



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSÖRİYATİK ARTRİT TANILI HASTALARDA AKCİĞER
LEZYONLARININ SIKLIĞI VE TUTULUM PATERNLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet HÜNÜR

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

PSÖRİYATİK ARTRİT TANILI HASTALARDA AKCİĞER LEZYONLARININ SIKLIĞI VE TUTULUM PATERNLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet HÜNÜR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmamın her aşamasında birikimlerini benimle paylaşan ve yoluma ışık tutan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Veli YAZISIZ'a, Tez yazım aşamasında tüm bilgi ve birikimi ile yanımda olan, desteğini her daim hissettiğim Uzm.Dr.Tahir Saygın ÖĞÜT'e ve tüm romatoloji bilim dalı ailesine, Uzmanlık eğitimim sırasında her zaman yanımda olan hissettiğim başta eşkıdem arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Daima bana inanmış olan, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli aileme,

Tez yazım aşamasının tamamında ve her anımda desteğini hissettiğim sevgisiyle hayatıma mutluluk katan biricik eşim Begüm TAŞ HÜNÜR'e

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSÖRİYATİK ARTRİT.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyopatogenez	5
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	5
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.3.3. İmmunolojik Faktörler.....	6
2.1.4. Klinik Özellikler	9
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.6. Radyografik Değişiklikler.....	13
2.1.7. Tanı	15
2.1.8. Ayırıcı Tanı	16
2.1.9. Komorbiditeler	17
2.1.10. Tedavi.....	19
2.2. AKCİĞER HASTALIKLARI.....	26
2.2.1. Solunum Sistemi Anatomisi.....	26
2.2.2. Solunum Sistemi Fizyolojisi.....	26
2.2.3. PsA ve Havayolu Hastalıkları.....	27
2.2.3.1. Astım	27
2.2.3.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (KOAH).....	27
2.2.3.3. Pulmoner Nodul.....	28

2.2.3.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı	28
2.2.3.4.1. Bilinen Bir Nedenle İlişkili Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları.....	29
2.2.3.4.2. Granülatöz Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları	31
2.2.3.4.3. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	32
2.2.3.4.4. Nadir Görülen Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları	37
2.2.4. Akciğer Hastalıkları Tanı Yöntemleri.....	37
2.3.PSÖRİYATİK ARTRİT'TE AKCİĞER HASTALIKLARI.....	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	56
6. ÖZET	62
7. ABSTRACT	63
8. KAYNAKLAR.....	64
9. EKLER	79

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE-I:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR:	American College of Rheumatology
ANA:	Antinükleer Antikor
Anti-CCP :	Anti Siklik Sitrüline Peptid Antikoru
Anti-TNF:	Anti Tümör Nekrotizan Faktör
AS :	Ankilozan Spondilit
bDMARD :	Biyolojik DMARD
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CASPAR :	Classification of Psoriatic Arthritis
CRP :	C-Reaktif Protein
csDMARD :	Konvansiyonel sentetik DMARD
CTLA-4 :	Sitotoksik T Lenfosit Anijen-4
DİF :	Distal İnterfalangeal Eklem
DM :	Diyabetes Mellitus
DMARD :	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DPAH :	Diffüz Parankimal Akciğer Hastalığı
ESR :	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR:	European League Against Rheumatism
HCQ:	Hidroksiklorokin
HDL :	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV :	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
IFN :	İnterferon
IL :	İnterlökin
IV:	İntravenöz
İBH :	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

JAK :Janus Kinaz
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
LEF : Leflunomid
MHC :Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRG :Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX:.....Metotreksat
NK :Doğal Öldürücü Hücreler
NSAİİ :Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
OA :Osteoartrit
PAH:.....Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDE-4 :Fosfodiesteraz-4
PİF:.....Proksimal İnterfalangeal Eklem
PsA :Psöriyatik Artrit
RA :Romatoid Artrit
ReA : Reaktif Artrit
RF :Romatoid Faktör
SLE:..... Sistemik Lupus Eritematozus
SpA :Spondiloartropati
SSZ :Sulfosalazin
TNF :Tümör Nekrozis Faktör
tsDMARD : Hedefe Yönelik Sentetik DMARD
USG :Ultrasonografi
YÇBT:.....Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografisi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Moll Ve Wright’ın Tanımladığı Psöriyatik Artrit (PsA) Tutulum Şekilleri.....	9
Tablo 2. CASPAR Sınıflandırma Kriterleri	16
Tablo 3. PsA’da Periferik Eklem Tutulumunda Ayırıcı Tanı.....	18
Tablo 4. PsA’da DMARD Kullanımı	22
Tablo 5. Biyolojik DMARD Grubu İlaçlar.....	25
Tablo 6. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH) Sınıflaması	30
Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri	45
Tablo 8. Psöriyazis Özellikleri ..	45
Tablo 9. PsA Özellikleri.....	46
Tablo 10. PsA Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	47
Tablo 11. PsA’lı Hastalarda Solunumsal Semptomlar	47
Tablo 12. PsA Hastalarının Akciğer Tomografi Bulguları	48
Tablo 13. İAH Dağılımı	50
Tablo 14. İAH Olan 9 Hastanın Özellikleri ve YÇBT Bulguları.....	51
Tablo 15. İAH Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri.....	55
Tablo 16. İAH Olan Hastaların Solunum Fonksiyon Test Sonuçları.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PsA’da anahtar hücre tipleri ve anahtar inflamatuvar mediatörlerin salgılanması.....	7
Şekil 2. PsA’da doğal ve edinsel immün yanıt yolları	8
Şekil 3. PsA Daktilit	11
Şekil 4. PsA Entezit	11
Şekil 5. Tırnaklarda çukurlaşma (pitting)	11
Şekil 6. Tırnak yatağında ayrışma (onikolizis)	11
Şekil 7. PsA DIF tutulumu	12
Şekil 8. PsA artritisi mutilans.....	12
Şekil 9. DIF tutulumu ile görülen pencil in-cup deformitesi	14
Şekil 10. Asimetrik sakroileit tutulumu	14
Şekil 11. Çalışma akış şeması	49
Şekil 12. BT ve/veya YÇBT görüntülerinde tespit edilen Parankimal Akciğer Lezyonları	50
Şekil 13. Muhtemel UIP paterni	52
Şekil 14. KOP paterni	52
Şekil 15. NSİP paterni	53
Şekil 16. COVID 19 pnömonisi	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriyazis toplumda sık görülen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile kronik olarak seyreden, enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Psöriyazis etiyolojisi multi-faktöriyaldir. Hastalık patogenesizinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Genel popülasyonda prevalansı %1.5-2'dir (1).

Psöriyatik artrit (PsA), psöriyazisle ilişkili inflamatuvar artrit tipidir. PsA klinik olarak heterojen bir hastalıktır. PsA, ailesel ve genetik ilişkiye ek olarak klinik, radyolojik ve serolojik özellikleri paylaştığı spondiloartropatiler (SpA) grubuna dahil edilmiştir. PsA kadınları ve erkekleri eşit şekilde etkiler (2). Genel popülasyonda insidansı yılda yaklaşık 6/100.000; prevalansı yaklaşık 1-2/1.000'dir (3, 4). 2019 yılında yapılan bir meta-analizde, psöriyazisli hastalarda toplam PsA prevalansı % 20, orta-şiddetli psöriyazisi olan hastalarda % 25 hesaplanmıştır (5). Psöriyazisli hastalar arasında PsA prevalansı tahminleri % 4-30 arasında değişmektedir (6).

PsA eklem ve eklem dışı patolojilere bağlı olarak kendisine özgü zengin bir klinik tablo oluşturmaktadır. PsA, psöriyaziste görülen cilt ve tırnak tutulumunun yanı sıra periferik artrit, entezit, daktilit ve omurga lezyonlarına neden olmaktadır. PsA kas-iskelet sistemi belirtileriyle birlikte, yaşam kalitesi üzerinde etkisi olan ve ayrıca mortaliteyi hızlandıran önemli bir hasta yükü yükleyen kardiyovasküler, psikolojik ve metabolik komorbiditelerle de ilişkilidir (7).

PsA başta Human Leucocyte Antigen (HLA) sınıf I, tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL)-1 ve IL-23 olmak üzere birçok genetik faktörün işin içinde olduğu, infeksiyonlar ve tekrarlayan travmalarla (Koebner fenomeninde olduğu gibi) da bağlantılı olduğu düşünülen bir hastalıktır. PsA'da inflamasyonun olduğu alan sinovyumla sınırlı değildir, aynı zamanda kemik, entesis, tendon ve tırnaklarda etkilenmektedir. Hastalığın başlangıç döneminde osteoklast aracılı ortaya çıkan osteitisi yeni kemik oluşumu, periostit ve entezofitler takip etmektedir. Sonuç olarak PsA'da inflamasyon doğal ve adaptif immunitenin etkileşimiyle birlikte asıl olarak TNF'nin başrolü aldığı Th1 ve Th17 aracılı bir olaydır (8).

Akciğerler birçok inflamatuvar hastalıktan etkilenen organlardır. Tutulum paternleri plevral, vasküler, solunum yolu lezyonları ve interstisyel akciğer hastalıkları olarak sınıflandırılır. Akciğerlerde interstisyum, damar endoteli ile alveolar epitel hücreleri arasında kalan bölgedir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), bu alanda meydana gelen herhangi bir akciğer hastalığı olarak tanımlar (9). İntertisyel akciğer hastalıklarının gelişimine birçok sitokin ve inflamatuvar hücrenin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. T helper 17 (Th17) hücrelerinin, pulmoner fibroblastlarda alveolite katkıda bulunan ve sitokin üretimini arttıran hücrelerden biridir. Th17 hücreleri psöriyazis patogenezinde de önemli rol oynar (10). Bu nedenle, interstisyel akciğer hastalığı ve psöriyazisin birlikteliği, muhtemelen paylaşılan temel immünolojik yolaklar temelinde araştırılmaya değerdir.

Ishikawa G ve ark. tarafından 2019 da yapılan bir araştırmada (11), psöriyazise eşlik eden İAH olan hastaların klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. 447 psöriyazis hastasının 21'inde (%4.7) fibrotik akciğer tutulumu tespit edilmiştir. Sadece dört hastada eş zamanlı PsA kliniği vardı.

Peluso ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan diğer bir çalışmada, PsA'lı 387 hastadan oluşan bir grupta %1'lik İAH insidansı bildirilmiştir (12). Bu hastalarda apikal akciğer fibrozuna dair bulgular görüldü. Diğer vaka serilerinde, alt lobların retikülasyonu ve bal peteği görünümü ile ilişkili üst loblarda baskın bir nodüler patern veya buzlu cam opasiteleri dahil olmak üzere PsA hastalarında akciğer tutulumunun çeşitli radyolojik paternlerini bildirmiştir (12). Bu nedenle PsA ve İAH arasında ilişkiyi belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada PsA hastalarında akciğer lezyonlarının sıklığı ve paternlerini tanımlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriyatik Artrit (PsA)

Psöriyatik artrit (PsA); psöriyazis ile ilişkili, kas ve iskelet sisteminin tutulduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (13). Hastalarda cilt ve tırnak tutulumu yanında artrit, daktilit ve/veya entezit vardır. Hem periferik hemde başta sakroiliak olmak üzere aksiyel eklemler etkilenebilir (14). Romatoid faktör (RF) açısından genellikle seronegatifdir. PsA, ortak HLA ilişkileri, karakteristik ortak klinik özellikleri ile seronegatif spondiloartropati ailesinin bir üyesidir (15).

2.1.1. Tarihçe

Psöriyazis ve eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından tanımlanmıştır. “Psöriyazis arthritique” terimi ise 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888’de Bourdillon, psöriyazis ve artrit birlikteliğini ayrıntılı şekilde genişletmiş ve distal interfalangial (DIF) eklemının karakteristik tutulumunu vurgulamıştır. 1948 de Romatoid faktör (RF)’ün tespit edilmesi ile birlikte RF ve romatoid artrit (RA) arasındaki ilişki tanımlanmış ve RA için ayrı tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA üzerinde durulmaya başlanmıştır (16). 1959 yılında Wright, DIF eklem tutulumu, sakroileit ve artrit mütillans gibi PsA’nın özelliklerine dikkat çekerek PsA teriminin kullanımını önermiştir. 1964 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology-ACR) tarafından bu durum onaylanmıştır (17). Moll ve Wright’ın 1973 yılındaki sınıflamasıyla hastalığın entezit ve daktilit tablosu, tırnak tutulumu, asimetrik seyri gibi klinik özellikleri vurgulanmış ve böylece PsA; RF negatifliği beraberinde ankilozan spondilit (AS) ve reaktif artrit (ReA) ile benzerliği nedeniyle SpA grubuna alınmıştır (18). PsA için 2006 yılında sınıflama kriterleri (CASPAR) yayınlanmış olup günümüzde de bu kriterler yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

2.1.2. Epidemiyoloji

PsA’in görülme sıklığı her iki cinsiyette benzerdir. Genellikle 30-50 yaş arasında tanı konulur. PsA’nın ırksal bir afinitesinin varlığı saptanmasa da beyaz ırkta siyahlara göre daha sık görülmektedir. Genetik, psöriyazis ve PsA için predispozan bir faktördür. PsA’lı

hastaların birinci derece akrabalarında %20 oranında psöriyazis, %5 oranında ise PsA tespit edilmiştir (20).

Hastalığın genel popülasyondaki prevalansı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte tahmini prevalansı % 0.01-0.02 oranında; insidansı yaklaşık olarak 2-3/100.000 kişide saptanmıştır (2, 21). Bu tahminlerin çok farklı olmasının nedenleri arasında coğrafi değişiklikler, kullanılan tanısal parametrelerin farklılığı ve takip eden kliniklerin deneyimlerindeki farklılıkların olduğu düşünülmektedir. CASPAR tanı kriterlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile daha fazla epidemiyolojik çalışmalar gündeme gelmiştir. Eder ve ark. tarafından 2019'da Kanada nüfus çalışmasında hastalığın genel popülasyondaki tahmini kümülatif prevalansını 17/10.000, insidansını 15/100.000' olarak açıklamışlardır (22). Norveç'te Madland ve ark. (23, 24) ile İngiltere'de Ogdie ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda benzer olarak prevalans % 0.19 olarak bulunmuştur (23, 24).

Türkiye'de 2010 yılında Havsa bölgesinde yapılan bir toplum tarama çalışmasında psöriyazis prevalansı %0.424, PsA prevalansı %0.050 olarak bulunmuştur. Psöriyazisli olgularda PsA prevalansı ise %12 olarak görülmüştür (25). Yine 2016 da Eder ve ark. tarafından 464 psöriyazisi olan hastanın 8 yıllık takip verileri sunulmuş; 51 hastada PsA gelişmiş (%10.9), psöriyasız hastalarında yıllık PsA insidans oranı %2.7 hesaplanmıştır (26). PsA hastalarının çoğunda; psöriyazis, artrit başlangıcından önce gelmekte ve cilt bulgusu ile eklem hastalığı tanısı arasındaki medyan süre genellikle 7-8 yıl olmaktadır (27). PsA tanısı alan olguların %70'inde psöriyazis tanısı mevcut iken; %30'nda psöriyazis, artrit bulguları ile eşzamanlı veya ilerleyen dönemde ortaya çıkar. Bununla birlikte artrit, hastaların yaklaşık %13-15'inde cilt hastalığından önce gelir; yaklaşık %15'inde cilt ve eklem belirtileri aynı anda meydana gelir (4).

Cilt hastalığının şiddeti ve eklem tutulumu arasında ilişki mevcuttur. Eder ve ark. tarafından 2016 yılında 464 hasta ile yapılan prospektif çalışmada tırnak distrofisi, kafa derisi ve perianal bölgede cilt bulgusu olan psöriyazis hastalarında PsA gelişim riski daha yüksek olduğu görülmüştür (28).

2.1.3. Etiyopatogenez

Psöriyazis ve PsA'nın etiyojisi henüz tam olarak tanımlanmamasına rağmen; genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (29).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik araştırmalar ve Genome Wide Association Analysis (GWAS) başta olmak üzere yapılan araştırmalarda PsA'nın genetik geçişini destekleyen birçok veri mevcuttur. Psöriyazis ve PsA hastalarının yaklaşık yarısında birinci derece akrabalarında aile öyküsü mevcuttur. Yine aile çalışmalarında, 1. Derece yakınlarında PsA olanların, PsA geliştirme olasılıkları 55 kat fazla bulunmaktadır (30). Hastalık geçişinde genetik komponentin önemli rol oynadığını düşündüren aile ve ikiz çalışmaları mevcuttur. Özellikle HLA klas 1 ile sıklıkla birliktelik göstermektedir (31). İkiz ve aile çalışmalarında psöriyazis için kalıtım ihtimalleri %50-90 iken PsA'da bu oran % 80-100'e kadar artmaktadır (32). Monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha yüksek hastalık konkordansı saptanması da genetik geçiş olduğunu desteklemektedir (33).

6. kromozomun kısa kolunda yerleşen MHC bölgesinin keşfiyle psöriyazis ve PsA'nın genetik geçişi hakkında yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Psöriyatik hastalıkla en güçlü genetik ilişkiler, sınıf I MHC bölgesinde bulunur. PsA'da özellikle HLA B*0801, B*38:01, B*39:01, B27 ve C*0602 allellerinin görülme sıklığı artmıştır (33). Bu genler PsA'da görülen farklı klinik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Daktilit, HLA-B*27:05 ve B*08:01 haplotipleri ile bağlantılı iken; entezit, B*25:05-C*01:02 ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, genişletilmiş haplotip B*08:0101-C*07:01:01 sinovit, eklem deformitesi ve füzyonu olan hastalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (34).

HLA-B27'nin varlığı cilt ve eklem bulguları arasında görülen sürenin kısalmasıyla ilişkili bulunurken, HLA-C*0602 allelinin varlığı cilt ve eklem bulgusu arasındaki sürenin daha uzun olması ve daha hafif eklem bulgularına neden olduğu düşünülmektedir (35).

GWAS araştırmalarında hem psöriyazis hem de PsA hastalarında TNF, IL-12A/12B, IL-23 ile, Nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) gen ekspresyon ve sinyalinde rol oynayan TNIP1, CARD14 ve TNFAIP3 ile gen polimorfizm sıklığının arttığı gösterilmiştir (33, 35).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

PsA patogeneğinde rol oynayan tetikleyici faktörler arasında bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, stres, obezite, travma, sigara içimi sayılabilir. Enfeksiyöz etmenler arasında üzerinde en çok durulanı streptokok türleridir. Streptokok enfeksiyonları özellikle tonsillektomili hastalarda psöriyazis gelişimini kolaylaştırdığı, hatta psöriyatik plaklardan elde edilen örneklerde streptokok kolonizasyonunun baskın olduğu gösterilmiştir (36). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olgularda da PsA sıklığında artış bildirilmiştir; ancak bu durum virüs ilişkili tetiklenme olabileceği gibi CD4+/CD8+ T hücrelerinde etkilenmeye de bağlı olabileceği düşünülmektedir (37, 38).

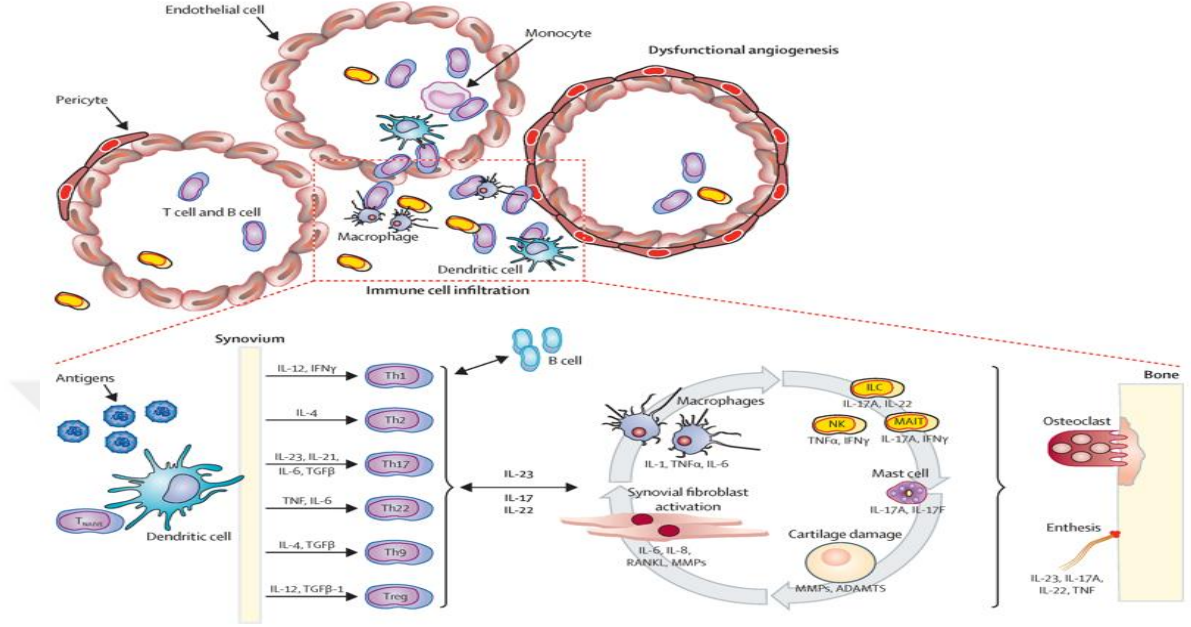
Bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler de PsA patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bağırsak florasının patojen mikroorganizmalar lehine bozulması Th17, TLR, dendritik ve mast hücreler aracılığı ile çeşitli yollarla inflamatuvar yanıt tetiklenir. PsA ve diğer spondiloartropatiler ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) birlikteliği, IBH olmayan hastalarda da bağırsakta subklinik inflamasyonun varlığı bu görüşü desteklemektedir (39).

