiology of psoriasis. *Med Glas (Zenica)*, 2013. 10(2): p. 339-42.

45. Türsen, Ü., Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatose*, 2007. 6: p. 195-214.
46. Imafuku, S., R. Naito, and J. Nakayama, Possible association of hepatitis C virus infection with late-onset psoriasis: A hospital-based observational study. *J Dermatol*, 2013. 40(10): p. 813-8.
47. Lehmann, H.W., P. von Landenberg, and S. Modrow, Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, 2003. 2(4): p. 218-23.
48. Leal, L., M. Ribera, and E. Dauden, [Psoriasis and HIV infection]. *Actas Dermosifiliogr*, 2008. 99(10): p. 753-63.
49. Sakharuk, N.A., [The role of various *Candida* species in oral candidiasis etiology in psoriasis and eczema patients.]. *Stomatologiya (Mosk)*, 2013. 92(4): p. 31-33.
50. Gladman, D.D., Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2007. 9(6): p. 455-60.
51. Helliwell, P.S., Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 2004. 16(4): p. 344-9.
52. Gladman, D.D., et al., Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*, 2013. 40(8): p. 1357-9.
53. Gladman, D., et al., Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005. 64(suppl 2): p. ii14-ii17.
54. Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 .p.1165-76.
55. Haddad, A. and V. Chandran, Arthritis mutilans. *Curr Rheumatol Rep*, 2013. 15(4): p. 321.
56. Torre Alonso, J.C., et al., Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol*, 1991. 30(4): p. 245-50.
57. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. p.255-275.
58. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Current Opinion in Rheumatology* 2009;21(4):348–55.
59. Ritchlin, C.T., et al., Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(9): p. 1387-94.

60. Mease, P., Methotrexate in psoriatic arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013), 2013. 71 Suppl 1: p. 41-5.
61. Behrens, F., et al., Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. 65(3): p. 464-70.
62. Antoni, C., et al., Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(8): p. 1150-7.
63. Gladman, D.D., 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): p. 476-88.
64. Helliwell, P.S. and A. Kavanaugh, Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013.
65. Wofford, J. and A. Menter, Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014. 10(2): p. 189-202.
66. Marre, M. and A. Penforis, GLP-1 receptor agonists today. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 93(3): p. 317-27.
67. Gelfand JM, Neimann AI, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735–1741.
68. Bots ML, Hofman A, De jong PT et al. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery: the Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 147–153.
69. Quelch, K.J., W.G. Cole, and R.A. Melick, Noncollagenous proteins in normal and pathological human bone. *Calcif Tissue Int*, 1984. 36(5): p. 545-9.
70. Kucukdeveci, A.A., et al., Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(1): p. 14-9.
71. Doward, L.C., et al., Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(1): p. 20-6.
72. Mease, P.J., Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), L.
73. Zochling, J., Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath.

74. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1131-5.
75. Tam LS., Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, LiM, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1322-31.
76. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S et al. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):715-20.
77. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6).
78. Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, Kuan WP, Kwok LW, Li TK, Zhu Y, Kun EW, Yip G, Yu CM (2011) Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2011;53:1005-1012.
79. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, et al. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor-alpha blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:705–12.
80. Romando R, Puato M, Leonardo P, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: A two years prospective observational study. *Joint Bone Spine* 2014;81:421-425.