Travmaya yatkın vücut bölgelerinde psöriyatik lezyonların sıkça görülmesi (Kobner Fenomeni), travmanın psöriyazis gelişimi üzerine etkisini göstermektedir (40). Obezite, psöriyazis gelişimi açısından bir risk faktörü olarak bilinir ve dolaylı olarak PsA gelişimi yönünden artmış risk olduğu tahmin edilmektedir. Genç adölesanlarda yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksinin yüksek olması, PsA gelişimi açısından istatistiki olarak yüksek bulunmuş ancak bu ilişkinin düşük derecede olduğu vurgulanmıştır (40). Sigara ile PsA gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu vurgulanmakta ve bunun özellikle HLA-Cw06 alleli taşımayanlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (41).

2.1.3.3. İmmunolojik Faktörler

PsA'nın karakteristik patolojik özelliği sinoviyal hücre hiperplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülarite artışıdır (42). Sinovyal hücre hiperplazisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu RA'daki histopatolojik değişikliklerle benzerlik gösterir. Ancak, sinovyal hiperplazi ve makrofaj infiltrasyonu RA'ya göre daha az iken, sinovyumda vaskülarite artışı PsA'da daha belirgindir (43).

Şekil 2. PsA'da doğal ve edinsel immun yanıt yolları (Kaynak 37'den alınmıştır, “[https://www.thelancet.com/-/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30830-4/references](https://www.thelancet.com/-/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30830-4/references)”)



Entezis alanlarında stres, travma gibi çevresel faktörler IL-23 salınımına neden olarak IL-17 ile IL-22, TNF gibi mediatörler aracılığı ile kemik yıkımı ve patolojik yeni kemik formasyonuna neden olur. IL-17 üreten hücrelerin artmasıyla sinoviyal inflamasyon ve anjiogenez artışı meydana gelir. Sinoviyositlerden artan NF- κ B, RANK ligand (RANKL) ekspresyonu, TNF ve IL-17'nin de etkisiyle ortamda bulunan osteoklast prekürsörleri osteoklastlara dönüşerek kemik erozyonuna yol açar. Osteoklastogenezde önemli bir rol oynayan RANK, osteoblast prekürsörlerinden salınan RANKL ile etkileşerek osteoblastik farklılaşmayı da uyarır. Bu yeni kemik yapımı sürecinin ise henüz tam aydınlatılamamakla birlikte TGF- β , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kemik morfojenik protein (BMP) ve Wnt etkisiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (44, 45). Başta TNF olmak üzere diğer sitokinlerin de etkisiyle ortamda MMP artışı kıkırdak harabiyetine katkıda bulunur (46, 47). Tüm bu immunolojik mekanizmalar sonucunda klinikte karşımıza entezofit, ankiloz, periostit ve sindesmofit bulguları ortaya çıkar.

PsA ile ilgili esas sorulardan biri, Th-17 hücrelerinin hastalık mekanizmasında ana etmen olması üzerinedir. Bir çalışmada, CD4⁺ Th-17 ve CD8⁺ Th-17 hücrelerinin PsA'lı hastalarda, RA'lı hastalar ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu

bildirilmiştir(48). Ayrıca CD8+ hücrelerin, sinoviyal sıvıda PsA'lılar da, RA'lı hastalara göre daha yüksek olduğu, bu yüksekliğin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile korele olduğu ve doppler ultrasonografi ile görüntülemeye aktif sinovit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine psöriyazis hastalarında yapılan bir çalışmada, psöriyatik hastalarda serum IL-23 düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır (49). Bundan hareketle, IL-17 ve IL-23 yolaklarını hedef alan ve PsA tedavisinde kullanıma giren birçok yeni ajan mevcuttur.

2.1.4. Klinik Özellikler

PsA'da en sık gözlenen klinik bulgular; psöriyatik cilt lezyonları, eklem ağrıları ve sabah tutukludur. Hastaların çoğunda sabah tutukluğu 30 dakikadan fazla sürmekte ve fiziksel aktivite ile eklem ağrıları hafiflemektedir. Hastalarda periferik ve aksiyel eklem tutulumu, entezit, daktilit bulguları, tırnak tutulumu, gözde üveit ve gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir. Artrit ile başvuran hastaların %60-70'inde psöriyazis öyküsü mevcuttur (49).

Etkilenen eklemlerde çoğunlukla; şişlik, efüzyon ve hassasiyet gibi fizik muayene bulguları görülür (50). İzole monoartritten, spinal tutulumu kadar birçok farklı eklem tutulumu bir arada veya izole olarak görülebilir ve takiplerde paternler arası geçiş olabilmektedir. Moll ve Wright psöriyatik artriti klinik olarak 5 gruba ayırmışlardır. Günümüzde hala bu sınıflama kullanılmaktadır(Tablo 1) (51).

Tablo 1. Moll ve Wright'in tanımladığı Psöriyatik Artrit tutulum şekilleri

Eklem Tutulum Şekli	Sıklık
Distal Artrit	%5-10
Asimetrik oligoartrit	%70-80
Simetrik poliartrit (romatoid artrit benzeri)	%5-20
Spondiloartropati	%5-20
Artritis mutilans	%1-5

En sık görülen eklem tutulum şekli, asimetrik oligoartriküler tutulumdur. Oligoartriküler tutulum; beşten az eklem tutulumu görülür, genellikle asimetriktir ve erkek cinsiyette daha baskın olarak görülür. Diz eklemine yanında distal interfalangial (DİF), proksimal interfalangial (PİF), metakarpofalangial (MKF) eklem tutulumları da görülebilir.

Simetrik poliartiküler tutulum; 5 veya daha fazla eklem tutulumunun olduğu formdur, kadın cinsiyette daha sık rastlanmaktadır. Simetrik olması ve küçük el eklemlerinde tutulum olmasından dolayı romatoid artrit ile karışabilir (29). Erken dönem hastalarda düşük oranda görülmekte, zaman içerisinde oranı artmaktadır.

DİF tutulumu ve artrit mütillans; PsA’da daha spesifik olan tutulum şeklidir. Hastaların %5-10’unda görülmekte ve sıklıkla daktilit ve tırnak lezyonları ile birliktelik göstermektedir. Artrit mütillans, en ciddi eklem tutulum tipidir ve ileri derecede eklem harabiyeti yapabilir, periferik eklemlerde ciddi kemik hasarı, falankslarda kısalma ve teleskopik parmak deformitelerine yol açabilir. Radyolojik olarak eklem erozyonları, osteoliz ve ‘‘kalem-hokka görüntüsü’’ ile karşımıza çıkar (44, 52).

Spinal tutulum hastaların %5-20 civarında görülmekle birlikte, uzun süreli hastalıkta sıklığı artmaktadır (53). Erkek cinsiyette daha sık görülmekte ve özellikle sakroiliak eklem tutulumu ile HLA-B27 birlikteliği sıktır. Tek taraflı veya bilateral tutulum gözlenebilir.

Periartiküler tutulum

Daktilit ve entezit, PsA’nın tipik tutulumlarındandır. Sosis parmak olarak da adlandırılan daktilit; tendon ve komşu sinovyumda inflamasyon sonucu el-ayak parmaklarında diffüz şişlik ile karakterizedir ve hastaların %40-50’sinde görülebilir (Şekil 3). İlerleyen dönemde radyolojik hasara da yol açabilir (54). Entezit, tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı yerdeki inflamasyonuyla oluşur. En sık aşil tendonu, plantar fasya, epikondilleri tutar (Şekil 4). PsA’lı hastalarda normal popülasyona göre sıklığı artmıştır, hastaların yaklaşık %30-50’sinde görülmektedir (55). Asemptomatik olabileceği gibi, şişlik ve ağrı gibi klinik belirtilerle kendini belli edebilir. Asemptomatik olgularda Ultrasonografi (USG) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda entezit varlığı gösterilmiştir (56). Entezitle birlikte ekstensor tenosinovit etkilenen tendon boyunca ödeme neden olabilir.



Şekil 3. Psöriyatik Artritli bir hastada daktilit görünümü; 4. parmakta diffüz şişlik



Şekil 4. Psöriyatik Artritli bir hastada aşil tendonunda entezit görünümü

Tırnak değişiklikleri; PsA'nın eklem bulguları ile yakından ilişkilidir. Psöriyazisli hastalarda %46 oranında görülürken (57); PsA hastalarının %80-90'ın da tırnak lezyonları görülür (58). Tırnak yatağında çukurlaşma (pitting), tırnaklarda renk değişikliği, onikolizis, hiperkeratoz gibi tırnak bulguları görülebilir. En yaygın görülen tırnak değişikliği, ellerde pitting (tırnaklardaki çukurlaşmalar), ayaklarda ise hiperkeratozdur (Şekil 5). Onikolizis ise tırnak yatağında ayrışma ile seyreden ve fungal enfeksiyonlarında da sık görülen bir bulgudur (Şekil 6). Fungal kültür alınarak ile ayrımı yapılabilir. Diğer tırnak bulguları ise lökonişi (beyaz çizgilenmeler), lunula da kırmızı noktalanmalar ve tırnak plağında dökülmelerdir. Tırnak değişiklikleri, DİF eklem tutulumu olan hastaların neredeyse tamamında görülür (59).



Şekil 5. Tırnaklarda çukurlaşma (pitting)



Şekil 6. Tırnak yatağında ayrışma (onikolizis)



Şekil 7. Psöriyatik artrit klasik distal interfalangial (DIF) tutulum



Şekil 8. PsA artrititis mutilans (A) Klinik görünüm (B) Radyografik görünüm

(Kaynak: QJM: An International Journal of Medicine, 2020, 765–766)

Pitting ödem; ellerde ve ayaklarda diffüz şişlik ile karakterizedir. Genellikle asimettiktir ve eklem tutulumu eşlik edebilir. PsA’da diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (60).

Oküler tutulum; konjonktivit ve üveit şeklinde olabilir. PsA hastalarında, en sık göz tutulum şekli %20 görülme sıklığı ile konjunktivittir. Üveit, ani gelişen görme hasarı ve kırmızı göz kliniği ile seyreder. PsA’da %7 sıklıkla görülür. AS den farklı olarak genellikle bilateral, lensin posteriorunda ve kronik üveit olarak gelişir. PsA’lı hastalarda aksiyel tutulum varlığında; üveit ağırlıklı olarak erkek hastalığı, periferik artrit varlığında; kadın cinsiyette daha sık görülür (61). Aksiyel tutulumlu olanlarda üveit, sadece periferik tutulumu olan hastalara göre daha fazla HLA-B27 pozitifliği ile beraberdir. HLA B27'ye ek olarak, IL-23R'deki polimorfizmler gibi birkaç genetik faktör, AS, İBH, PsA ve üveit için ortaktır (62).

Kardiyak tutulum; PsA hastalarında herhangi bir kardiyovasküler hastalık veya risk faktörü olmamasına rağmen, sağlıklı bireylere göre erken ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon gelişme riski artmıştır (63). Çeşitli mekanizmalar (sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, endotel hücre zarı komponentlerine karşı gelişen antikorlar, hiperhomosisteinemi, oksidatif stres, CRP yüksekliği) erken vasküler hasar gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (64).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Psöriyatik artritte tanı koydurucu spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Akut faz reaktanlarında artış ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği tanıda yardımcıdır.

Hastaların %40'ında akut faz reaktanlarında artış, %30 unda lökositoz ile eş zamanlı ESR artışı görülebilir. C-Reaktif Protein (CRP) ve ESR yüksekliği hastalık aktivasyonu ile ilişkili iken; değerlerin normal olması hastalık aktivitesi ile ilgili zayıf bilgi verir (65).

PsA'da uzun süreli nonsteroid anti-inflamatuar ilaç kullanımına bağlı demir eksikliği görülebilir bu da demir eksikliği anemisi ile prezente olabilir. Ayrıca kronik hastalığa bağlı anemi gelişebilir (4).

RF, Antinükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrülünize peptid antikorları (anti-CCP) gibi otoantikorlar, PsA hastalarının çok küçük bir kısmında pozitif bulunmaktadır. PsA'lı hastalarda RF pozitifliği yaklaşık olarak %5-10, anti-CCP düzeyi de %6-10 civarındadır. Bu pozitiflik daha çok poliartriküler tipte ve kadınlarda görülür. ANA pozitiflik oranı ise %10-14 arasında seyretmektedir (4).

Psöriyazis hastalarında PsA gelişimi açısından yol gösterici genetik belirteçlerden biri, HLA-B27'dir. Özellikle spondiliti olan hastalarda, asemptomatik olursa dahi, tanısal açıdan önemlidir (66). HLA-Cw06, psöriyazis ve PsA ile ilişkili diğer bir doku antijenidir. Özellikle PsA'nın daha geç başlangıçlı olması nedeniyle, sadece psöriyazisi olanlarda, PsA hastalarına göre daha fazla görülmektedir. Klinik uygulama da rutin tanısal test olarak kullanılmaz (67, 68).

Hipergamaglobulinemi ve monoklonal gammopati PsA'lı olgularda görülebilirken; özellikle IgA yüksekliği spondiloartrit ile ilişkilendirilmiştir. Monoklonal gammopati gelişimi ise hastalarda ileri yaş, hastalık süresinin uzunluğu, yüksek ESR ve hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç (DMARD) kullanımının azlığı ile ilişkili bulunmuştur (69).

PsA'lı hastaların cilt lezyonunun şiddeti ile orantılı şekilde %10-20 vakada hiperürisemi görülebilir. Bu durum hızlı hücre dönüşümüne bağlı, artmış nükleoprotein katabolizmasının sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca cilt lezyonları nedeni ile verilen fototerapinin komplikasyonu sonucu olarak da görülebilir (70).

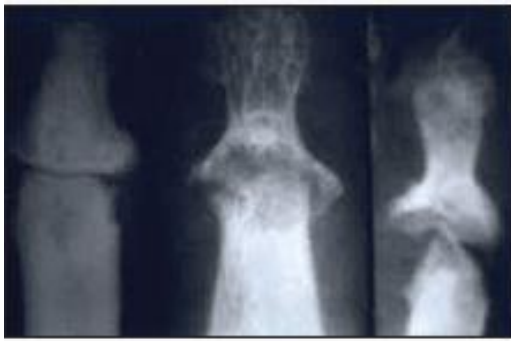
2.1.6. Radyografik Değişiklikler

PsA'da diğer inflammatuar artritlere göre daha spesifik radyografik bulgular görülebilir. Eklemlerde veya aynı parmağın farklı eklemlerinde aynı anda hem kemik erozyonları hem

de yeni kemik oluşumu birlikte görülebilir. Radyografik değişiklikler birçok hastada klinik bulgulardan çok daha önce ortaya çıkar (71). PsA'lı hastaların yaklaşık 2/3'ünde tanı konulduğu anda, radyolojik hasar söz konusudur (72). Bu periferel ve aksiyel radyografik bulgular PsA'nın RA ve AS'den ayırımında önemli rol oynamaktadır.

Periferel eklemlerde; DIF tutulumu ile görülen kalem hokka (pencil-in-cup) deformitesi (Şekil 9), metakarpal kemik ve falanksalarda osteoliz ile oluşan teleskopik parmak görüntüsü, küçük kemiklerde ankiloz, entezis alanlarında periost inflamasyonu ve yeni kemik oluşumu görülebilir (73). Daktilit görünümü tüm parmakta yumuşak doku şişliği ile radyografiye yansıyabilir. DIF tutulumunda subkondral kist ve ankiloz gibi destrukatif değişikliklere rastlanabilir. Aynı eklem bölgesinde ankiloz ve osteolizin beraber görülebilmesi PsA'da görülen başka bir özelliktir. Juksta-artiküler yeni kemik oluşumu; PsA ile bağımsız olarak ilişkilendirilen tek bulgu olup, aynı zamanda CASPAR kriterlerinde de bulunmaktadır (74).

Aksiyel eklemlerde ise; AS'de görülen simetrik sakroileit görünümüne karşılık; PsA'da asimetrik sakroileit görünür (Şekil 10). Yine AS'de vertebralarda ardışık ve asendan spondilit görülürken; PsA'da vertebralarda atlamalı tutulum ve kaba, para-marjinal sindesmofitler dikkat çeker.



Şekil 9. DIF tutulumu ile görülen pencil-in-cup deformitesi



Şekil 10. Asimetrik sakroileit tutulumu

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); artiküler, peri-artiküler yumuşak doku, ligaman ve tendon kılıfı patolojilerini göstermede USG ve direk grafilere göre daha duyarlıdır (75). İlgili eklem komşuluğundaki kemik iliği ödemi gösterilmesi, entezal

bölgelerdeki subklinik inflamasyonun ortaya çıkarılmasında önemlidir (76). MRG, hastaların %30 dan fazlasında, hafiften ciddiye sakroileiti tanısında yardımcı olur ancak; genellikle MRG bulguları ile hastanın semptomları korelasyon göstermemektedir. MRG, genellikle omurga mobilitesinde kısıtlanma ve hastalık süresi ile korelasyon göstermektedir.

Psöriyatik artrit aynı zamanda azalmış kemik mineral dansitesi ile ilişkilidir. Bu da osteoporoz ve artmış kırık riskine yol açar (77).

2.1.7. Tanı

PsA tanısı düşünülen bir hastada öncelikle kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır. Hastanın önceki cilt lezyonları, eklem tutulumları ve entezit belirtileri dikkatle sorgulanmalıdır. İnflamatuvar bel ağrısı, göz tutulumu, daktilit öyküsü, İBH varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Aile öyküsünde inflamatuvar artrit, İBH ve psöriyazis varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede psöriyatik lezyonlar, tırnak lezyonları, artrit ve entezit varlığı gözden geçirilmelidir.

PsA tanısı, genellikle psöriyazise sekonder gelişen inflamatuvar karakterde eklem ağrısı varlığında klinik şüphe ile konur. Daha az sıklıkla da olsa, PsA, psöriyazisten önce ortaya çıkabilir (psöriyatik artrit sine psöriyazis). Bu gibi durumlarda PsA'yı düşündürecek, DİF eklem tutulumu, asimetrik patern, tırnak lezyonları, daktilit ve psöriyazis aile öyküsü gibi bulgular araştırılmalıdır (78). Cilt lezyonları açısından, hastanın fark edemeyebileceği sakral bölge, kulak arkası, sternum, meme altları ve aksiller bölge mutlaka muayene edilmelidir. Laboratuvar testleri akut faz reaktanları (ESR ve Crp), RF ve HLA-B27 bakılması önemlidir. Direk grafi ya da MRG ile sakroileit araştırılabilir, USG ile entezit varlığı ortaya konabilir. PsA için yaygın kullanılan sınıflama kriteri CASPAR (Clasification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterleridir (78). CASPAR kriterleri 2006 yılında, 588 PsA hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda, %90'nın üzerinde hassasiyet ve duyarlılık ile sınıflama kriteri olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlerin en önemli avantajı, hastada psöriyazis olmazsa bile hasta PsA olarak sınıflandırılabilmektedir [67].

Tablo 2. CASPAR Sınıflandırma Kriterleri

Kategori	Açıklama	Puan
Psöriyazis varlığının kanıtı (herhangi biri)	Halen mevcut olan psöriyazis	2
	Psöriyazis öyküsü	1
	Ailede psöriyazis varlığı	1
Psöriyazis tırnak değişiklikleri	Onikoliz, pitting ve hiperkeratoz varlığı	1
RF negatifliği	ELISA veya nefelometrik yöntemlerle yapılmış ölçüm	1
Daktilit varlığı veya öyküsü	Halen mevcut daktilit varlığı veya daktilit öyküsü	1
Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik oluşumu	El ve ayakta eklem kenarına yakın ossifikasyon bulgusu (osteofit formasyonu hariç)	1

* İnflamatuar eklem hastalığına ek olarak skorun ≥ 3 puan olması ile tanı konur.

2.1.8. Ayırıcı tanı

PsA ayırıcı tanısında, özellikle poliartriküler tutulum şekli ile başvuran hastalarda RA akılda tutulması gereken hastalıkların başında gelir. Özellikle cilt lezyonları henüz ortaya çıkmamış PsA olgularında sıklıkla tanıda güçlük yaşanmaktadır. Cilt ve tırnak değişiklikleri, DIF eklem tutulumu, daktilit ve entezit, sosis parmak, inflamatuvar bel ağrısı ve asimetrik eklem tutulum şekli PsA lehinedir (19). RF ve anti-CCP pozitifliği, fizik muayenede simetrik tutulum ile romatoid nodül varlığı ise daha çok RA'yı düşündürür; ancak %5-10 oranda PsA'da RF veya anti-CCP pozitifliği görülebileceği unutulmamalıdır. PsA'da tüm vertebrada tutulum olabilirken; RA'da yalnızca servikal tutulum eşlik edebilir.

Asimetrik oligoartrit tutulumunda; bilinen İBH varlığı enteroartrit düşündürmekle birlikte; 1-6 hafta önce geçirilen genitoüriner veya gastrointestinal enfeksiyon öyküsü varlığında reaktif artrit akla gelmelidir (79).

DIF eklem tutulumunda, ayırıcı tanıda osteoartrit (OA) düşünülmelidir. PsA'da DIF tutulumuna daktilit ve tırnak değişiklikleri ile eşlik ederken; OA'da nodüler kemik değişikliği; Haberdan ve Bouchard nodülleri görülür. İlerlemiş hastalıkta radyografik değişiklikler ile de ayırım mümkündür. Ayırımı net yapılamayan olgularda MRG tanıya yardımcıdır. PsA entezislerde inflamasyonla birlikte diffüz kemik ödemi görülürken; OA'da enteziste kalınlaşma ve daralmış eklem aralığı görülür (80).

Aksiyel tutulumun ön planda olduğu olgularda sıklıkla AS ile karışabilir. İnflamatuvar bel, boyun ve sırt ağrısı, hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluğu tarifleyen olgularda AS akla gelmelidir. AS genellikle daha ağır klinik ile seyreder, ayırıcı tanıda özellikle radyolojik bulgular oldukça önem taşır. Cilt bulguları haricinde asimetric sakroileit, para-marjinal sindesmotiler ve servikal vertebranın daha sıklıkla tutulması PsA ile uyumlu bulgulardır (81).

Nadiren de olsa monoartrit tutulum ile giden olgularda septik artrit ve kristal artropatiler ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. PsA'da ürik asit yüksekliği de görülebileceğinden ayırıcı tanıda sinoviyal sıvı incelemesi önerilmektedir. Ancak PsA düşündürecek; cilt ve tırnak tutulumu, entezit, daktilit, aksiyel tutulum bulunan hastalarda sinovial sıvı incelemesinde monosodyum urat kristalleri varlığında gut ile PsA'nın birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır. Septik artrit ise hasta ani başlangıçlı diz veya kalça ağrısı ve ateş kliniği mevcuttur (Tablo 3).

2.1.9. Komorbiditeler

PsA hastalarında, en önemli komorbiditelerden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalarda kardiyak ölüm, inme ve myokard infarktüsü insidansı artmıştır, özellikle hastalık modifiye edici ilaçlar (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, (DMARD) tedavisi almayan hastalarda bu risk daha fazla bulunmuştur (82).

PsA'lı hastalarda ayrıca hipertansiyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar sağlıklı popülasyona göre hastalık riski artmıştır. PsA hastalarda yapılan 150.677 olgu içeren bir meta-analizde hipertansiyon %34, metabolik sendrom %29, obezite %27, hiperlipidemi %24, KVH %19 oranında saptanmıştır (83). Metabolik sendrom, PsA'lı hastalarda yaygın olarak görülür

ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Buna karşılık, PsA'lı hastalarda malignite prevalansında artış yoktur (84).

Tablo 3. Psöriyatik Artrit Periferik Eklem Tutulumunda Ayırıcı Tanı

	Psöriyatik Artrit	RA	OA	GUT
Eklem Tutulumu	Ön planda DIF tutulumu	PIF + MKF tutulumu (DIF tutulumu yok)	DIF, ,KMK eklem tutulumu	DIF tutulumu nadir
Tutulum Tipi	Genelde asimetrik	Simetrik	Simetrik	Asimetrik
Erozyon Tipi	Marjinal erozyon	Marjinal erozyon	Beklenmez	Tofuslu gut dışında nadir
Radyolojik Bulgular	Periostal yeni kemik oluşumu ankiloz, osteoliz, sindesmofit,	Periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma	Eklem aralığında daralma,osteofit, subkondral skleroz ve psödokistler	Erken dönemde yumuşak dokuda şişlik, geç dönemde erozyon
Extra-Artiküler Bulgular (Entezit, Daktilit, Tırnak Tutulumu)	Sık	Nadir	Nadir	Nadir

PsA'lı hastalarda ayrıca hipertansiyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar sağlıklı popülasyona göre hastalık riski artmıştır. PsA hastalarda yapılan 150.677 olgu içeren bir meta-analizde hipertansiyon %34, metabolik sendrom %29, obezite %27, hiperlipidemi %24, KVH %19 oranında saptanmıştır (83). Metabolik sendrom, PsA'lı hastalarda yaygın olarak görülür ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Buna karşılık, PsA'lı hastalarda malignite prevalansında artış yoktur (84).

Hastalarda komorbiditelerin varlığı; yaşam şekli, fonksiyonel kapasite, kullandığı ilaçlar ile ilişkili olup, patogenezinde uzun süreli sistemik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Sitokinler etkisiyle başlayan sistemik inflamasyonla tetiklenen insulin direnci endotel

hasarına neden olmakta, bu süreçte etkisi artan ateroskleroz ile KVH için zemin oluşturulmaktadır. KVH ın PsA'lı hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biri olması nedeni ile Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) , düzenli aralıklarla açlık kan şekeri bakılması, tansiyon, vücut kitle indeksi (VKİ) ve lipid profilinin takibini önermektedir (85).

PsA'da DM sıklığının artışı, sistemik inflamasyonla artan insülin direnci ve azalmış egzersiz sıklığı, obezite artışı ile ilişkilendirilebilir. Ek olarak tedavide kullanılan oral veya topikal kortikosteroidler de DM riskini arttırmaktadır (86). Obezite ile PsA arasındaki çift yönlü bir ilişki mevcuttur. Adipoz dokunun; TNF- α , Th17, IL-6, leptin ve adiponektin gibi mediyatörler vasıtası ile inflamatuvar durumu tetiklediği düşünülmektedir (87). Eklemelerde aşırı kilo nedeniyle oluşan mikro travmalar sistemik inflamasyonu tetiklemektedir. Yine aşırı kilo eklem kısıtlılığını arttırarak fiziksel aktiviteyi engeller ve obeziteyi arttırabilir. Yapılan çalışmalarda obezite ve metabolik sendromun sıklığı, hastalık aktivasyonu ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkilendirilmiştir (88). PsA tedavisinde kullanılan metotreksat ve leflunamid gibi ilaçların kullanımı da eşlik eden karaciğer hastalığına katkıda bulunur; bu nedenle bu hastalarda tedavi seçimi yaparken dikkatli olunmalıdır.

Psöriyazisi olan hastalarda zayıf benlik saygısı, cinsel işlev bozukluğu, anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi gibi çeşitli psikopatolojilerin yüksek oranları bildirilmiştir. Depresyon ve anksiyete, sadece psöriyazisi olanlara göre, PsA'da daha sık görülmektedir (89).

2.1.10. Tedavi

PsA tedavisi, hastalığın eklem tutulumu, cilt ve tırnak tutulumlarına ait şikayetlerini kontrol altına almak, eklem hasarının önlemek ve yaşam kalitesini arttırmayı amaçlamalıdır. Özellikle hastanın erken tanı, tedavi ve takibi açısından, başta romatoloji olmak üzere dermatoloji, oftalmoloji, gastroenteroloji, kardiyoloji ve endokrinoloji gibi birçok bilim dalı tarafından multidisipliner bir yaklaşım ortaya konulması gerekmektedir (90). PsA'da tedavi yaklaşımı farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanılmasıyla oluşur.

2.1.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Farmakolojik olmayan yaklaşımlar içinde en önemli basamak hasta eğitimidir. Hastalar hastalığın doğal süreci, komplikasyonları, eşlik edebilecek komorbiditelerin sıklığı, hastalık aktivitesi ve tedavi seçimi gibi konularda bilgilendirilmelidir. Takip aralıkları ile takip ve tedaviye devamlılığın önemi, olası ilaç yan etkileri gibi konularda yapılacak bilgilendirmeler hastanın tedaviye uyumunu arttırabilir. Hastalar uygun egzersiz ve fizik tedavi programlarını sürdürmeye teşvik edilmelidir. Obezite ve stres gibi faktörlerin hastalığa etkisi anlatılmalı, hastanın sigarayı bırakması güçlü şekilde tavsiye edilmelidir (91).

2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi

NSAİİ ve Glukokortikoidler: PsA tedavisine genellikle bir NSAİİ ilaç ile başlanmaktadır. Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve non selektif NSAİİ'ler kullanılabilir. NSAİİ hafif sinovit ve aksiyel semptomların kontrolünde kullanılır; cilt bulgularına etkisizdir. Herhangi bir NSAİİ'nin, etkinlik bakımından diğer bir NSAİİ'e üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Bu yüzden, seçilecek NSAİİ, hekimin tecrübesi, hastanın ilaç toleransı ve yan etki durumuna göre belirlenmelidir. Başlıca yan etkiler; kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal yan etkilerdir. Özellikle nonselektif NSAİİde gastrointestinal yakınmalar, selektif NSAİİ için ise kardiyovasküler yan etkiler ön plana çıkarken, renal yan etkiler her iki grup ilaç içinde geçerlidir (92). Oral veya lokal glukokortikoid; yalnızca gerekli durumlarda olabildiğince en kısa süre ve dozda kullanılması önerilmektedir. Aksiyel tutulumun kontrolü için kullanımı önerilmez. Genellikle DMARD grubu ilaçların etki süresi başlamasına kadar geçen sürede, köprü tedavisi olarak semptom kontrolü için kullanılırlar (93) (Tablo 4.)

Metotreksat (Mtx): Hastalarda orta-ciddi artrit varlığı ve hastalık aktivitesi uzun süren kişilerde; çoğu zaman ilk bir ay NSAİİ kullanımı ile yeterli yanıt alınamaz ve tedaviye DMARD grubu ilaç eklenir. İlk seçenek genellikle Mtx olup, periferik artritli hastalarda aksiyel semptomu olsun ya da olmasın, tercih edilebilir (94). Mtx tedavisi başlanmadan önce mutlaka hastanın hemogram, biyokimya dahil olmak üzere rutin laboratuvar testlerinin normal olduğu görülmeli, hepatit serolojisi ve akciğer grafisi kontrol edilmelidir. Mtx öncesi hasta komorbiditeler açısından tetkik edilmeli; Tip 2 DM tanılı

ve/veya obez hastalarda hepatik fibrozis riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır (95). Mtx, düşük doz ile başlanıp hızla 15 mg/hafta dozuna çıkılmalıdır. Gerek görüldüğünde 25 mg/hafta doza kadar artırılabilir. Oral kullanımına ek olarak, parenteral uygulama ile de kullanılabilir. Özellikle, subkutan yöntem, intramüsküler yola göre kullanım kolaylığı açısından daha çok tercih edilmektedir. Parenteral uygulama ile doz 25 mg/hafta veya nadiren 30 mg/haftaya kadar çıkılabilir. Mtx alan tüm hastalara folik asit desteği sağlanmalıdır, bu hastalarda Mtx'in ertesi günü uygulanacak folik asit takviyesi, yan etkilerin azaltılmasında faydalı olacaktır. Mtx kullanımına bağlı gelişebilecek en önemli yan etkiler karaciğer toksisitesi, kemik iliği depresyonu ve interstisyel akciğer hastalığıdır. Ayrıca, Mtx'e bağlı gelişebilecek böbrek hasarına karşı dikkatli olunmalıdır.

Leflunamid: Mtx tedavisi ile yeterli yanıt alınamayan, Mtx'e bağlı ciddi yan etki görülen veya Mtx'i tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir. 3 ay boyunca uygun dozda Mtx kullanımına rağmen, devam eden eklem şişliği olan hastalarda ve Mtx kullanımı sırasında karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etki gelişen hastalarda, 20 mg/gün'lük dozlarda leflunamid tedavisine geçilebilir. Periferik artrit, daktilit ve cilt lezyonları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir; ancak radyografik eklem hasarı üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur (96, 97). Leflunamid bağlı en sık görülen yan etki bulantı ve kusmadır. Özellikle Mtx ile birlikte kullanımında gastrointestinal yan etki ve hepatotoksikite riski artmakta; daha sık ve dikkatli takip önerilmektedir.

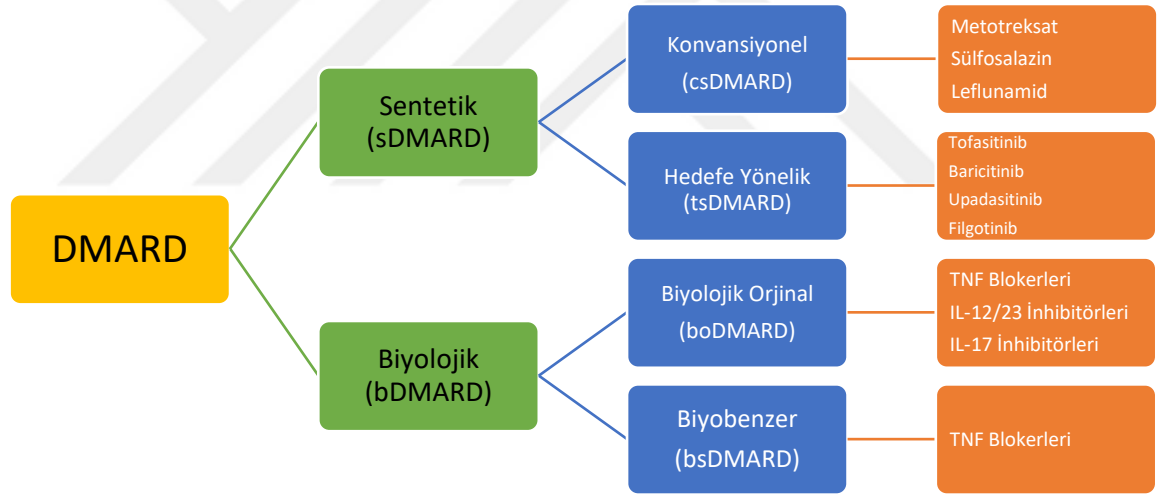
Sülfasalazin (Ssz): PsA tedavisinde Mtx ve leflunamid kadar tercih edilmemektedir. Ssz, kademeli artırılarak günde 2 kez 1000 mg'lık dozlarda kullanılan efektif ve iyi tolere edilebilen DMARD'tır. 221 PsA hastasıyla yapılan bir çalışmada SSZ grubunda, plaseboya göre yanıt oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür (98). Bazı hastalarda efektif yanıt için günde 3000 mg/gün'lük doz gerekebilir. Hastalarda sıklıkla gis yan etkileri görülebilir. Ek olarak, ilaca bağımlı lupus ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir (99).

Siklosporin: Diğer tedavi seçeneklerinin kullanılmadığı ya da yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilen DMARD'tır. Günlük 2.5-5 mg/kg bölünmüş dozlarda oral kullanılabilir. Cevap verme süresi üç ila dört aydır. Psöriyazis ve şiddetli RA haricinde, organ transplantasyonları sonrası kullanımı da mevcuttur. Randomize çift kör plasebo

kontrollü bir çalışmada artrit semptomlarına faydalı olduğu bildirilmiştir (99). Renal toksisite sınırlayıcı bir faktördür. İlaç kullanımı sırasında mutlaka renal fonksiyon takibi ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (bDMARD); csDMARD grubu ilaç kullanımına rağmen yeterli yanıt alınamayan periferar artriti olan hastalarda ve NSAİİ veya lokal glukokortikoid tedavi ile yanıt alınamayan entezit ve aksiyel tutulumlu hastalarda önerilmektedir (94). Bu grup TNF inhibitörleri ile anti-IL12/23 ve anti-IL17 gibi sitokin inhibitörlerini içerir.

Tablo 4. PsA’da DMARD Kullanımı



TNF inhibitörleri etanercept, adalimumab, golimumab, sertolizumab ve infliximab’dan oluşur. PsA’da hepsi kullanılmakla birlikte aralarında uygulama şekli, uygulama sıklığı, ödeme koşulları gibi farklılıklar mevcuttur. Yapılan meta-analizlerde TNF inhibitörü kullanan kişilerin plaseboya kıyasla ACR20 yanıtları, radyografik progresyon, cilt tutulumu, entezit, daktilit gibi bulgularla yaşam kalitesi ölçütlerinde anlamlı düzelme görülmüştür (100, 101). TNF inhibitörleri monoterapi şeklinde kullanılabileceği Mtx gibi csDMARD ilaçlar ile kombine şeklinde de kullanılabilir. Kombine kullanımda yararın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (99, 102). PsA’ ya eşlik eden üveit veya İBH gibi durumlarda monoklonal antikor TNF inhibitörleri ön planda düşünülmelidir.

Etanercept; haftalık 50 mg subkutan olarak uygulanır, rekombinant TNF- α reseptör füzyon proteinidir. Orta ile ciddi psöriyazis lezyonlarda ilk 3 ay haftada 2 defa 50 mg olarak kullanımının cilt lezyonlarına etkisi gösterilmiştir.

İnfliksımab; 0, 2, 6. haftalarda 5 mg/kg; sonrasında 8 haftada bir 5 mg/kg doz devam edilerek intravenöz yolla ile uygulanan şimerik yapıda monoklonal TNF antikorudur. IMPACT II çalışması ile PsA'lı hastalarda etkisi gösterilmiştir (103) . Mtx ile veya Mtx olmadan verilebilir.

Adalimumab; 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır, insan monoklonal antikorudur. ADEPT çalışması ile hastalık aktivasyonu, cilt bulguları, yaşam kalitesi üzerine etkinliği bulunmuş, radyolojik olarak hastalık progresyonu azalttığı gösterilmiştir (104).

Golimumab; Aylık 50 mg subkutan olarak uygulanır, insan monoklonal antikorudur.

Sertolizumab pegol; Pegile edilmiş bir Fab fragmanıdır. Başlangıç dozu 0, 2, 4. haftalarda 400 mg subkutan olarak uygulandıktan sonra iki haftada bir 200 mg idame dozu ile tedaviye devam edilir.

Kullanılan TNF inhibitörüne yanıtızsızlık durumunda farklı bir TNF inhibitörüne geçilebilir. İki anti-TNF'e rağmen başarısız tedavi durumunda IL-17 veya IL-23 inhibitörlerine (sekukinumab, iksekizumab ve ustekinumab) geçilebilir.

Sekukinumab: Bir insan IL-17A monoklonal antikorudur, Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde PsA, psöriyazis ve AS tedavisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde de yaklaşık 5 yıldır bu endikasyonlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bir dizi faz 3 randomize çalışmada PsA tedavisi için kullanımında eklem ve cilt bulgularında, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon kapasitesinde belirgin iyileşme saptanmıştır (105). Bu çalışmada sekukinumab 300, 150 ve 75 mg'lık dozlarda, başlangıç dozu ilk 4 hafta haftalık olarak, sonrasında 4 haftada bir idame doz ile tedaviye devam edilmiş, 24 haftanın sonunda yüksek doz (300 ve 150 mg) sekukinumab alan hastalarda plasebo grubuna göre anlamlı bir ACR20 yanıtı alınmış ve bu yanıtlar 52 hafta boyunca sürdüğü görülmüştür.

Sekukinumab, Mtx ile birlikte ya da monoterapi şeklinde uygulanabilir. Hastalarda yeterli yanıt sağlandıktan sonra Mtx dozu kademeli azaltılarak kesilebilir.

İksekizumab: Bir insan IL-17 A monoklonal antikorudur; 160 mg başlangıç dozu sonrası, 2 veya 4 haftalık periyotlarda 80 mg'lık idame dozda subkutan olarak uygulanır. Plak tip psöriyazis tedavisinde kullanılmaktadır; PsA'da etkinliği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Randomize kontrollü bir çalışmada 417 PsA hastasında, 24 hafta sonunda ACR20 yanıtı elde etme olasılığı plasebodan daha yüksekti. Plaseboya kıyasla radyografik ilerlemenin azaldığı ve psöriyatik cilt tutulumunu azalttığı görülmüştür (106).

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23' ün p40 subünitlerini içeren monoklonal insan antikorudur. IL-23, fizyolojik olarak IL-17 yapımını uyarır. Psöriyazis ve PsA tedavisinde 0, 4.haftalarda 45 veya 90 mg başlangıç dozu, sonrasında 12 haftada bir şeklinde, 45 veya 90 mg'lık dozda idame tedavi uygulanır. Yüksek doz özellikle orta-ciddi plak psöriyazisi olan ve 100 kg'ın üzerindeki hastalarda kullanılmaktadır.

Tofasitinib: Oral janus kinaz inhibitörü olup, PsA tedavisinde etkinliğine dair birkaç çalışma mevcuttur. Özellikle biyolojik ilaçlara ve biyolojik olmayan DMARD tedavisine yanıtı olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (107).

Abatacept: Selektif T-hücre kostimülatörü olup genellikle RA tedavisinde kullanılmaktadır. PsA'da etkinliği ile ilgili kısıtlı randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. En az bir biyolojik tedaviye veya non-biyolojik DMARD tedavisine yanıtı olmayan 424 hasta üzerinde yapılan çalışmada ACR20 yanıtlarının plaseboya göre anlamlı yüksek ve yan etki profilinin plaseboya benzer olduğu görülmüştür (108).

Apremilast: Amerika, Kanada ve Avrupa'da, PsA için kullanım onayı olan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Özellikle diğer DMARD'ların kullanılamadığı ve komorbiditelerin fazla olduğu durumlarda kullanılabilir. 504 aktif PsA hastasında yapılan Faz 3 randomize kontrollü bir çalışmada plasebo grubuna göre ACR20 düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür (109).

Tablo 5. Biyolojik DMARD Grubu İlaçlar

İlaç	Yapı ve etki mekanizması	Uygulama yolu	Doz sıklığı
Etanercept	Tümüyle insan, P75TNFR/Fc füzyon proteini	Subkutan	Haftalık 50 mg
İnfliksimab	Kimerik yapıda monoklonal TNF antikoru	İntravenöz	0, 2, 6. haftalarda yükleme, 8 haftada bir 5 mg/kg idame
Adalimumab	Tümüyle insan, monoklonal TNF antikoru	Subkutan	2 haftada bir 40 mg
Golimumab	Tümüyle insan, monoklonal TNF antikoru	Subkutan	Aylık 50 mg
Sertolizumab	Pegile insan Fab fragmanı	Subkutan	0, 2, 4 haftalarda 400 mg yükleme, iki haftada bir 200 mg idame
Sekukinumab	İnsan anti-IL-17A monoklonal antikoru	Subkutan	0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 150 mg yükleme, aylık 150 mg idame
İksekizumab	İnsan anti-IL-17A monoklonal antikoru	Subkutan	160 mg yükleme , 4 haftada bir 80 mg idame
Ustekinumab	IL-12/23' ün p40 subunitine karşı geliştirilen insan monoklonal antikoru	Subkutan	0 ve 4. Haftalarda 45 mg yükleme, 12 haftada bir 45 mg ile idame
Tofasitinib	JAK 1-3 inhibitörü	Oral	Günde 2 defa 5 mg
Apremilast	Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü	Oral	Günde 2 defa 30 mg
Abatasept	CTLA-4 inhibisyonu	Subkutan	Haftalık 125 mg

2.2. AKCİĞER HASTALIKLARI

2.2.1. Solunum Sistemi Anatomisi

Solunum sistemi taşıyıcı zon, geçiş zonu ve respiratuar zon olarak üç bölümde incelenmektedir. Taşıyıcı zonda trakea, duvarında kartilaj içeren bronşlar ve alveolsüz bronşiooller bulunmaktadır. Gaz değişiminde rolü olmayan bu yol, trakeadan itibaren 16 defa dallanma göstererek terminal bronşioollerde sonlanır. Geçiş zonu hem taşıma hem de gaz transferi işlevini üstlenmektedir. Respiratuar bronşiooller, alveoler kanal ve alveoler keselerden oluşmaktadır. Her alveoler kese 4-10 alveol içermektedir. Respiratuar zon ise alveollerden ibarettir ve burada solunan hava ile kan arasında gaz transferi yapılmaktadır. Alveoller; respiratuar bronşiol, alveoler kanal ve alveoler sak duvarlarına açılan keseciklerdir. Respiratuar zon, geçiş zonu ile birlikte akciğer parankimini oluşturmaktadır (110).

2.2.1.1. Akciğer Parankimi

Akciğerler, kolumna vertebralis, kostalar ve diafragmanın oluşturduğu göğüs kafesinin içinde yerleşmiş, plevra denilen zar ile çevrili organlardır. Plevra ise viseral ve paryetal plevra denilen iki kısımdan oluşmaktadır; visseral plevra akciğere ve interlober fissüre sıkıca yapışık halde bulunur. Parietal plevra ise kostaların ve interkostal kasların iç, diafragmanın üst, mediasteninin yan yüzlerini örter. Her iki plevra yaprağı hilusta birleşmekte ve aralarında ancak patolojik hallerde ortaya çıkan potansiyel bir boşluk meydana getirmektedirler. Sağ akciğer oblik ve transvers fissürler ile üç loba, sol akciğer ise oblik fissürle iki loba ayrılmaktadır. Loblar ise daha sonra segmentlere ayrılmaktadır. Her segment bronş ve damar yatağıyla ayrı bir ünite olup, tabanı periferde, tepesi hilusa doğru bakan bir koni görünümündedir. Bir terminal bronşiolün distalindeki akciğer ünitesi asinüs olarak adlandırılmaktadır. Asinüs, geçiş zonu ve respiratuar zon elemanlarını birlikte içermektedir (111).

2.2.2. Solunum Sistemi Fizyolojisi

Akciğerlerde solunum olayının gerçekleşmesi göğüs duvarı ve kaslarının, diyaframın ve hava yollarının elastik ve elastik olmayan dirençlerinin yenilmesine bağlıdır. Göğüs ve karın boşluklarını ayıran diyafragmanın kasılmasıyla kostodiyafragmatik sinüs açılmakta

ve buraya akciğerler dolmaktadır. Solunum mekaniğinin %75'inden diyafragma sorumludur. Kalan %25'i ise interkostal kaslar üstlenmektedir. Kasların inspirasyon sırasında kasılması, akciğer hacminin artmasını sağlayarak havanın trakeobronşial sistemde içeriye doğru akmasını sağlar. Solunum kasları dinlenmeye geçtiğinde ise toraks duvarının basıncı alveollerden trakeya doğru bir hava akışına neden olur. Akciğerler esas görevi olan gaz değişimini, alveol dokusu aracılığıyla ortam havası ile kan arasındaki oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) değişimini sağlayarak yapmaktadır. Gaz değişimi, ventilasyon havasındaki parsiyel O₂ basıncının venöz kılcaldakinden yüksek, ventilasyon havasındaki parsiyel CO₂ basıncının venöz kılcaldakinden düşük olması ile sağlanır. Oksijen ve karbondioksidin alveollerle dokular arasında taşınması ise bir dizi dönüşümlü kimyasal olaylar sonucu gerçekleşmektedir (112).

2.2.3. PsA ve Hava Yolu Hastalıkları

Psöriyazis ve PsA, özellikle deride ve eklemlerde inflamatuvar yanıt oluşturan bir bozukluklardır. Bununla birlikte, psöriyazis ve PsA'nın obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık (CVD) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi diğer bozukluklarla ilişkili olabilen sistemik bir hastalık olduğu iyi bilinmektedir (83).

Ortaya çıkan kanıtlar psöriyasiz hastaların çeşitli solunum yolu ve akciğer hastalıklarına daha duyarlı olabileceğini ve orta-şiddetli psöriyasiz tedavisi için bazı sistemik ilaç tedavilerinin kendilerinin öksürük ve nefes darlığı gibi pulmoner yan etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

2.2.3.1. Astım

Astım, hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yolu inflamasyonu, geri dönüşümlü hava akışı obstrüksiyonu ve hava yolu duvarının yeniden şekillenmesi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (113). Astım patogenezi çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin etkileşimine bağlıdır. Psöriyazisin astım için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir, ancak bunun nedeni belirsizliğini korumaktadır.

2.2.3.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

KOA; genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoller

bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (114). KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünölen risk faktörleri genetik faktörler, sigara, çevresel ve mesleki faktörler, akciğer gelişimi üzerinde etkili faktörler ve bronşial hiperreaktivite ve astım şeklinde sıralanabilirler. Erken yaşta sigaraya başlayanlarda, yoğun sigara içicilerinde ve başta alfa-1 antitripsin eksikliği olmak üzere kuvvetli genetik yatkınlığı olanlarda KOAH'ın çok daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Hastalığa eşlik eden komorbiditeler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur ve hastalığın yönetimini güçleştirir.

2.2.3.3. Pulmoner Nodul

Soliter pulmoner nodöl radyolojik olarak çapı 3 cm'den küçük, parankim içindeki akciğer lezyonu şeklinde tanımlanır (115). 3 cm'den büyük olan lezyonlar kitle olarak adlandırılıp, sıklıkla kötü huyludurlar. Soliter pulmoner nodülü (SPN) olan bir hastada kanser insidansı %10-70 arasında değişmektedir (116). Benign lezyonların en sık görölme sebebi infeksiyöz granölomlar ve hamartomlardır. Malign SPN'lerin en yaygın nedenleri primer akciğer kanseri, akciğer metastazı, karsinoid tümörlerdir. Nodöl apı arttıkça malignite riski artmaktadır. Soliter pulmoner nodöldeki kalsifikasyon şekli benign ve malign patern olarak ayrıldığında diffüz, merkezi, lamellar ve patlamış mısır şeklinde (popcorn) kalsifikasyonlar benign; retiküler, noktasal, eksantrik ve amorf kalsifikasyonlar da malign olarak tanımlanmaktadır. Çoklu pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısı enfeksiyon, malignite, granölomatöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, romatoid nodüller ve ilaç reaksiyonlarını içerir. Metotreksat ve nodüller arasındaki nedensel ilişki bir dizi faktör tarafından desteklenmektedir. Uzun süreli mtx kullanımının klinik ve histolojik olarak romatoid nodüllerden ayırt edilemeyen nodüllerin oluşumunu tetiklediği veya hızlandırdığı görölmüştür (117).

2.2.3.4. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH) akciğeri diffüz olarak tutan, akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan akut ya da kronik bir grup hastalıktır (118). İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ve Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) eş anlamlı tanımlamalardır. İnterstisyum

yalnızca alveol ve kapiller arasındaki alanı değil, alveol duvarı (epitel hücresi ve kapiller), septa, perivasküler, perilenfatik ve peribronkovasküler bağ dokuyu kapsar. Bu hastalıklarda interstisyumun yanı sıra alveol boşlukları, küçük hava yolları, damarlar da tutulabilir. Bu nedenle DPAH tanımı bu grup hastalıkları daha iyi tanımlar (119). İAH, bilinen ve bilinmeyen birçok faktörün akciğer parankiminde inflamasyon ve fibrozis ile seyreden patolojik değişikliklere yol açması sonucu oluşan, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren 200 kadar hastalığı içeren hastalık grubudur.

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları; radyolojik, klinik, patolojik ve etiyolojik özellikler esas alınarak pek çok kez sınıflandırılmıştır. İlk sınıflama 1969'da Liebow ve Carrington tarafından yapılmış olsa da histopatolojik özellikler daha iyi tanımlandıkça yeni bir sınıflama gereksinimi duyulmuş ve zaman içinde geliştirilerek American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 uzlaşısı sınıflandırması oluşturulmuştur. Bu sınıflamaya göre DPAH, 4 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 6) (118).

2.2.3.4.1. Bilinen Nedenle İlişkili DPAH

2.2.3.4.1.1. Kollajen (Bağ) Doku Hastalıklarına Bağlı DPAH

Kollajen doku hastalıklarında (BDH) akciğer tutulumu sık görülmekte olup; interstisyum dahil tüm hava yolu komponentleri (küçük ve büyük hava yolları, plevra, vasküler yapılar vb.) tutulabilmektedir (120). BDH'na bağlı İAH'nın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, akciğerlerin bu hastalıklara özgü otoantikorların hedefi olabileceğini öne süren hipotezler sunulmuştur (121). BDH tiplerinde değişen prevelansta interstisyel tutulum görülebilmektedir. En sık sklerodermada (SSc), daha az olarak RA, Polimiyozit-Dermatomyozit'de (PM/DM) görülürken en az sistemik lupus eritematozus (SLE)'de görülmektedir (122). BDH'larında; İAH ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yaşam kalitesi üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkisi olan, önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir. BDH'larında histopatolojik tiplerden en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) görülmektedir. RA ise en sık usual interstitiel pnömoni (UIP) paterni görülmektedir (123).

Tablo 6. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH) Sınıflaması

1- <u>Bilinen bir nedenle ilişkili DPAH</u>
➤ Kalıtsal ➤ Kollajen (Bağ) doku hastalıklarına bağlı ➤ İlaç kullanımı ile ilişkili ➤ Mesleki/çevresel maruziyet
2- <u>Granülomatöz DPAH</u>
➤ Sarkoidoz ➤ Hipersensitivite pnömonisi (HSP)
3- <u>İdiyopatik İnterstisyel pnömoniler (İİP)</u>
➤ İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ➤ İdiyopatik pulmoner fibrozis dışı • Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) • Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) • Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) • Kriptojenik organize pnömoni (KOP) • Akut interstisyel pnömoni (AİP) • Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)
4- <u>Diğer nadir durumlar</u>
➤ Lenfanjiioleiomiyomatozis (LAM) ➤ Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH) ➤ Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) ➤ Eozinofilik pnömoni

2.2.3.4.1.2. İlaça Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İB-İAH)

İlaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalığı (İB-İAH); tedavi amaçlı kullanılan ilaçların ve alternatif tıp, diyet ve iyonize radyasyona karşı solunum sistemi üzerinde görülen hasar ve yan etkileri kapsar (124). İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarında klinik, radyolojik, histolojik bulgular nonspesifiktir. Tedavide, sorumlu ajanın kesilmesi ve bazı olgularda kortikosteroidlerin verilmesi önerilmektedir. Günümüzde akciğer toksitesi yapabilen 700'den fazla ilaç saptanmış ve en fazla kemoterapötik ilaçların sebep olduğu bildirilmiştir (125). Akciğer toksitesinde sorumlu olan ilaçlar metotreksat,

nitrofurantoin, amiodaron, penisilamin, siklofosfamid, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleridir. Tüm İAH'nın %2.5 - 3'ünün ilaçlara bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Olguların % 0.5 – 1.2'de ilaç reaksiyonlarına bağlı semptomlar ortaya çıkar (126). İB-İAH'da klinik semptomlar non-prodükatif öksürük, ateş, kırgınlık ve dispnedir. Bazen benign infiltratlarla karakterize olurken, bazen de akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) yol açabilir (127). Klinik seyri akut, subakut veya kronik olabilir. İlaç kullananlarda solunum semptomlarının olması ilaç reaksiyonlarını düşündürmelidir.

2.2.3.4.2. Granülomatöz DPAH

2.2.3.4.2.1. Sarkoidoz

Sarkoidoz, etyolojisi net olarak belirlenemeyen, başta akciğer ve lenf nodları olmak üzere birçok organ tutulumunun görülebildiği, kronik, granülomatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz tanısı için birden fazla organda granülomatöz lezyonların gösterilmesi ve bilinen nedenlerin dışlanması gerekir. Hastalığa patognomonik bulgular olmamakla birlikte, bilateral hiler lenfadenopati, üveit ve eritema nodozum varlığı sarkoidoz açısından şüphe ettirici bulgulardır (128). Sarkoidozun histopatolojik özelliği, nonkazeifiye granülomlardır. Sarkoid lezyonları bütün organlarda olabileceğinden klinik görüntüsü çok farklı şekillerde karşımıza çıkar. Hastaların üçte ikisi asemptomatik olup en sık akciğer ve intratorasik lenf nodlarını tutmaktadır (129). Tedavi gerektiren semptom veya bulgular hala tartışmalıdır. Sistemik semptom gösteren hastalarda oral kortikosteroid tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Pulmoner sarkoidozda normal akciğer fonksiyonu olan asemptomatik hastalar ve minimal semptom gösteren, hafif fonksiyonel anormallik olan hastalar takip edilir (129, 130).

2.2.3.4.2.2. Hipersensitivite Pnömonisi (HSP)

Hipersensitivite pnömonisi (HSP); genellikle organik bir antijene karşı gelişen ve akciğerde parankimal değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. “Ekstresek Allerjik Alveolit” ve “Aşırı Duyarlılık Pnömonisi” olarak da bilinmektedir. 5 µm'den küçük partiküller; bakteri, mantar, hayvansal proteinler, bitki proteinleri tetikleyici faktörler olarak tanımlanmıştır. Özellikle çiftçi ve kuş besleyicilerinde görülen 300 den fazla

etyolojik ajanın maruziyeti sonucu gelişen, akciğerlerde küçük hava yollarında alveollerde ve interstisyel dokuyu etkileyen granülomatöz inflamasyonla karakterize hastalık olarak tanımlanmıştır (131). Klinik tablo; akut, subakut ve kronik olarak üç farklı formda tanımlanmaktadır. Akut formda daha yüksek ve kısa süreli maruziyet ile 4-8 saat sonra grip benzeri semptomlar; ateş, halsizlik, myalji ve öksürük görülürken; kronik formda ise daha düşük ama uzun süreli maruziyeti takiben daha sinsi seyreden giderek artan öksürük ve nefes darlığı, kilo kaybı gibi semptomlar meydana gelir. Akut formlarda maruziyetten uzaklaştıktan sonra semptomlar tamamen düzelirken, kronik formlarda düzelme nadiren izlenir. Tanıda, HSP ile uyumlu semptomların varlığı, yapılan bronko-alveolar lavajda antikorların saptanması ve görüntülemelerde HSP ile uyumlu radyolojik bulguların varlığı majör kriter iken; baziler rallerin varlığı, azalmış difüzyon kapasitesi, egzersiz veya istirahatte arteriyel hipoksemi, BAL'da lenfositoz, HSP ile uyumlu pulmoner histolojik değişiklikler, şüpheli çevresel maruziyet sonrası semptom ve laboratuvar anormalliklerinin ortaya çıkması ve tekrarlaması minör kriter olarak kabul etmektedir (132).

2.2.3.4.3. İdiyotik İnterstisyel Pnömoniler

2.2.3.4.3.1. İdiyotik Pulmoner Fibrozis (İPF)

İdiyotik pulmoner fibrozis (İPF), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, radyolojik ve patolojik olarak usual interstisyel pnömöni (UIP) paterni gösteren, ilerleyici fibrozis ile karakterize, kronik ve progresif seyirli bir akciğer hastalığıdır. İİP'lerin %47-60'ını oluşturmakla beraber bu grubun en sık görülen hastalık formudur (133). İPF tanısı bir dışlama tanısıdır. Her ne kadar etyolojisi bilinmese de hastalığın gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastalarının %60-75'inde sigara alışkanlığı mevcut olup sigara süresi ile İPF gelişim riski artmaktadır, hastaların çoğunda 20 paket/yıldan fazla sigara hikayesi bulunmaktadır (134). Metal ve ahşap evlerde oturan, odun dumanına maruz kalmak İPF gelişimi açısından risk faktörleri arasındadır. Tarım ve hayvancılık, tekstil tozu, kum-taş ve silika maruziyetine yol açan iş kollarında da İPF sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (135).

Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), human herpes virüs 7 (HHV-7), herpes simplex virüsü (HSV) İPF'nin gelişimi ya da akut alevlenmelerinden sorumlu

olabilmektedir (136, 137). Semptomlar genellikle sinsi başlangıçlı olup, en belirgin semptom efor dispnesidir, hastalarda sıklıkla 6 aydan uzun süreli giderek artan nefes darlığı şikayeti mevcuttur. Öksürük; sık görülen ve profesif seyirli, çok rahatsız edici düzeylerde olabilen bir yakınmadır, olguların %80'den fazlası inatçı, kuru öksürükten yakınıdır (138, 139). İPF şüphesi olan her hastada yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YÇBT) çekilmelidir. İPF'de görülen tipik tomografik bulgulara UİP paterni denir ve aşağıdaki bulguları içerir (138) :

- Retiküler imajlar: Sıklıkla traksiyon bronşektazileri ile birlikte görülür.
- Bal peteği görünümü: Kesin İPF tanısı için önemli bir bulgudur. Birlikte traksiyon bronşektazisi olabilir veya olmayabilir.
- Özellikle alt zonlarda ve periferde subplevral bölgelerde yoğun görülür.

Bu üç özelliğin yanı sıra kesin UİP paterni diyebilmek için tomografide aşağıda sıralanan görüntüler olmamalıdır.

- Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu,
 - Peribronkovasküler tutulum,
 - Yaygın buzlu cam görünümü (retiküler lezyonlardan daha fazla),
 - Yaygın mikronodüller (bilateral ve üst zon ağırlıklı),
 - Kistik lezyonlar (multipl, bilateral),
 - Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi,
 - Konsolidasyon ve bronkopnömoni.
- Bu radyolojik bulgular varsa UİP ile uyumsuz olarak kabul edilir.
 - Tipik UİP histopatolojik görüntüsü aşağıdaki bulguları içerir (138, 140, 141).
 - Akciğer yapısını bozan belirgin fibroz vardır. Fibroz özellikle subplevral ve paraseptal bölgelerdedir ve birlikte mikroskobik bal peteği olabilir ya da olmayabilir.
 - İPF'de fibrozun temel özelliği histolojik olarak heterojen olmasıdır. Akciğer parankiminde fibroz alanları yama tarzındadır. Fibrotik alanların yanı sıra sağlam akciğer dokuları da görülür, buna mekansal (spatial) heterojenite denir.
 - Fibrotik alanlarda eski fibroz ile birlikte yeni fibroblastik odaklar da görülür buna zamansal (temporal) heterojenite denir.

Bu üç temel özelliğin yanı sıra UIP diyebilmek için bazı histopatolojik bulguların da olmaması gerekir ki bunlar; granülom, hiyalen membran, organize pnömoni, hava yolu merkezli fibroz ve yoğun inflamasyondur. Bu bulgular var ise histopatolojik görüntü için UIP değil denebilir.

İPF tanısında multidisipliner yaklaşım önemlidir. Klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalı, nedeni bilinen İAH'ları dışlandıktan sonra YÇBT'de bulguları ve histopatolojik bulguların kombinasyonu ile tanıya yaklaşılmalıdır (142, 143). İPF tedavisinde, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini önleyen antifibrotik ilaçlar (pirfenidon ve nintedanib) kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hastalığı tedavi etmekten ziyade, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalık progresyon hızını yavaşlatıp; sağkalım süresini kısmen uzatabilmiştir (144). Yaşam süresini uzatma ihtimali olan tek tedavi yöntemi akciğer transplantasyonu olduğu gösterilmiştir.

2.2.3.4.3.2. İdiopatik Pulmoner Fibrozis Dışı Pnömoniler

2.2.3.4.3.2.1. Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)

NSİP; idiyopatik interstisyel pnömonilerin bilinen histolojik ve radyolojik tipleri ile uyumlu tanısal özelliklerinin bulunmadığı hastalık grubudur. Prognozu İPF'ye göre daha iyidir, etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte kollajen doku hastalıkları, sistemik hastalıkların bazıları ve ilaca bağlı akciğer hastalıklarında görülür (145).

Klinik olarak, efor dispnesi ve kuru öksürük gibi non-spesifik semptomlar ile diğer İAH'larına benzerdir. Hastaların çoğu, aylar süren ve yavaş ilerleyen nefes darlığından şikayetçidir. NSİP'in sellüler ve fibrotik olmak üzere iki alt tipi vardır. Toraks BT'de sellüler NSİP'de görünüm buzlu cam görünümü baskın iken; fibrotik NSİP 'de ise traksiyon bronşektazisi daha baskındır. NSİP, en sık bilateral, simetrik ve subplevral alanın korunduğu bir tutulum vardır (9). NSİP'te hafif klinik semptom ve hafif restriksiyonu olan hastalar ilaçsız takip edilebilir. Bu hastaların klinik durumunda progresyon olana kadar semptomatik tedavi verilebilir. NSİP'in eşlik ettiği sistemik bir hastalık varsa ilk seçenek genellikle glikokortikoidler olsa da diğer immunsupresif ajanların tedavide yeri vardır. Fibrozisin yoğun olduğu ve antiinflamatuvar tedaviye yanıt alınamayan olgularda akciğer transplantasyonu düşünülmelidir (146).

2.2.3.4.3.2.2. Respiratuar Bronşiyolit-İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH)

Sigarayla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı grubunda yer alır. Histopatolojik olarak, respiratuar bronşiyollerde ince granüler kahverengi pigment içeren makrofajlar, yamalı submukozal ve peribronşiyal infiltrasyon ve komşu alveoler duvarlara doğru uzanan peribronşiyal fibrozis saptanır. RB-İAH, başta desquamatif interstisyel pnömoni (DİP), pulmoner langerhans hücreli histiositozis (LİP) gibi diğer interstisyel akciğer hastalıklarıyla karışabilir (147, 148). Klinik tablo nonspesifiktir. Akciğer grafisinde, olguların %80'inde bibaziler diffüz, ince retiküler veya retikülonodüler interstisyel opasiteler görülür. YÇBT'de diffüz ya da yamalı buzlu cam görüntüsü veya sentrilobüler nodüller bulunur(149). Klinik ve radyolojik bulguları RB-İAH ile uyumluluk gösteriyorsa cerrahi biyopsi gerekli değildir, sigaranın bırakılması ve yakın takip edilir. Orta ya da ağır düzeyde akciğer tutulumu varlığında, tanıda şüphe varlığı ya da sigarayı bırakmaya yanıt alınamadıysa, diğer interstisyel akciğer hastalıklarını dışlamak amacı ile cerrahi akciğer biyopsi önerilebilir (150).

2.2.3.4.3.2.3. Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni (DİP)

DİP, genellikle 30-40 yaşlarında sigara içen erkeklerde görülmektedir. İlerleyici dispne, öksürük ile karakterizedir ve bazı hastalarda solunum yetmezliğine yol açabilir (151). En sık radyolojik bulgusu alt zonlarda ve periferel bölgede veya diffüz dağılım gösteren buzlu cam opasiteleridir (152). Ayırıcı tanıda NSİP, akut veya subakut HSP, pnömosistis carini pnömonisi düşünülmelidir. Bu nedenle tanı için genellikle cerrahi akciğer biyopsisi gerekir. RB-İAH ve DİP ayırıcı tanısı pigmente makrofajların yaygınlığına göre yapılmaktadır: RB-İAH'da tutulum çoğunlukla bronşiolosentrik alanda sınırlı iken DİP'te diffüz olarak tüm lobül etkilenir. Ayrıca interstisyel fibrozis, lenfoid foliküller, dev hücreler ve eozinofiller DİP'te daha sık izlenmektedir(153, 154). Radyolojik olarak buzlu cam alanları DİP'te daha yaygın olarak izlenir ve sınırları belirgindir. RB-İAH'da ise yamalı bir tutulum söz konusudur. Ancak RB-İAH ve DİP arasındaki çizgi pratik anlamda her zaman net olmayabilir. Birçok hasta sigaranın bırakılması ile iyileşirken bazı hastalarda steroid tedavisi gerekebilir.

2.2.3.4.3.2.4. Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP)

KOP, interstisyel akciğer hastalıkları içinde ender görülen fakat oldukça karakteristik bir klinikopatolojik tablodur. Bilinmeyen bir hasar sonucu alveollerin içinde ya da daha az olarak distal bronşiyollerde oluşan inflamatuvar yanıtın tam olmayan biçimde iyileşmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Patolojik olarak bronşiyollerden alveollerin içine doğru uzanan polipoid doku kitleleri (masson cisimcikleri) çevresinde gelişen organize pnömoni ile karakterizedir. Organize pnömoni paterni kollajen doku hastalıkları, inhalasyon hasarı ve ilaç reaksiyonları gibi birçok durumda daha izlenebilir. Klinik tablo, genelde başlangıçta viral enfeksiyon benzeri bir tablo ile başlar. Kuru öksürük, ateş yüksekliği, kırıklık, iştahsızlık ve kilo kaybı en sık rastlanan yakınmalardır (155, 156). YÇBT’de subplevral ve peribronşiyal alanlarda yamalı - gezici konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri görülmektedir. Ters halo belirtisi ve perilobuler opasiteler tanıda yardımcı bulgulardır (157). Tedavide kortikosteroidler ile tam iyileşme mümkündür ancak nüks sıktır (158).

2.2.3.4.3.2.5. Akut İnterstisyel Pnömoni (AİP)

Hızlı gelişen hipoksemi ve solunum yetmezliğine neden olan ve sıklıkla mortal seyreden interstisyel akciğer hastalığıdır. Histolojik olarak akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) benzer şekilde diffüz alveoler hasar (DAH) görülmektedir. ARDS’de altta yatan bir neden varken AİP idiyopatikdir (159). AİP’te radyolojik olarak simetrik alt lob tutulumu izlenmektedir. Erken eksudatif fazda yamalı buzlu cam opasiteleri izlenirken geç organize fazda traksiyon bronşektazisi görülmektedir (160). Erken evrede hyalen membranlar, organize fazda ise fibroblastların yol açtığı interstisyel kalınlaşma temel histopatolojik bulgudur. Ancak sıklıkla aynı biyopside iki bulgu birarada bulunabilir (161). YÇBT bulgularının yaygınlığı mortalite ile koreledir (162). Ayırıcı tanıda yaygın aspirasyon, enfeksiyon, pulmoner hemoraji, akut eozinofilik pnömoni, hidrostatik ödem ve akut İPF alevlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır (159). Her yaşta görülebilir. Genellikle gribal semptomlar sonrası halsizlik ve miyalji ile başlar ve 2-11 gün içerisinde hızla gelişen dispne, öksürük ve ateş ile seyreder. Bazı vaka serilerinde semptomların süresinin 2 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir (159). Fizik muayenede takipne, siyanoz, raller ve hışıltılı solunum saptanabilir ancak çomak parmak AİP’te beklenen bir bulgu değildir. Etkinliği ispatlanmış bir tedavisi yoktur. Hastaların çoğunun mekanik

ventilatör ve destek tedavi alması gerekmektedir. İlk 2 ayda akut solunum yetmezliğine bağlı olarak mortalite %50'dir. Hastaların bir kısmı taburcu olduktan birkaç ay sonra nüks AİP, pnömoni veya kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir (163).

2.2.3.4.4. Nadir Görülen DPAH

2.2.3.4.4.1. Lenfanjiioleiomyomatozis (LAM)

Pulmoner lenfanjiioleiomyomatozis (LAM), anormal düz kas hücre infiltrasyonu ve kistik destrüksiyonu ile karakterize genellikle genç kadınlarda görülen nadir bir hastalıktır (164). YÇBT 'de patognomik olarak her iki akciğer parankiminde yaygın ince duvarlı kistik yapılar görülür. hastaların yaklaşık %60-70'inde pnömotoraks gelişir ve tekrarlama oranı %70'den fazladır. Hastalığın tanısı için genellikle akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulur.

2.2.3.4.4.2. Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (PLHH)

Pulmoner langerhans hücreli histiositozis (PLHH); akciğerlerde langerhans hücre infiltrasyonunun görüldüğü, etyolojisi belirsiz, en sık 20–40 yaşları arasında nadir görülen interstisyel akciğer hastalığıdır (146, 165). Gerçek prevalans ve insidansı bilinmemektedir. Olguların %90'ında sigara kullanımı mevcuttur. Hastaların %25'inde semptom yoktur, çekilen akciğer grafisinde patolojik bulguların incelenmesiyle insidental yada spontan pnömotoraks gibi gürültülü bir tablo geliştikten sonra tanı konur (166). Semptomatik olgularda en sık, nonproduktif öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı mevcuttur. Hastalığın prognozu değişkenlik göstermektedir. Olguların çoğunda spontan remisyon görülürken, bazı hastalarda son dönem fibrotik akciğer hastalığına progresyon görülmektedir. Hastalığın tedavisinde ilk basamak sigaranın bırakılmasıdır. Progresif ve sistemik semptomu olan hastalarda steroid kullanılabilir. Son dönem fibrotik akciğer hastalığı varlığında transplantasyon düşünülmelidir.

2.2.4. AKCİĞER HASTALIKLARI TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer hastalıklarının tanısı multidisipliner yaklaşımla; klinik, patolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulmalıdır. İnterstisyel akciğer hastalıkları ayırıcı tanısında anamnez çok önemlidir. Hemen hepsinde nefes darlığıve öksürük

şikayetleri bulunmaktadır. Hastaların yaşı, cinsiyetine dikkat edilmeli, semptomların başlangıç zamanı, sigara kullanım öyküsü, kullandığı ilaçlar, mesleki ve çevresel maruziyetleri, hobileri, beslediği hayvan mutlaka sorgulanmalıdır.

2.2.4.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Solunumla ilgili şikayeti olan hastalara solunum fonksiyon testleri (SFT) ilk uygulanması gereken yöntemdir. SFT, mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak, ayırıcı tanıda, hastalık seyrinin takibinde, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde rol oynar. Spirometrik ölçümlerde bozukluğun obstrüktif, restriktif veya miks tipte olup olmadığı FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75'in sayısal değerlerinin, referans değerlerine göre %'sine bakılarak değerlendirilebilir. FVC obstrüktif bozukluklarda normal aralıktadır (>%80). Ancak ağır obstrüktif bozukluklarda FVC de azalabilir (<%80). Obstrüktif hastalıkların semptomlu dönemlerinde hemen hemen daima FEV1 düşer (<%80). FEV1 'deki bu düşüş, ağır obstrüktif bozukluklarda FVC'den daha belirgin olur. Bu nedenle FEV1 /FVC oranının düşüklüğü (<%80) primer obstrüksiyon parametresi olarak kullanılır. Obstrüktif hastalıklarda orta-küçük çaplı hava yolları da etkilenmişse FEF25-75 değeri de düşer (<%70). Restriktif hastalıklarda VC ve FVC düşer (<%80), FEV1 de bu düşüşle orantılı olarak azalır (<%80), ancak FEV1/FVC oranı normal kalır. Restriktif hastalık tanısını kesinleştirmek için akciğer hacimleri de ölçülmelidir. Restriktif hastalıklarda Tedaviye yanıt değerlendirmede FVC de %10-15 artış olması tedaviye yanıtın alındığını gösterir (167). Hem obstrüktif hem de restriktif yani miks tip hastalığı olan hastalarda ise FVC ve FEV1 yanında FEV1 /FVC oranı da düşük bulunur.

2.2.4.2. Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi (DLCO)

Solunumun önemli mekanizmalarından birisi alveolo-kapiller membrandaki gaz değişimidir. Bu değişim diffüzyon ile sağlanmaktadır; diffüzyonun sağlanabilmesi için membran kalınlığı, membran alanı, gazın çözünürlüğü ve gazın molekül ağırlığı önemlidir. Normal şartlarda karbonmonoksit venöz kanda bulunmaz ve hemoglobine olan afinitesi oksijenden fazladır. DLCO, inspire edilen havadaki karbonmonoksit gazının kapiller kanına geçişinin ölçülmesidir. interstisyel akciğer hastalıkları, amfizem,

pulmoner rezeksiyon, pulmoner ödem gibi durumlarda DLCO azalır(168). DPAH'ın erken tanısında gaz değişimini değerlendiren DLCO'nun en duyarlı parametre olduğu bildirilmiştir. DLCO'nun normal değeri: %80-140 iken DPAH'ının ekartasyonunda önemlidir. DLCO'nun düşük olması durumunda alveol ventilasyonu (DLCO/VA) hesaplanmalı; bu oranın normal olması parankim destrüksiyonu, düşük olması havayolu obstrüksiyonu ve yüksek olması ekstraparankimal restriksiyonu gösterir.

2.2.4.3. 6 - Dakika Yürüme Testi (6-DYT)

Egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendirmek için 6-DYT uygulaması kolay, daha iyi tolere edilebilir ve günlük aktiviteleri daha iyi yansıtan bir testtir. Hastaların 6 dakikalık bir sürede düz bir zeminde hızla yürüyebileceği mesafeyi ölçerek, fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Pek çok merkezde 30 metre uzunluğunda koridor tercih edilmelidir ve hastalar yalnız yürümelidir. Test sırasında 6 dakikada yürünen mesafeyle beraber oksijen saturasyonu, nabız sayısı ve nefes darlığı gelişmesi değerlendirilebilir. Sağlıklı kişilerde 6 dakika yürüme mesafesi 400-700 metre aralığındadır (169). Hasta yakın zamanda stabil olmayan anjina ve kalp krizi geçirmiş ise dinlenme sırasında taşikardisi varsa ve kontrol edilemeyen hipertansiyonu mevcut ise test yapılmamalıdır.

2.2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi – Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT)

Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT), interstisyel akciğer hastalıklarının görüntülenmesinde üstünlüğü tartışılmaz bir yöntemdir (170). Standart PA akciğer grafisinden farklı olarak YÇBT iki boyutlu görüntü olanağı sağladığı için, hastalığın yaygınlığını, anatomik tutulum yerlerini ve birden fazla patolojiyi aynı anda görüntüleme olanağı sağlayarak, uygulanacak invaziv işlem türünün seçiminde ve biyopsi alınacak yerin belirlenmesinde klinisyene yardımcı olur. YÇBT'nin PA akciğer grafiye göre önemli başka bir yararı da hastalıkların aktivitesi ve tedaviye yanıt alınıp alınmayacağı hakkında da bilgi sağlamasıdır.

2.3. PSÖRİYATİK ARTRİT’TE AKCİĞER HASTALIKLARI

Psöriyatik artrit (PsA) veya periferik spondiloartrit (SpA) gibi diğer artrit hastalıkları olan hastalar, artriti olmayan hastalara kıyasla astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner nodul, interstisyel akciğer hastalıkları gibi diğer birçok akciğer hastalığını geliştirme riski daha yüksektir (171).

66.772 psoriyazis vakası ve 577.415 kontrol grubunu içeren bir meta-analiz çalışmasında, psöriyazisi olan hastalarda astıma yatkınlık riskinin arttığını, psöriyazisi olan yaşlı hastalarda riskin genç hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (172).

2015 yılında yapılan bir incelemede, psöriyazisi olan kişilerin genel popülasyona kıyasla KOAH geliştirme riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu, şiddetli psöriyazisi olan kişilerde riskin daha da arttığı sonucuna varılmıştır. 24.287 kontrol grubu ve 12.502 psöriyazis hastası ile yapılan çalışmada; psöriyatik hastalarda KOAH prevalansının kontrollerle (%3.7) karşılaştırıldığında daha yüksek (%5.7) olduğunu buldu (173).

Çoklu pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında enfeksiyon, malignite, granülomatöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, romatoid nodüller ve ilaç reaksiyonları düşünülmelidir. Metotreksat kullanımı ve pulmoner nodüller arasındaki nedensel ilişki saptanmıştır. Manuel ve ark. (174) larının yaptığı vaka analizinde kuru öksürük ile başvuran hastada metotreksat kullanımına sekonder çoklu pulmoner nodul geliştiği izlenmiş, metotreksat kesilmesinden sonra pulmoner semptom ve nodüllerin gerilediği görülmüştür.

Ankilozan Spondilit (AS) 'de akciğer tutulumu tipik olarak asemptomatiktir (174). Akciğer volümlerindeki azalma bu hastalığın en önemli bulgularından biridir. Bu hastalarda göğüs duvarındaki rijidite, sternomanubrial eklemler, sternoklavikular eklemler, kostovertebral eklemler ve torasik omurlardaki kemik ankilozu ile ortaya çıkmaktadır. Kifoz gibi ilerleyici göğüs duvarı deformiteleri daha sonra bu tabloya eklenmektedir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde ise, tüm bu tutulumlar göğüs duvarı hareketlerinde azalma ve solunum problemlerinde artma ile sonuçlanmaktadır. AS'in hastalığın ileri dönemlerinde plevrapulmoner (daha çok apikal akciğer fibrosisi) ve apikal fibrokistik hastalığa da yol açtığı bildirilmiştir. 147 AS hastası ve 121 kontrol grubunu

içeren kesitsel kontrollü bir çalışmada, AS hastalarında önemli ölçüde pulmoner fonksiyon bozukluğu görülmüş ve AS hastalarında azalmış spinal mobilite (azalmış omurga ve göğüs duvarı hareketliliği, kostovertebral eklemlerin artan sertliği ve ankiloz durumu) ile kısıtlayıcı akciğer fonksiyonu arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiş, hastalığın yönetiminde spinal esnekliğin sürdürülmesinin önemini vurgulanmıştır (175). Durmuş ve ark (176). yaptığı 30 AS ve 20 sağlam kontrol grubunu içeren çalışmada, AS'lı hastaların klinik yakınmaları, fonksiyonel performansları ve akciğer kapasiteleri arasında ilişki tespit edilmiştir.

İAH yaygın olarak bağ dokusu hastalıkları ile ilişkilidir. İAH ile PsA arasındaki ilişki hakkında çok az veri mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmalarda psöriyazisli hastalarda immünosupresan kullanımı ile ilişkili pnömoni saptanmıştır. Bu immünosüpresif ajanlar, metotreksat, infliximab, fumarik asit ester, leflunomid, sülfasalazin ve altın preparatlarıdır (177-180). Ishikawa G ve ark. (11) yaptığı bir araştırmada, İAH'nın eşlik ettiği psoriasis hastalarını incelenmiş ve bu hastaların klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Daha önceden immünosupresan kullanımı olmayan 447 İAH hastasının 21'inde (%4.7) psöriyazis saptanmıştır. 21 hastanın; 11 inde (%52.4) idiyopatik pulmoner fibrozis, 2 sinde (%9.5) spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSİP), 2 sinde (%9.5) kriptojenik organize pnömoni (KOP), 2 sinde (%9.5) kronik aşırı duyarlılık pnömonisi, ve diğer bulgular saptanmıştır.

Peluso ve ark. PsA'lı 387 hastadan oluşan bir popülasyonda yapılan retrospektif epidemiyolojik çalışmada (12) 190 hastada (%49.0) extra-artikuler tutulum saptanmış; hastaların %33,16 'sında bağırsak tutulumu, %32.6'sında oküler, %28.4'ünde kardiyovasküler, %25.7'sinde ürogenital, %8.42 deri (psöriyazis haricinde), %1.05 pulmoner ve %0.53 renal tutulum görülmüştür(12). Akciğer tutulumu görülen 2 erkek hastada sigara öyküsü varmış. Bu hastalarda yaş ortalaması 41.50 ± 10.60 yıl olup; hastalık süresi 10.50 ± 7.49 yıl olarak görülmüştür. Bu iki hastada yapılan ileri görüntüleme apikal fibrozis saptanmıştır. Diğer vaka serilerinde, PsA'lı hastalarda, alt lobların retikülasyon ve bal peteği görünümü ile ilişkili üst loblarda baskın bir nodüler patern veya buzlu cam opasiteleri dahil olmak üzere çeşitli radyolojik akciğer tutulumu paternleri bildirmiştir (181, 182). Bu nedenle psöriyatik artrit ve interstisyel akciğer hastalığı arasında ilişkiyi belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Hastaların dosyalarının incelenebilmesi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden ayrıca izin alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Romatoloji polikliniğine Ocak 2014 – Aralık 2020 tarihleri arasında, PsA tanısı alan 18 yaş üzeri hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. PsA tanılı hastalar, hastane kayıtlarındaki International Classification of Disease (ICD) kodları ve ilaç rapor kayıtlarından tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, PsA tanı süresi, sigara kullanımı, psöriyazis özellikleri, PsA tutulum şekli, PsA tedavisi, aile öyküsü gibi özellikler ile akciğer tutulumu üzerinde risk faktörü olabilecek demografik veriler hasta dosyalarından kayıt edildi. Fizik muayene bulgularına bakılarak PsA alt tipi, daktilit, entezit ve tırnak tutulumlarının varlığı belirlendi. Bu bulguların varlığı ve CASPAR tanı kriterlerine (78) göre PsA olarak sınıflandırılan hastalar çalışmaya alındı. Poliklinik kontrolleri sırasında kayıt edilen solunum yolu semptomları, görüntüleme yöntemleri ve solunum fonksiyon testleri sonuçları incelendi. PsA olup akciğer lezyonu şüphesi taşıyan ve ileri görüntüleme (BT ve/veya YÇBT) yapılan hastaların radyolojik görüntüleri incelendi. Radyoloji bölümü tarafından raporlanan solunum yolu lezyonları, pulmoner nodüller, plevral düzensizlikler ve interstisyel akciğer hastalıklarının varlığı hem raporlar hem de PACS sistemine yüklenmiş görüntüler romatoloji uzmanları tarafından tekrar değerlendirildi.

PsA'ya eşlik eden diyabet, hipertansiyon, iskemik koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay gibi komorbid durumlar da tarandı. PsA tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkındaki bilgiler hasta dosyalarından öğrenildi.

Çalışmada dışlama kriterleri; PsA için CASPAR tanı kriterlerini karşılamayan hastalar, dosyada yeterli klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan hastalar, akut solunum yolu hastalıkları (Örn: Lober pnömoniler, aspirasyon pnömonileri), pulmoner enfeksiyonları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

RF, anti-CCP sayısal olarak hesaplanıp normal değerin (RF için 0-15.9, Anti-CCP için 0-5) üst sınırına kadar negatif, üst sınır büyük değerler için pozitif olarak kategorize edildi. ANA pozitifliği 1/320'nin üzeri için pozitif kabul edildi.

Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ve solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılan hastaların, DLCO/SSB, FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri hastane veri tabanından bulunarak dosyalarına işlendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23 (Statistical Package of Social Science) programı kullanıldı. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri sunmak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Veriler toplam sayı ve yüzdelik dilimler ile tanımlandı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı, sayısal değişkenler ortanca (median) değer [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi veya Fisher's exact test, sayısal (sürekli) değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-T testi kullanıldı. p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (25/05/2021 tarih ve 70904504/294 sayılı karar).

4. BULGULAR

Ocak 2014 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine başvuran PsA tanısı alıp takiplerine devam eden 320 hasta tespit edildi. 73 hasta veri eksikliği ve CASPAR kriterlerini karşılamaması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Analizler için yeterli klinik ve laboratuvar bulguları olan CASPAR tanı kriterlerine göre PsA olarak sınıflandırılan 247 hastanın verileri analizlere dahil edildi.

247 hastadan 155'i (%62.8) kadın, 92'si (%37.2) erkek idi. Çalışmaya katılanların genel yaş ortalaması 52.04 ± 12.6 yıldır. Psöriyazis için tanı yaşı 35.02 ± 15.0 idi. Hastalarda PsA tanı yaşı 42.4 ± 13.1 idi. 72 hastada (%29.1) sigara kullanımı, 33 hastada (%16.3) psöriyazis için aile öyküsü vardı.

47 hastada (%19) DM, 64 hastada (%25.9) HT, 22 hastada (%8.9) KAH, 8 hastada (%3.2) ek romatolojik hastalık [3 primer Sjögren sendromu (%1.2), 2 RA (%0.8), 1 SLE (%0.4), 1 Behçet Hastalığı (%0.4), 1 undiferansiye BDH] eşlik ettiği görüldü. Hastaların genel özelliklerini içeren bilgiler Tablo 7'de verilmiştir.

146 hastada (%70.8) plak tipi psöriyazis vardı. 70 hastada (%34.0) saçlı deri tutulumu, 138 hastada (%67.0) gövde ve ekstremiteler tutulumu, 76 hastada (%36.8) diz ve dirsek tutulumu, 50 hastada (%24.2) tırnak değişiklikleri saptandı. 41 hastanın psöriyazis veri bilgisine ulaşılamazken, 146 hastanın (%70.8) sistemik tedavi aldığı görüldü. Tablo 8. de psöriyazis tipi, tutulum bölgesi ve tedavi şekli görülmektedir.

Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:247)
Kadın (n, %)	155 (%62.8)
Yaş (yıl), (Ort ±SS)	52.04 ±12.6
Psöriyazis tanı yaşı (yıl), (Ort ±SS)*	35.02 ±15.0
PsA tanı yaşı (yıl), (Ort ±SS)	42.4 ±13.1
Eşlik eden hastalık , n (%)	
HT	64 (% 25.9)
DM	47 (% 19.0)
KAH	25 (% 10.1)
Ek Romatolojik Hastalık	8 (% 3.2)
pSS	3 (% 1.2)
RA	2 (% 0.8)
SLE	1 (% 0.4)
Behçet	1 (% 0.4)
Undiferansiye BDH	1 (% 0.4)
Psöriyazis/PsA Aile öyküsü , n (%) &	
Aile öyküsü olan	33 (% 16.3)
Sigara , n (%)	
Sigara öyküsü (+)	72 (% 29.1)
*179 hastanın analizidir / & 202 hastanın analizidir	

HT, Hipertansiyon; DM, Diabetes mellitus; KAH, Koroner Arter Hastalığı; pSS, Primer Sjögren Sendromu; RA, Romatoid Artrit; SLE, Sistemik Lupus Eritematozus; BH, Behçet Hastalığı; BDH, Bağ Doku Hastalığı; PsA, Psöriatik Artrit.

Tablo 8. Psöriyazis Özellikleri

Psöriyazis özellikleri *	n (%)
Psöriyazis tipi	
Plak tip psöriyazis	146 (% 70.8)
Psöriyazis tutulum bölgesi,	
Saçlı deri	70 (% 34.0)
Gövde ve ekstremiteler	138 (% 67.0)
Diz dirsek	76 (% 36.8)
Tırnak	50 (% 24.2)
Psöriyazis tedavi şekli	
Sistemik Tedavi	146 (%70.8)

*206 hastanın analizidir

PsA eklem tutulumu açısından yapılan incelemelerde, 212 hastada (%89.5) periferik eklem tutulumu görülürken; 25 hastada (%10.5) sadece aksiyal eklem tutulumu görüldü. Eklem dışı tutulum açısından değerlendirildiğinde 41 hastada (%16.6) daktilit, 3 hastada (%1.2) inflamatuvar barsak hastalığı, 6 hastada (%2.4) inflamatuvar göz hastalığı, 25 hastada (%10.1) kardiyovasküler hastalık saptandı. 10 hastanın eklem tutulumu bilgisine ulaşamadı (Tablo 9).

PsA tedavisi için kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde 233 hastanın metotreksat (%94.3), 121 leflunomid (%49.0), 101 sülfasalazin (%40.9), 25 siklosporin (%10.2), 20 hidroksiklorokin (%8.1), 93 adalimumab (%37.6), 58 etanercept (%23.5), 41 sertolizumab (%16.5), 39 sekukinumab (%15.7), 24 infliximab (%9.7), 24 ustekinumab (%9.7), 21 golimumab (%8.5), 6 iksekizumab (%2.4), 5 risankizumab (%2.0) ve 2 hastanın guselkumab (%0.8) tedavisi aldığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 9. Psöriyatik Artrit (PsA) Özellikleri

Özellikler	
PsA eklem tutulumu , n *(%)	
Periferik eklem tutulumu	212 (%89.5)
Aksiyal eklem tutulumu	25 (%10.5)
PsA eklem dışı bulgular , n (%)	
Daktilit	41 (%16.6)
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	3 (%1.2)
İnflamatuvar Göz Hastalığı	6 (%2.4)

*237 hastanın analizidir

Tablo 10. PsA Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

csDMARD	n*(%)	bDMARD	n*(%)
Metotreksat	233 (%94.3)	Adalimumab	93(%37.6)
Leflunomid	121 (%49.0)	Etanercept	58 (%23.5)
Sülfasalazin	101 (%40.9)	Sertolizumab	41 (%16.5)
Siklosporin	25 (%10.2)	Sekukinumab	39 (%15.7)
Hidroksiklorokin	20 (%8.1)	İnfliximab	24 (%9.7)
		Ustekinumab	24 (%9.7)
		Golimumab	21 (%8.5)
		İksekizumab	6 (%2.4)
		Risankizumab	5 (%2.0)
		Guselkumab	2 (%0.8)
n*: 247 hastanın analizidir			

61 hastanın (%24.7) ileri inceleme gerektirecek solunum sistemi semptomu veya bulgusu olmuştur. 11 hastada kronik öksürük, 9 hastada nefes darlığı ve 7 hastada kötü kokulu ve renk değişikliği içeren balgam şikayeti en çok görülen semptomlar idi (Tablo 11). 60 hastada (%24.3) tomografik görüntüleme yapılmıştı (14 hastaya hem BT hem de YÇBT, 23 hastaya sadece BT, 23 hastaya sadece YÇBT). Bu hastalardan 38'nin SFT, 12'sinin DLCO sonucuna ulaşıldı.

Tablo 11. PsA'lı Hastalarda Solunumsal Semptomlar

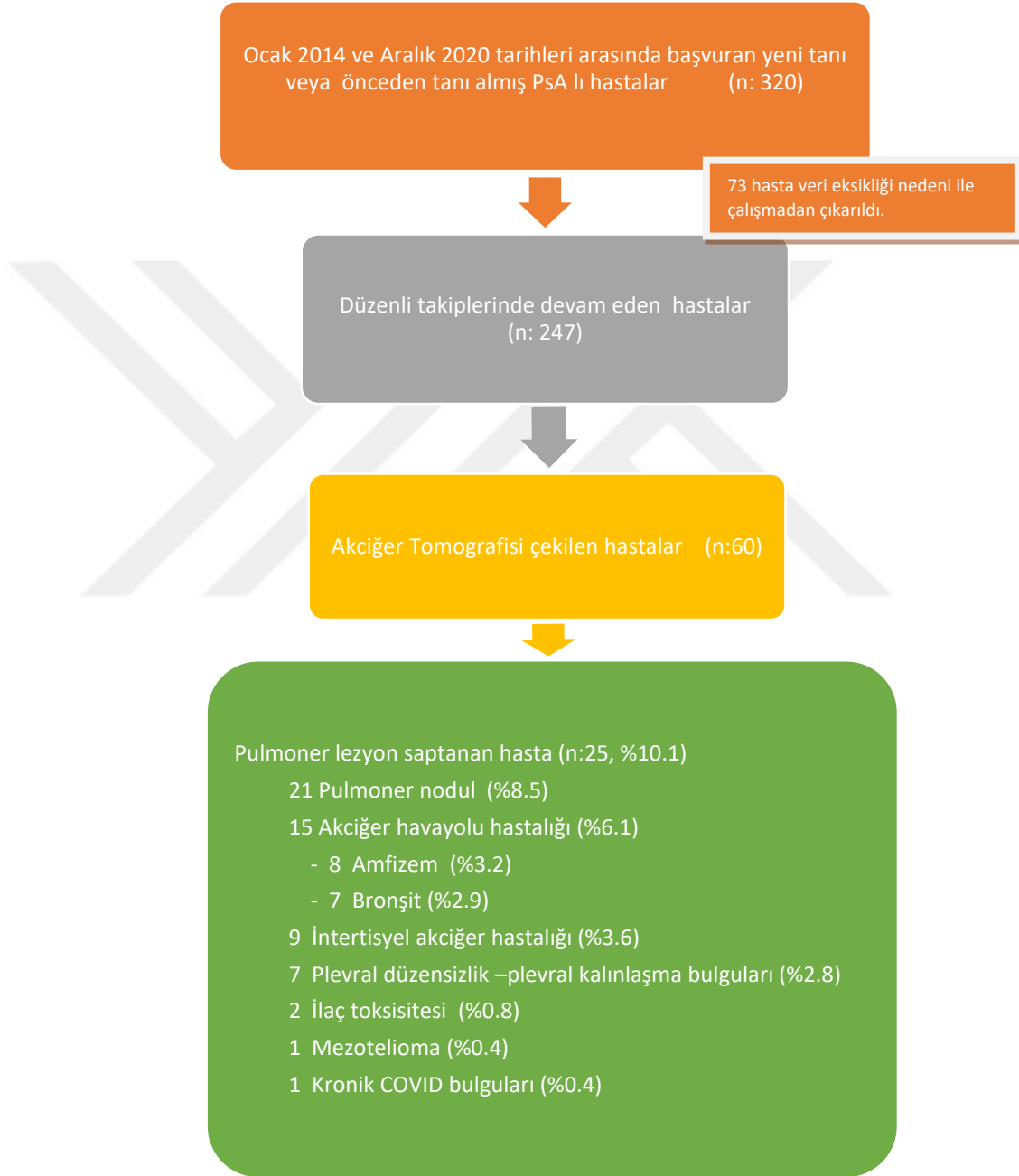
Semptom	Hasta sayısı ve yüzdesi
Öksürük	11 (%4.5)
Nefes darlığı	9 (%3.6)
Balgam	7 (%2.8)

Akciğer tomografik görüntüleme yapılan 60 hastanın 25'inde en az bir patolojik görünüm tespit (%41.7) edilmişti. Analizlere dahil edilen toplam hastaların (n:247) %10.1'inde tomografi ile ortaya konulmuş pulmoner lezyon mevcuttu. 21 hastada (%8.5) pulmoner nodul, 15 hastada (%6.1) havayolu lezyonu [8 amfizem (%3.2), 7 bronşit (%2.9)], 9 hastada (%3.6) interstisyel akciğer hastalığı, 7 hastada (%2.8) plevral düzensizlik – plevral kalınlaşma, 2 hastada (%0.8) ilaç toksisitesi, 1 hastada (%0.4) mezotelioma, 1 hastada (%0.4) kronikleşmiş COVID pnömonisi bulguları izlendi (Tablo 12).

Tablo 12. PsA Hastalarının Akciğer Tomografi Bulguları

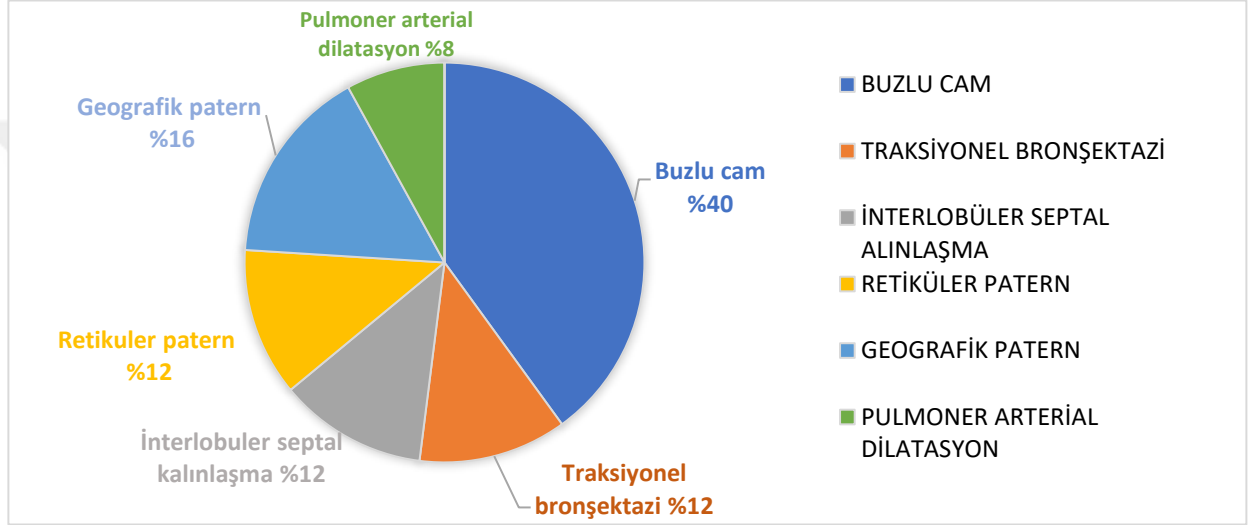
Pulmoner lezyonlar	Tüm hastalar (247)
≥1 lezyon olan hasta sayısı	25 (%10.1)
Pulmoner Nodül	21 (%8.5)
Hava Yolu Hastalığı	15 (%6.1)
Amfizem	8 (%53.0)
Bronşit	7 (%47.0)
İntertisyel Akciğer Hastalığı	9 (%3.6)
Plevral düzensizlik - kalınlaşma	7 (%2.8)
İlaç toksisitesi (hipersensitivite pnömonisi)	2 (%0.8)
Mezotelioma	1 (%0.4)
Kronikleşmiş COVID-19 pnömonisi bulguları	1 (%0.4)

ŞEKİL 11 . Çalışma Akış Şeması



Hastalar BT ve YÇBT bulgularına göre gruplandırıldığında 10 hastada (%40) buzlu cam alanları, 4 (%16) geografik patern, 3 (%12) traksiyonel bronşektazi, 3 (%12) interlobuler septal kalınlaşma, 3 (%12) retikuler patern ve 2 (%8) pulmoner arterial dilatasyon saptandı. Bal peteği görünümü izlenmedi (Şekil 12).

Şekil 12. Bilgisayarlı Tomografi ve/veya Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Tespit Edilen Parankimal Akciğer Lezyonları



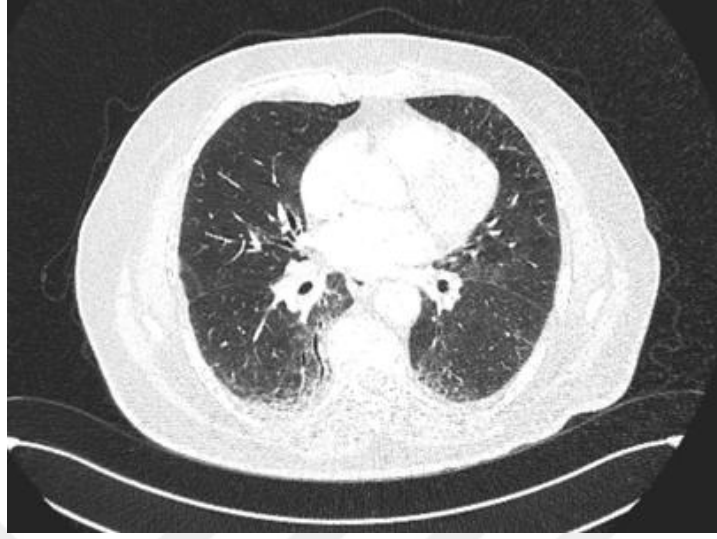
İnterstisyel akciğer hastalığı saptanan (n:9); 3 hastada (%1.2) Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP), 2 (%0.8) Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP), 2 (%0.8) muhtemel usual interstisyel pnömoni (UİP), 2 (%0.8) sınıflandırılmayan tip olarak kategorize edildi (Tablo 13). Tablo 14 de İAH olan 9 hastanın özellikleri ve YÇBT bulguları özetlenmiştir. Şekil 13, 14, 15 ve 16'da akciğer tutulum paternlerine dair örnekler sunulmuştur.

Tablo 13. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Dağılımı

Hastalık Grubu	Tüm hastalar n: 9 (%3.6)
Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) , n (%)	3 (%1.2)
Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP) , n (%)	2 (%0.8)
(Muhtemel) Usual interstisyel pnömoni (UİP), n (%)	2 (%0.8)
Sınıflandırılmayan tip, n (%)	2 (%0.8)

Tablo 14. İAH olan 9 hastanın özellikleri ve YÇBT bulguları

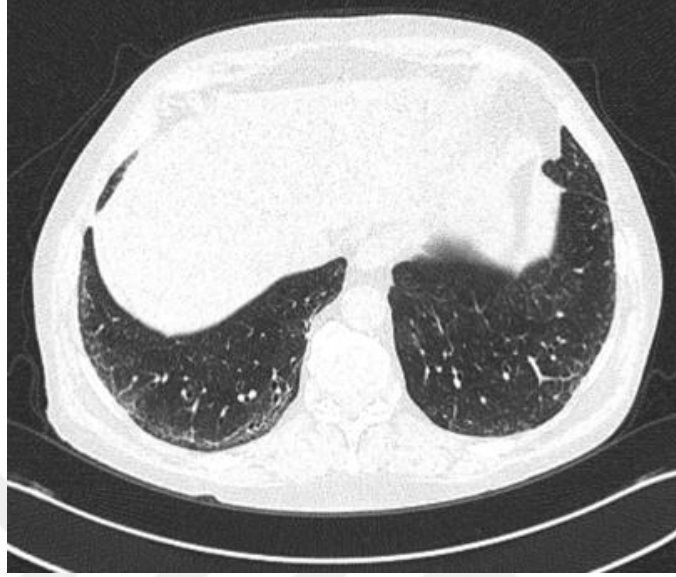
Hasta No	Yaş	Sex	Sigara	Komorbidite	SFT <%80			Lokasyon	YÇBT Bulgular
					FEV1	FVC	Patern		
1	60	E	+	-	-	-	NSIP	Bazal dominant, subplevral	Buzlu cam, İnterlobüler septal kalınlaşmalar
2	58	E	+	RA	-	-	KOP	Apikal	Buzlu cam, İnterlobüler septal kalınlaşmalar
3	59	E	+	HT	+	+	KOP	Yaygın, periferik	Buzlu cam
4	47	K	-	SjS	+	+	Muhtemel UIP	Alt loblar, periferik	Retiküler görünüm, Traksiyon Bronşektazileri, İnterlobüler septal kalınlaşmalar
5	71	E	+	-	-	+	Unclassified	Yaygın Üst loblar	Geografik patern Retiküler görünüm, İnterlobüler septal kalınlaşmalar
6	67	E	-	HT	-	-	NSIP	Alt loblar Subplevral	Retiküler görünüm, Traksiyon Bronşektazileri, İnterlobüler septal kalınlaşmalar
7	66	K	-	DM, HT	-	-	NSIP	Bazal, peribronşial	Buzlu cam alanları
8	72	E	+	DM, HT	-	-	Muhtemel UIP	Alt loblarda periferik ve peribronkovasküler	Buzlu cam, Retiküler görünüm, İnterlobüler septal kalınlaşmalar, Traksiyon Bronşektazileri
9	68	E	+	RA, DM	+	+	Unclassified	Alt loblar	Peribronşial kalınlık artışı ve sentilobüler nodüler dansiteler (Bronşit/Bronşiolit?) Subplevral buzlu cam alanları,



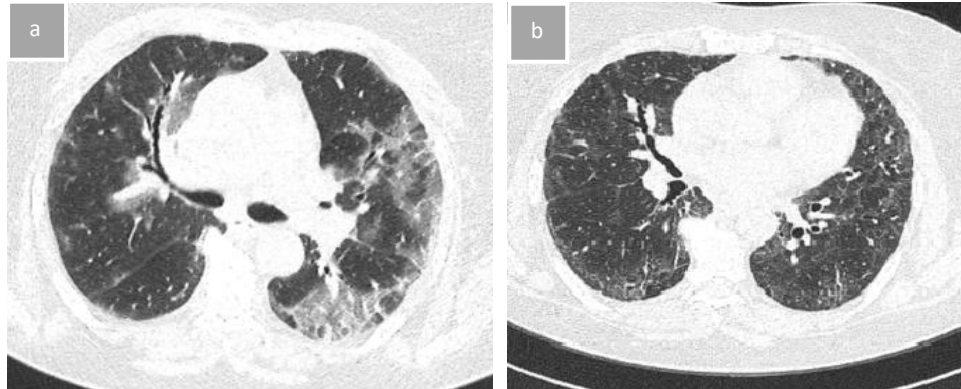
Şekil 13. Her iki akciğer alt loblarda subplevral alanlarda yerleşimli interlobüler septal kalınlaşmalar, eşlik eden buzlu cam atenüasyon artışları, sağda bu alanlara eşlik eden minimal traksiyon bronşektazileri mevcuttur (muhtemel UIP paterni).



Şekil 14. Her iki akciğer üst lob posterior kesimde bazısı nodüler görünümde fokal buzlu cam atenüasyon artışları izlenmiştir (KOP paterni.)



Şekil 15. Her iki akciğer alt lobda sağda daha belirgin olmak üzere subplevral alanda körvilineer yerleşimli dansiteler, eşlik eden retiküler görünümler ve zayıf buzlu cam atenüasyon artışları mevcuttur (NSİP paterni)



Şekil 16. Her iki akciğerde dağınık yerleşimle infiltratif alanlar, buzlu cam görünümleri. COVID 19 pnömonisi. a) tedavi öncesi b) tedavi sonrası

İAH saptanan ve İAH saptanmayan hasta grupları kıyaslandığında; erkek cinsiyet İAH grubunda belirgin şekilde daha yüksek oranda görüldü; cinsiyet dağılımları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p:0.010). İAH gelişimi erkek cinsiyette daha fazla idi. İAH saptanan hastalarda yaş ortalaması 63.1 ± 7.9 yıl iken İAH olmayan hastalarda yaş ortalaması 51.6 ± 12.0 yıl görüldü (p:0.007). Pulmoner lezyon şüphesi ile tomografik görüntüleme yapılan yaş ortalamaları İAH olanlarda 50.7 ± 9.8 yıl iken İAH olmayanlarda 42.1 ± 13.1 yıl idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.54). Sigara kullanımı İAH grubunda daha yüksekti (p: 0.012). Kronik öksürük ve nefes darlığı semptomlarının sıklığı İAH olan grupta daha yüksekti (sırasıyla p:0.001, p:0.030). Hidroksiklorokin kullanımı İAH olan hastalarda daha yaygındı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.028). İAH tespit edilen hastaların tamamında (%100) plak tipi psöriyasiz vardı, İAH olmayan grupta bu oran %69.8 oranındaydı. Ancak, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.109). PsA eklem dışı tutulumları (daktilit, tırnak, göz, bağırsak) bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0.644, p:0.436, p:1.0, p:1.0). PsA tedavisinde DMARD ve biyolojik ajan kullanımında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla p:0.171, p:0.354). Eşlik eden romatizmal hastalık açısından değerlendirildiğinde, İAH grubunda 3 hastada (%33.3) romatizmal hastalık görülür iken; İAH olmayan grupta 5 hastaya (%2.1) romatizmal hastalığın eşlik ettiği görüldü, fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p <0.001). İAH gelişen PsA hastalardan ikisi eş zamanlı RA tanı kriterleri karşılamakta idi. Diğer hastanın ise Sjögren sendromu tanısını karşılayacak anti-Ro pozitifliği ve tükürük bezi biopsi sonuçları vardı. Tablo 15’de İAH gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırılmıştır. Tablo 16’de İAH gelişen hastaların solunum fonksiyon test sonuçları sunulmuştur.

Tablo 15. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri

Faktörler	İAH (+) (n:9)	İAH (-) (n:238)	P değeri
Yaş (yıl), ort ±SS	63.1 ±7.9	51.6 ±12.0	0.007
İlk BT tarama yaşı (yıl), ort ±SS	50.7 ±9.8	42.1 ±13.1	0.054
Cinsiyet (Erkek) (n, %)	7 (%77.7)	85 (%35.7)	0.010
Sigara (n, %)	6 (%66.9)	66 (%27.7)	0.012
Semptomlar			
Kronik öksürük (n, %)	4 (%44.4)	7 (%3.0)	0.001
Nefes darlığı (n, %)	3 (%33.3)	6 (%2.5)	0.030
Psöriyazis tipi (Plak) (n, %)	7/7 (%100)	139/199 (%69.8)	0.109
PsA eklem tutulum şekli (n, %) (Periferik eklem)	7/8 (%87.5)	208/230 (%90.4)	0.930
PsA eklem dışı tutulum (n, %)	2/9 (%22.2)	93/238 (%39.0)	0.308
Daktilit	2/9 (%22.2)	39/238 (%16.3)	0.644
Tırnak	1/8 (%12.5)	49/200 (%24.5)	0.436
Göz	0/9 (% 0)	6/238 (%2.5)	1.000
Bağırsak	0/9 (% 0)	3/238 (%1.2)	1.000
Hidroksiklorokin kullanımı (n, %)	3 (%33.3)	17 (%7.0)	0.028
DMARD kullanımı (n, %)	8/9 (%88.8)	234/238 (%98.3)	0.171
Biyolojik ajan kullanımı (n, %)	7/9 (%77.7)	149/238 (%62.6)	0.354
Eşlik Eden Romatolojik Hastalık (n, %)	3/9 (%33.3)	5/238 (%2.1)	<0.001

İAH, İnterstisyel Akciğer Hastalığı; BT, Bilgisayarlı Tomografi, DMARD, Hastalığı Modifiye edici ilaçlar

Tablo 16. İnterstisyel Akciğer Hastalığı olan (n:9) Hastaların Solunum Fonksiyon Test Sonuçları

	Ortalama± SD	< %80
FVC	67.4±30.6	n:4, %44.4
FEV1	74.0±38.8	n:3, %33.3
FEV1 / FVC	74.1±30.4	n:2, %22.2

FVC, Zorlu Vital Kapasite; FEV1, Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada tek bir merkezde takip edilen PsA hastalarındaki akciğer lezyonlarının sıklığı ve tutulum paternleri araştırıldı. PsA hastalarının %10.1'inde en az bir akciğer lezyonunun varlığı görüldü. PsA hastalarında İAH gelişme oranı %3.6 bulundu.

Bizim PsA hasta grubumuzda en sık görülen solunum sistemi semptomları öksürük, balgam ve nefes darlığı idi. Hastaların %24.7'sinde pulmoner semptom gelişmişti. Pulmoner semptom gelişen hastaların %98'ine akciğer BT görüntüleme yapılmıştı. BT görüntüleme yapılan hasta oranı yüksek olmakla birlikte, pulmoner semptom olmasına rağmen ileri incelemeye gerek görülmeyen bazı hastaların dosyalarına not düşülmemiş olması muhtemeldir.

Bu çalışmanın sonuçları, PsA'li hastalarda en sık görülen akciğer lezyonların pulmoner nodüller olduğunu göstermektedir. Küçük pulmoner nodüller, bilgisayarlı toraks tomografilerinde sık görülen bir bulgudur (183). Toraks tomografi görüntülerinin yaklaşık %30'unda pulmoner nodüllerin görüldüğü, bunların yönetiminin malignite olasılığı ve hasta tercihlerine göre değişebileceği bildirilmiştir (184). Bu çalışmada tespit edilen pulmoner nodül sıklığı normal popülasyonda bildirilen oranlardan yüksek değildir. O nedenle PsA ile ilişkili olduğu öngörülemez.

Literatürde AS ve BDH'larında İAH sıklığını ve özelliklerini inceleyen çok sayıda çalışma ve derleme yayınlanmıştır (185, 186). Ancak, PsA hastalarında İAH sıklığı ve özellikleri hakkında veriler sınırlıdır. Bu çalışma ile PsA hastalarında İAH sıklığını ve paternleri hakkında yeni bilgiler elde edilmiştir. PsA hastalarımızın %3.6'sının tomografik görüntülerinde İAH bulguları vardı. Psöriyazisli hastalarda buna yakın bir oranda (%4.7) fibrotik akciğer tutulumu bildirilmiştir (11). Bizim verilerimize göre PsA hastalarındaki İAH oranı, BDH ve AS hastalarında bildirilen oranlardan daha düşük, psöriyazis hastaları ile benzerdir.

PsA hastalarımızda NSİP en çok görülen İAH paterni idi. Psöriyazis ve PsA'nın eşlik ettiği İAH hastalarında yapılan bir çalışmada da (11), İPF vakaları dışlanırsa, en sık görülen İAH paternlerinden birisi NSİP'dir. PsA hastalarında tespit edilen İAH

paternlerinin incelendiği altı hastalık bir vaka serisinde de NSİP paterni hastaların %50'sinde vardı ve en sık görülen paterni (187). Çalışmalardaki vaka sayıları az olmakla birlikte psöriyasiz ve PsA hastalarında, NSİP paterninin diğer paternlere göre daha sık görüldüğü iddia edilebilir. Bu bulguları destekleyecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

UIP, BDH'ları, özellikle de RA hastalarında, sık görülen paternlerden biridir (120). YÇBT kesitlerinde periferik yerleşimli bal peteği görünümüleri UIP paterninin tipik lezyonlarıdır. Bal peteği görünümü olmaksızın, periferik yerleşimli retiküler görünüm ve traksiyon bronşektazilerin varlığında “*muhtemel UIP*” paterni olarak değerlendirilir. Bu çalışmada, akciğer tomografilerinde bal peteği görünümü olan PsA hastası yoktu. Bulgularımız, BDH'larının aksine PsA'da UIP paterninin daha az olabileceğini göstermektedir.

Beklendiği üzere, İAH gelişen hastalarda pulmoner semptomlar İAH gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Bu sonuç, pulmoner semptomları olan hastalarda BT dahil ileri incelemelerin yapılması gerektiğini göstermesi açısından önemlidir. Ancak, kliniğimizde takip edilen tüm PsA hastalarına YÇBT çekilmediği için asemptomatik İAH olan hastalar gözden kaçmış olabilir. Hem BDH'larında hem de AS hastalarında asemptomatik YÇBT lezyonlarının olduğu bilinmektedir. Tablo 15'de görüldüğü üzere İAH bulguları olan hastaların solunum fonksiyon testlerinde ciddi düşüklükler tespit edilmemiştir. PsA hastalarında gelişen İAH'larıPF ve BDH-İAH formlarından daha ılımlı bir seyri olabilir.

İAH'larının gelişiminin temelinde çeşitli faktörler olabilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, çevresel faktörler, alttta yatan hastalıklar ve ilaçlar öne sürülen risk faktörleri arasındadır (188). Bu çalışmada İAH gelişen hastalar, daha ileri yaşta, erkek ve sigara kullanımı daha fazlaydı. Bu hastalarda İAH gelişiminin temel risk faktörü psöriyasiz ve PsA varlığı mıdır? Yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımının rolü nedir? Hasta sayısının az olması nedeniyle multivariable risk analizleri yapılamamış ve rölatik risk oranları belirlenememiştir. Psöriyasiz ve PsA hastalarında İAH gelişiminin patogenetik özellikleri, bu hastalıkların ortak immünolojik yolakları ve ek risk getiren faktörler hakkında ileri incelemelere gereksinim vardır.

İAH gelişen PsA hastalarımızdan üçünde eşlik eden bir BDH hastalığı vardı. Hastalardan ilkinde yüksek titrede RF ve anti CCP pozitifliği, ikincisinde RF ve ANA pozitifliğinin olduğu RA ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularına sahipti. Bu hastalarda RA tanısı ile birlikte entezopati, DIF eklem tutulumu, omurga ve sakroiliak eklem tutulumları olması ve plak tip psöriyazis varlığı nedeniyle eş zamanlı PsA tanısı konulmuştu. Üçüncü hastada ise PsA tanısından sonra kuruluk semptomları ve İAH bulguları nedeniyle ek etiyoloji araştırılmıştır. ANA negatif olmakla birlikte anti-Ro pozitifliği ve histopatolojik bulgulara (Alt dudak minör tükrük bezi biyopsisinde fokus skoru >1) dayalı olarak primer Sjögren sendromu tanısı konulmuştur. Bu üç hastada İAH gelişmesi altta yatan bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilir. Bilindiği üzere BDH larında İAH gelişme olasılığı oldukça yüksektir. Sistemik sklerozlu hastaların %30'unda, RA'lı hastaların %2.8'inde şiddetli olmak üzere hastaların %8-80'inde İAH olduğu bildirilmiştir (189). Bizim incelemelerimiz primer Sjögren sendromlu hastaların %10-12'sinde klinik anlamlılığı olan İAH varlığı göstermiştir (190, 191). İAH'ları bu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bizim bu çalışmamızda PsA, BDH ve İAH bulguları birlikte olan hastaların tespit edilmesi, İAH bulguları olan PsA hastalarında altta yatan diğer hastalıkların, BDH dahil, araştırılması gerektiğini göstermektedir. İAH gelişiminin sadece psöriyasiz ve PsA ile ilişkisinin ortaya konulması, rölatif risk analizleri yapılmasına olanak sağlayacak büyük kohort çalışmaları ile mümkündür. Bizim bu çalışmamız ilişkileri ortaya koyması açısından ilk incelemelerden biridir.

İAH hastalığı olan hastalarda hidroksiklorokin sülfat kullanım oranı, İAH gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak yüksekti. Hidroksiklorokin sülfat, kliniğimizde psöriyasiz, PsA ve İAH'larının tedavisinde tercih edilen bir ajan değildir. Bu ilişkinin eşlik eden BDH'larından kaynaklandığını düşünüyoruz. Hidroksiklorokin sülfatın temel kullanma gerekçesi RA ve SjS'dur. BDH'larının tedavisinde sıklıkla kullanılan bu ajanın İAH'larındaki etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir (192).

PsA, ortak birçok özelliği nedeniyle SpA içinde değerlendirilen bir hastalıktır. Bu grubun bir diğer üyesi olan AS hastalarında akciğer tutulumu üzerine yapılmış çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan yapılan bir metanalizin sonuçları, AS hastalarının %61'in anormal YÇBT bulguları olduğunu, %18'inde amfizem, %10.8'inde bronşektazi,

%11.2'sinde buzlu cam görünümüleri ve %6.9'unda üst lob fibrosizi olduğunu göstermiştir (185). PsA'lı hastaların alındığı bir retrospektif çalışmada pulmoner tutulum olarak apikal fibrosiz kriter alınmıştır [12]. PsA hastalarının %1.05'inde apikal fibrosiz tespit edilmiş, apikal fibrosiz tespit edilen hastaların tamamı AS benzeri aksiyel tutulumlu PsA hastaları imiş. Bizim bu çalışmamızda, apikal fibrosiz gelişen PsA hastası yoktu. Bunun en önemli sebebi aksiyel tutulumlu hasta sayısının az olması olabilir. Bizim grubumuzda aksiyel tutulumlu sadece 25 hasta (Tüm hastaların yaklaşık %10'u) vardı. Genel olarak PsA hastalarında apikal fibrosiz gelişme oranının AS'den düşük olması, aynı grup içinde yer almalarına rağmen aksiyel spondiloartropatiler (axSpA) ile aksiyel tutulumlu psöriyatik artrit (axPsA) farklı hastalıklar olduğu fikrini destekleyebilir. AxSpA hastalarının demografik, radyolojik ve tedavi yanıtları ile axPsA hastalarından farklılıklar sergilemektedir (193). AS ve PsA cohort çalışmalarında pulmoner tutulum sıklığı ve şeklindeki farklılıklarda bunun bir parçası olabilir.

Gelfand ve ark. çalışmasında (20) PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında %20 oranında psöriyazis, %5 oranında ise PsA tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda psöriyazis ve PsA açısından birlikte ele alındığında aile öyküsü %16.3 olarak görülmüş olup literatür ile uyumluydu. Tillett ve ark. (27) çalışmasında psöriyatik plakların artrit başlangıcından önce başladığı, cilt bulgusu ile eklem hastalığı tanısı arasındaki medyan süre 7-8 yıl olduğu tespit edilmiştir. Gladman ve ark. yaptığı çalışmada da (4) artrit, hastaların yaklaşık yüzde 13 ila 15'inde cilt hastalığından önce geldiği; yaklaşık yüzde 15'inde cilt ve eklem belirtileri aynı anda meydana geldiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda psöriyazis verisine ulaşılan 186 hastanın PsA hastasının 143'inde (%76.8) cilt lezyonlarının daha önce, 8'inde (%4.3) eklem şikayetlerinin daha önce başladığı, 35'inde (%18.8) ise cilt lezyonları ve eklem şikayetlerinin aynı anda başladığını tespit ettik, bulgularımız literatür verileri ile uyumludur.

Psöriyazis hastalarının çoğunluğu plak psöriyazis şeklindedir. Kohort çalışmalarında plaklı psöriyazisin, tüm psöriyazis vakalarının sırasıyla %74-79 'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda 146 (%70.8) hastada plak tipi psöriyazis saptanmış olup literatür ile uyumludur. Klaassen ve ark. çalışmasında (194), tırnak tutulumunun

olduğu hastalarda PsA sıklığının arttığı belirtilmiş olup çalışmamızda 50 hastada (%24.2) tırnak tutulumu saptandı (Tablo 8).

Moll ve Wright'in tanımladığı (83) PsA tutulum şekillerinde, spondilitik artropati %5-20 oranında görülmüş olup, periferik eklem tutulumu çok daha baskın olarak görülmektedir. Çalışmamızda 215 hastada (%90.7) periferik artrit tutulumu görülmüş olup; 25 (%10.5) hastada spondiloartrit tipi eklem tutulumu izlendi. Periartiküler tutulum sıklığı PsA'lı hastalarda değişken olup daktilit ve entezit %30-40 oranında, inflamatuvar göz hastalığı yaklaşık %7 oranında görülmektedir. Çalışmamızda 41 (%16.6) hastada daktilit, 6 hastada (%2.4) inflamatuvar göz hastalığı, 3 hastada (%1.2) inflamatuvar bağırsak hastalığı izlenmiştir (Tablo 9).

Gupta ve ark. 150.677 olgu içeren bir meta-analizde (83) PsA'ya eşlik eden komorbid hastalıkları değerlendirmişlerdir. Sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%34.0), metabolik sendrom (%29.0), obezite (%27.0), hiperlipidemi (%24.0) ve KAH (%19.0) bulunmuştur. Çalışmamızda 47 hastada DM (%19.0), 64 hastada HT (%25.9), 25 hastada KAH (%10.1) eşlik ettiği görülmüştür (Tablo 7).

PsA tedavisinde kullanılan ilaçlar konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ve biyolojik ajanlardır (TNF inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri, IL-12/23 inhibitörü..vb). Çalışmamızda hastaların 233'ü metotreksat (%94.3), 121'i lenflunomid (%49.0), 101'i sülfasalazin (%40.9), 25'i siklosporin (%10.2), 20'si hidroksiklorokin (%8.1), 93'ü adalimumab (%37.6), 58'i etanercept (%23.5), 41'i sertolizumab (%16.5), 39'u sekukinumab (%15.7), 24'ü infliximab (%9.7), 24'ü ustekinumab (%9.7), 21'i golimumab (%8.5), 6'sı iksekizumab (%2.4), 5 risankizumab (%2.0) ve 2 hastanın guselkumab (%0.8) tedavisi aldığı görüldü.

Bu çalışma, üçüncü basamak tek bir romatoloji kliniğinde tedavi edilmekte olan PsA hastalarında yapılmıştır. PsA hastalarındaki akciğer lezyonları hakkında yeni bilgiler yanı sıra PsA hastalarının genel karakteristik özellikleri ve tedavi yaklaşımları hakkında ek bilgiler elde edilmiştir. Elde edilen verilerin yorumlanmasında dikkate alınması gereken sınırlılıkları vardır. Çalışma dizaynı retrospektif veri taraması olduğu için 1) solunum sistemi semptomları gibi bazı verilerin eksik tutulmuş olması olasıdır, 2) pulmoner değerlendirmeler sadece hekimin gerekli gördüğü hastalarda yapılmıştır, asemptomatik

lezyonların görülmemiş olması olasıdır, 3) bazı hastalarda YÇBT, bazı hastalarda ise sadece BT görüntüleme yapılmıştı, 4) takip dışı kalmış hastalarda daha sonradan gelişen pulmoner sorunlar bilinmemektedir. Ayrıca, sadece tanımlayıcı analizler yapılmış, İAH gibi pulmoner lezyonlara sahip hastalarda risk faktörlerini belirlemeye yönelik analizler yapılamamıştır. Sadece psöriyazis ve PsA ile ilişkili akciğer lezyonlarının kesin ayrımının yapılabilmesi için daha çok sayıda hastanın alındığı, prospektif, uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, PsA tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %10'unda en az bir akciğer lezyonu, %3.6'sında İAH'ları tespit edilmiştir. İAH hastalığı sıklığı diğer romatolojik bir hastalık grubu olan bağ dokusu hastalıklarından düşük, tutulum paternleri itibari ile ankilozan spondilitten farklılıklar göstermektedir.

6. ÖZET

Giriş: Psöriyatik artrit (PsA), psöriyatik deri lezyonları ve eklem tutulumu ile birlikte sistemik organ tutulumlar yapabilen bir hastalıktır. Akciğer lezyonları, başta bağ dokusu hastalıkları olmak üzere, bir çok romatolojik inflamatuvar hastalıklarda sıklıkla görülmektedir. PsA’da hastalık patogenezindeki inflamatuvar süreçler ve tedavide kullanılan ilaçlara sekonder akciğer lezyonlarının gelişmesi olasıdır.

Amaç: Bu çalışmada, PsA hastalarında akciğer lezyonlarının sıklığı ve paternlerini tanımlamak amaçlanmıştır.

Yöntem: CASPAR tanı kriterlerine göre PsA tanısı alan 247 hastanın demografik verileri, klinik bulguları, komorbiditeleri, pulmoner semptom ve görüntülemeleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Analizler için verileri yeterli olan 247 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 155’i (%62.8) kadın, 92’si (%37.2) erkek idi. Hastaların genel yaş ortalaması 52.04 ± 12.6 yıldır. 25 hastada (%10.1) tomografi ile ortaya konulmuş en az bir pulmoner lezyon mevcuttu. 21 hastada (%8.5) pulmoner nodul, 15 hastada (%6.1) havayolu lezyonu [8 amfizem (%3.2), 7 bronşit (%2.9)], 9 hastada (%3.6) interstisyel akciğer hastalığı (İAH) izlendi. Apikal fibrosiz olan hasta yoktu. İAH paternleri; 3 hastada (%1.2) Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP), 2 hastada (%0.8) Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP), 2 hastada (%0.8) muhtemel Usual İnterstisyel Pnömoni (UİP), 2 hasta (%0.8) sınıflandırılmayan tip olarak kategorize edildi. İAH saptanan hastalarda yaş ortalaması daha yüksekti ($p:0.007$). İAH erkek cinsiyet ($p:0.010$), sigara öyküsü ($p:0.012$) ve hidroksiklorokin kullanan hasta grubunda ($p:0.028$) daha sık olduğu görüldü.

Sonuç: PsA tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %10’unda en az bir akciğer lezyonu, %3.6’sında İAH’ları tespit edilmiştir. İAH hastalığı sıklığı diğer romatolojik bir hastalık grubu olan bağ dokusu hastalıklarından düşük, tutulum paternleri itibari ile ankilozan spondilitten farklılıklar göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Psöriyatik artrit, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer tutulumu.

7. ABSTRACT

Introduction: Psoriatic arthritis (PsA) is a disease that can cause systemic organ involvement with psoriatic skin lesions and joint retention. Lung lesions are frequently seen in many rheumatological inflammatory diseases, especially in connective tissue diseases. In PsA, it is possible to develop lung lesions secondary to the inflammatory processes in the pathogenesis of the disease and the drugs used in the treatment.

Objective: In this study, it was aimed to describe the frequency and patterns of lung lesions in PsA patients.

Methods: Demographic data, clinical findings, comorbidities, pulmonary symptoms and imaging of 247 patients diagnosed with PSA according to CASPAR diagnostic criteria were reviewed retrospectively.

Results: 247 patients with sufficient data for analysis were included in the study. Of the patients, 155 (62.8%) were female and 92 (37.2%) were male. The mean age of the patients was 52.04 ± 12.6 years. There was at least one pulmonary lesion revealed by tomography in 25 patients (10.1%). Pulmonary nodules were observed in 21 (8.5%), airway lesions in 15 (6.1%) patients [8 emphysema (3.2%), 7 bronchitis (2.9%)], and interstitial lung disease (ILD) in 9 patients (3.6%). There was no patient with apical fibrosis. ILD patterns; Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP) in 3 patients (1.2%), Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP) in 2 patients (0.8%), probably Usual Interstitial Pneumonia (UIP) in 2 patients (0.8%), 2 patients (0.8%) categorized as unclassifiable type. The mean age was higher in patients with ILD ($p:0.007$). It was observed that ILD was more common in male gender ($p:0.010$), smoking history ($p:0.012$) and in the patient group using hydroxychloroquine ($p:0.028$).

Conclusion: Approximately 10% of the patients followed up with the diagnosis of PsA had at least one lung lesion, and 3.6% had ILD. The frequency of ILD disease is lower than that of connective tissue diseases, which is another rheumatological disease group, and differs from ankylosing spondylitis in terms of involvement patterns.

Key words: Psoriatic arthritis, interstitial lung disease, lung involvement.

8. KAYNAKLAR

1. Alper S, Atakan N, Gurer MA, Onsun N, Ozarmagan G. Güncellenmiş Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanım kılavuzu. 2010.
2. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-57.
3. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(4):361-6.
4. Gladman D, Shuckett R, Russell M, Thorne J, Schachter R. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1987;62(2):127-41.
5. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):251-65. e19.
6. Mease PJ, Gladman DD, Helliwell P, Khraishi MM, Fuiman J, Bananis E, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):649-55.
7. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivo R, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1012-9.
8. Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, Weinblott Michael E, Weisman Michael H, Gut Hastalığının Patogenezi KGA. Romatoloji. Dördüncü Baskı, Rota Tıp Kitapevi. 2011:1099-165.
9. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
10. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(9):1167-78.
11. Ishikawa G, Dua S, Mathur A, Acquah SO, Salvatore M, Beasley MB, et al. Concomitant interstitial lung disease with psoriasis. *Canadian respiratory journal*. 2019;2019.
12. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(4):745-53.
13. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic arthritis and diabetes mellitus: a narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(2):271-85.

14. Gladman DD, Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. UpToDate. com. 2010:v18.
15. Ergun T. Systemic treatment of psoriasis: rational use of therapeutics and controversial issues. Turkish Journal of Dermatology. 2007;1:8-14.
16. SCARPA R, ORIENTE P, PUCINO A, TORELLA M, VIGNONE L, RICCIO A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Rheumatology. 1984;23(4):246-50.
17. Blumberg BS, Bunim JJ, Calmns E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1964;7(1):93-7.
18. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism, 1973. Elsevier: 55-78.
19. 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2006;54(8):2665-73.
20. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53(4):573. e1-. e13.
21. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. Rheumatic Disease Clinics. 2015;41(4):545-68.
22. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee KA, Alhusayen R, et al. Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: a population-based study. Arthritis Care & Research. 2019;71(8):1084-91.
23. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebö B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. The Journal of rheumatology. 2005;32(10):1918-22.
24. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. Rheumatology. 2013;52(3):568-75.
25. Çakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatology international. 2012;32(4):895-908.
26. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, 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.
27. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. Rheumatology. 2017;56(12):2109-13.

28. 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. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(2):233-9.
29. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):957-70.
30. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(10):1417-21.
31. Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(suppl 2):ii14-ii7.
32. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;97(6):816-36.
33. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2005;17(4):406-12.
34. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):155-62.
35. Israel L, Mellett M. Clinical and genetic heterogeneity of CARD14 mutations in psoriatic skin disease. *Frontiers in Immunology*. 2018:2239.
36. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(5):672-6.
37. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
38. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(1):1-9.
39. Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Current rheumatology reports*. 2011;13(5):409-15.
40. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng B-J, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Archives of Dermatology*. 2010;146(7):721-6.
41. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):219-24.

42. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *Journal of immune based therapies and vaccines*. 2005;3(1):1-9.
43. Johnson S, Schentag C, Gladman D. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(5):770-2.
44. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
45. Paine A, Ritchlin C. Altered bone remodeling in psoriatic disease: new insights and future directions. *Calcified tissue international*. 2018;102(5):559-74.
46. Sinkeviciute D, Skovlund Groen S, Sun S, Manon-Jensen T, Aspberg A, Önnérkjord P, et al. A novel biomarker of MMP-cleaved prolargin is elevated in patients with psoriatic arthritis. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-10.
47. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1551-7.
48. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- α -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(6):821-31.
49. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke W-H, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(10):1616-26.
50. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(7):1115-9.
51. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
52. Haddad A, Chandran V. Arthritis mutilans. *Current rheumatology reports*. 2013;15(4):1-5.
53. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(4):701-7.
54. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis care & research*. 2017;69(11):1685-91.
55. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):188-90.

56. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013. Elsevier: 325-34.
57. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017;55(3):131.
58. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(1):123-9.
59. Langenbruch A, Radtke M, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(5):1123-8.
60. 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. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(3):291-6.
61. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clinical rheumatology*. 2015;34(6):999-1002.
62. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, Martin TM, Evans DM, Leo P, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(1):140-51.
63. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1131-5.
64. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: Disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2009. © Thieme Medical Publishers: 313-24.
65. Punzi L, Poswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59(s1):52-5.
66. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Human immunology*. 2013;74(10):1333-8.
67. 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.
68. 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 & Rheumatism*. 2012;64(4):1134-44.

69. Eder L, Thavaneswaran A, Pereira D, Sussman G, Gladman DD. Prevalence of monoclonal gammopathy among patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(3):564-7.
70. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(3):511-5.
71. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(3):370-6.
72. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-8.
73. Rida MA, Chandran V. Challenges in the clinical diagnosis of psoriatic arthritis. *Clinical Immunology*. 2020;214:108390.
74. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracon G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *Journal of ultrasonography*. 2016;16(64):65.
75. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. *ACTA DERMATOVENEREOLOGICA-STOCKHOLM*. 1998;78:463-5.
76. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(4):1328-33.
77. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(1):138-43.
78. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, Peluso R, Atteno M, Ayala F, et al. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis" sine psoriasis". *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(12):2638-40.
79. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(8):1893-901.
80. McGonagle D, Hermann K-GA, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology*. 2015;54(1):29-38.
81. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1051-66.
82. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):326-32.

83. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*. 2021;41(2):275-84.
84. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1):82-7.
85. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(10):e177-e232.
86. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2114-7.
87. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and psoriatic arthritis: a narrative review. *Rheumatology and therapy*. 2020;7(3):447-56.
88. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis care & research*. 2013;65(1):141-7.
89. Dommasch E, Li T, Okereke O, Li Y, Qureshi A, Cho E. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(4):975-80.
90. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1045-50.
91. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(1):5-32.
92. Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, Gamble JR, James MJ. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *The Journal of Immunology*. 2001;167(5):2831-8.
93. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):537-44.
94. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):700-12.
95. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros A-M, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *Journal of hepatology*. 2007;46(6):1111-8.

96. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thači D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis care & research*. 2013;65(3):464-70.
97. 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(6):1939-50.
98. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(12):2013-20.
99. Mahrle G, Schulze H, Bräutigam M, Mischer P, Schopf R, Jung E, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 1996;135(5):752-7.
100. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet*. 2000;356(9227):385-90.
101. Mease P, Fleischmann R, Deodhar A, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):48-55.
102. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):132-7.
103. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1150-7.
104. 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(10):3279-89.
105. 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. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
106. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-

- controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):79-87.
107. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1537-50.
 108. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1550-8.
 109. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1020-6.
 110. Suarez CJ, Dintzis SM, Frevert CW. *Respiratory. Comparative anatomy and histology*: Elsevier; 2012:121-34.
 111. Hansen JE, Ampaya EP, Bryant GH, Navin JJ. Branching pattern of airways and air spaces of a single human terminal bronchiole. *Journal of Applied Physiology*. 1975;38(6):983-9.
 112. Levitzky MG. *Pulmonary physiology*: McGraw-Hill Education; 2018.
 113. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(5):555-63.
 114. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(11):1251-8.
 115. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *American Journal of Roentgenology*. 1984;143(3):509-17.
 116. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Archives of internal medicine*. 1997;157(8):849-55.
 117. DiFrancesco L, Miller F, Greenwald RA. Detailed immunohistologic evaluation of a methotrexate-induced nodule. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1994;118(12):1223-5.
 118. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):976-87.
 119. Travis WD. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. *Atlas of nontumor pathology*. 2002:901-21.

120. Demoruelle MK, Mittoo S, Solomon JJ. Connective tissue disease-related interstitial lung disease. Best practice & research Clinical rheumatology. 2016;30(1):39-52.
121. de Lauretis A, Veeraghavan S, Renzoni E. Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? Chronic respiratory disease. 2011;8(1):53-82.
122. Kim EJ, Collard HR, King Jr TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. Chest. 2009;136(5):1397-405.
123. Assayag D, Lee JS, King Jr TE. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. Medicina (Buenos Aires). 2014;74(2).
124. Popper HH. Interstitial lung diseases—can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. Virchows Archiv. 2013;462(1):1-26.
125. Fagan NL, Foral PA, Malesker MA, Morrow LE. Therapeutic update on drug-induced pulmonary disorders. 2011.
126. Costabel U. Radiation and drug induced pneumopathies. Rev Port Pneumol. 2000;6(2):141-4.
127. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. Respiratory research. 2012;13(1):1-9.
128. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. Chest. 2011;139(1):174-82.
129. de Boer S, Wilsher M. Review Series: Aspects of Interstitial lung disease: Sarcoidosis. Chronic respiratory disease. 2010;7(4):247-58.
130. Ertürk A, Sarkoidoz ÇN. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. ed. Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Ankara-Mesut Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. 2006:169-94.
131. Selman M, Pardo A, King Jr TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;186(4):314-24.
132. Selman M, Buendía-Roldán I, Navarro C, Gaxiola M. Hypersensitivity pneumonitis. Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease: Springer; 2017:145-64.
133. Society AT. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:646-64.
134. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis—results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. Respiriology. 2008;13(6):926-8.
135. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. American journal of epidemiology. 2000;152(4):307-15.

136. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*. 2013;22(129):376-81.
137. Tang Y-W, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(6):2633-40.
138. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
139. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(1):61-71.
140. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration*. 2017;93(5):363-78.
141. Cordeiro CR, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2016;22(2):112-22.
142. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(4):433-9.
143. Flaherty KR, Thwaite E, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003;58(2):143-8.
144. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *European Respiratory Journal*. 2017;50(4).
145. Silva CIS, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246(1):288-97.
146. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları Temel başvuru kitabı. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2010:1723-77.
147. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(11):1277-92.
148. Moon J, Du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax*. 1999;54(11):1009-14.

149. Nakanishi M, Demura Y, Mizuno S, Ameshima S, Chiba Y, Miyamori I, et al. Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. *European Respiratory Journal*. 2007;29(3):453-61.
150. Churg A, Müller NL, Wright JL. Respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease: fibrosis, pulmonary function, and evolving concepts. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(1):27-32.
151. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(1):178-84.
152. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28(5):1383-96.
153. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Ogura T, Yamaguchi T, Kuriyama T, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2008;52(2):194-202.
154. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2011;58(4):509-16.
155. Wells AU. Cryptogenic organizing pneumonia. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...: 449-60.
156. Cordier J-F. Update on cryptogenic organising pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia). *Swiss medical weekly*. 2002;132(4142).
157. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(5):1251-4.
158. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest*. 1992;102(1):8-13.
159. Mukhopadhyay S, Parambil JG. Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2012. Thieme Medical Publishers: 476-85.
160. Hartman T, Primack S, Swensen S, Hansell D, McGuinness G, Müller N. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993;187(3):787-90.
161. Bouros D, Nicholson A, Polychronopoulos V, Du Bois R. Acute interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2000;15(2):412-8.
162. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology*. 2006;238(1):321-9.

163. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine*. 2000;79(6):369-78.
164. Johnson S. Lymphangiomyomatosis. *European Respiratory Journal*. 2006;27(5):1056-65.
165. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *The Annals of thoracic surgery*. 1980;30(5):411-26.
166. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax*. 2000;55(5):405-16.
167. KIRKIL G. İnterstisyel Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testlerinin Tanı ve Hastalık Monitörizasyonundaki Yeri Nedir?
168. McEntire SJ, Smith JR, Ferguson CS, Brown KR, Kurti SP, Harms CA. The effect of exercise training with an additional inspiratory load on inspiratory muscle fatigue and time-trial performance. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2016;230:54-9.
169. Rodríguez DA, Kortianou EA, Alison JA, Casas A, Giavedoni S, Barberan-Garcia A, et al. Heart rate recovery after 6-min walking test predicts acute exacerbation in COPD. *Lung*. 2017;195(4):463-7.
170. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology*. 2015;20(6):859-72.
171. Dejcmán D, Skowasch D, Pizarro C, Krause A, Thomas D, Schäfer VS. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Peripheral Spondyloarthritis: Prevalence, Diagnostic Approach and Treatment Options. *Current Rheumatology Reviews*. 2021;17(1):17-28.
172. Wang J, Ke R, Shi W, Yan X, Wang Q, Zhang Q, et al. Association between psoriasis and asthma risk: a meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2018. OceanSide Publications: 103.
173. Malerba M, Ponticiello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2004;17(1):27-34.
174. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clinics in chest medicine*. 2010;31(3):547-54.
175. Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D, Mowe M, Dagfinrud H. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(1):1-10.
176. Durmuş D, Altay F, Uzun O, Cantürk F. Ankilozan Spondilitte Klinik ve Pulmoner Fonksiyonlar Arasındaki İlişki. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2009;24(4).
177. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert opinion on drug safety*. 2005;4(4):723-30.

178. Lee MA, Hutchinson DG. HRCT-proven leflunomide pneumonitis in a patient with psoriatic arthritis and normal lung function tests and chest radiography. *Rheumatology*. 2010;49(6):1206-7.
179. Leger S, Etienne M, Duval-Modeste A-B, Roussel A, Caron F, Thiberville L. Pneumopathie interstitielle subaiguë après traitement d'un psoriasis par infliximab. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2011. Elsevier: 499-503.
180. Woltsche M, Woltsche-Kahr I, Roeger G, Aberer W, Popper H. Sulfasalazine-induced extrinsic allergic alveolitis in a patient with psoriatic arthritis. *European Journal of Medical Research*. 2001;6(11):495-7.
181. Phang KF, Teng GG, Teo LL, Seet JE, Teoh CM, Teo FS. A 67-year-old man with psoriatic arthritis and new-onset dyspnea. *Chest*. 2018;154(5):e127-e34.
182. Manuel A, Jones Q, Wiggins J. Multiple pulmonary nodules in a male with psoriatic arthritis. *European Respiratory Review*. 2010;19(116):164-5.
183. Oke JL, Pickup LC, Declerck J, Callister ME, Baldwin D, Gustafson J, et al. Development and validation of clinical prediction models to risk stratify patients presenting with small pulmonary nodules: a research protocol. *Diagnostic and Prognostic Research*. 2018;2(1):1-6.
184. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review. *JAMA*. 2022;327(3):264-73.
185. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Pulmonary medicine*. 2012;2012.
186. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *European Journal of Radiology Open*. 2021;8:100311.
187. Bargagli E, Bellisai F, Mazzei MA, Conticini E, Alderighi L, Cameli P, et al. Interstitial lung disease associated with psoriatic arthritis: a new disease entity? *Internal and Emergency Medicine*. 2021;16(1):229-31.
188. Micheletti RG, Pagnoux C. Management of cutaneous vasculitis. *La Presse Médicale*. 2020;49(3):104033.
189. Ahmed S, Handa R. Management of Connective Tissue Disease–related Interstitial Lung Disease. *Current Pulmonology Reports*. 2022:1-13.
190. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak İH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatology international*. 2010;30(10):1317-24.

191. Yazisiz V, Göçer M, Erbasan F, Uçar İ, Aslan B, Oygen Ş, et al. Survival analysis of patients with Sjögren's syndrome in Turkey: a tertiary hospital-based study. *Clinical rheumatology*. 2020;39(1):233-41.
192. Griesse M, Köhler M, Witt S, Sebah D, Kappler M, Wetzke M, et al. Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial. *Trials*. 2020;21(1):1-9.
193. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: an update for rheumatologists. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2021. Elsevier: 880-7.
194. Klaassen K, Van De Kerkhof P, Pasch M. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(2):314-9.