

**T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Psoriatik Artritli Hastalarda Matriks metalloproteinazların Sitokin ve
Kemokinler ile ilişkisi**

**Dr. Kemal NAS
Doktora tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ**

**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar (İmmünoloji) Anabilim Dalı.
Diyarbakır, 2015**

Proje no: 14-TF-123

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER	2
TEŞEKKÜR.....	3
TABLO LİSTESİ.....	4
SİMGE VE KISALTMA DİZİNİ.....	5
TÜRKÇE ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET.....	7
TEZ METNİ.....	8
GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	11
MATERYAL VE METOD.....	53
BULGULAR.....	56
TARTIŞMA.....	67
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	104

TEŞEKKÜR

İmmünoloji doktora eğitimim süresince her aşamada desteklerini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım meslektaşım ve değerli Hocam Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a çok teşekkür ederim.

İmmünoloji derslerinde beraber çalıştığım, seminer ve konu anlatımından faydalandığım Prof.Dr. Remzi ÇEVİK'e, Yrd. Doç. Dr. A. Kürşat CİNGÜ'ye ve Dr. Bilal ELBEY'e ve başka branşlardan bizlere seminer ve konu anlatan Hocalar; Prof. Dr. Göksel KIZIL'a (Dicle Ü. Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı), Prof. Dr. Murat KIZIL'a (Dicle Ü. Fen Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı), Yrd. Doç. Dr. Nail ALP'a (Dicle Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik), Yrd. Doç.Dr. Tuba TUNCEL'e (Dicle Ü. Tıp Fak. Çocuk İmmünoloji ve Alerji B.D.) ve Doç.Dr. Osman EVLİYAOĞLU'na (Dicle Ü. Tıp Fak. Biyokimya A.D.) saygılarımı sunuyorum.

Tezimi yazdığım süre boyunca yardımlarını esirgemeyen başta Yrd. Doç. Pelin OKTAYOĞLU'na, Uz. Dr. Halil HARMAN'a, Dr. Mine KANTAR'a, Dicle Ü. Tıp Fak. Hastaneleri Merkez Labatuvarı'nda çalışmalarımda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İbrahim KAPLAN'a, ayrıca tez İzleme Komitesinde yer alan ve çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Hocalarıma; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a ve Prof. Dr. Alpaslan TUZCU'ya, ve 14-TF-123 nolu projeyi destekledikleri için DÜBAP'a teşekkür ederim.

Yaşamımın her evresinde olduğu gibi doktora dönemimde de sabırlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşim Zemine NAS ile çocuklarım Mehmet Reşat NAS ve Ahmet Furkan NAS'a sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Kemal NAS

Diyarbakır-2015

Tablolar Dizini

Tablo 1. PsA hastalarının demografik özellikleri

Tablo 2. PsA hastaların klinik, hastalık aktivitei, yaşam kalitesi, psikolojik ve laboratuvar bulguları

Tablo 3. Psoriatik artrit ve psoriasisli hastaların aldıkları tedaviler

Tablo 4. Çalışmaya alınan grupların yaş ve cinsiyet özellikleri

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların psoriatik artrit ve psoriasis karakteristikleri

Tablo 6. PsA ve PsO olgularının laboratuvar bulguları

Tablo 7. PsA ve PsO'lu hastaların eklem ve cilt bulgularının ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Psoriatik artrit klinik tutulum tipleri

Tablo 9. PsA, PsO ve kontrol grupların MMP, Kemokin ve sitokin düzeyleri

Tablo 10. PsA hastalarının MMP, Kemokin ve sitokinlerin değerlerinin hastalık aktivite parametreleriyle ilişkisi

Tablo 11. PsA hastalarının MMP, kemokin ve sitokin değerlerinin klinik, psikolojik, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi

Tablo 12. Psoriatik artrit hastalık alt gruplarının MMP, kemokin ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 13. PsA hastalarda MMP, kemokin ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 14. TNF inhibitör kullanımının PsA hastalarında MMP, kemokin ve sitokin düzeylerine etkisi

Tablo 15. PsA'lı hastalarında DMARD ve biyolojik ilaç kullanımının MMP, kemokin ve sitokin düzeylerine etkisi

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

- AS** : Ankilozan spondilit
CD : Cluster designation
CRP : C-reaktif protein
ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent analysis
ESR : Eritrosit sedimantasyon hızı
HLA : Human lökosit antijen
IFN- γ : İnterferon gama
IL : İnterlökin
M-CSF : Makrofaj koloni stimule edici faktör
MHC : Majör histokompatibilite kompleksi
MMP : Matriks metalloproteinaz
NF- κ B : Nükleer faktör kappa B
PASI : Psoriatik alan ve şiddet indeksi
PsA : Psoriatik artrit
PsO: Psoriasis
PUVA : Psoralen Ultraviyole-A
RA : Romatoid artrit
RANK : Reseptör aktivator nükleer kappa B
RANKL: Reseptör aktivator nükleer kappaB ligand
RF : Romatoid faktör
SpA : Spondilartropati
TGF : Transforming growth factor
Th : T helper
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
VCAM : Vasküler hücre adhezyon molekülü
VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü
YKL: Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1)
LPS: Lipopolisakarid
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Treg: Regülatör T
MDC/CCL22: Makrofaj derive kemokin
MCP-1/CCL2: Monosit kemoatraktan protein-1

Özet

İnflamasyonda ve infeksiyonlara karşı konakçı cevabında lökositlerin dokulara yerleşimi önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Bu süreç kemotaktik sitokinler olarak bilinen kemokinler tarafından kontrol edilmektedir. Kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve stem hücelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir. Matriks metalloproteinazları; ekstrasellüler kartilaj yıkımı ve eklem erozyonunun gelişmesinde anahtar rolü olan ekstrasellüler matriksin yıkılmasını sağlayabilen proteolitik enzim ailesine ait enzimlerdir.

Son zamanlarda IL-17'nin psoriatik artrit (PsA) patogenezinde rol alan önemli bir anahtar sitokin olduğu gösterilmiş, hatta IL-17'yi hedef alan tedavilerin, hastalığın giderilmesinde umut vadedebileceği öne sürülmüştür. Matriks metalloproteinaz (MMP) ve kemokinlerin PsA'da rollerine ilişkin çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber bu proteinlerin PsA ve psoriasisli hastalarda düzeylerinin beraber araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Matriks metalloproteinazların kartilaj destruksiyonundaki rolleri romatoid artrit (RA) ve osteoartritli hastalarda ayrıntılı olarak gösterilmiş bu proteinlerin kemokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada PsA ve psoriasisli hastalarda sitokin ve kemokinlerin düzeylerini ve matriks metalloproteinazlarla olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 35 PsA ve 33 psoriasis (PsO) tanısı alan hasta ile 22 sağlıklı kontrol dahil edildi. Her üç grupta serum IL-17A, IL-1 β , IL-6, CCR4, CXCR4, CCL2 (MCP-1), CCL22 (MDC), MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 düzeyleri ölçülerek bunların gruplar arası farklılıkları ve klinik bulgularla ilişkileri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan üç grup (PsA, PsO ve kontrol) arasında yapılan karşılaştırmada serum CCL22 (p=0,009) ile MMP-9 (p=0,049) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

PsA grubunun kontrol grubuna göre serum MMP-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.039). CCL22 düzeylerine bakıldığında; yine bu kemokinin düzeyi PsA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012).

PsA'lı hastalarda arasında, TNF- α inhibitörü kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında serum IL-1 β (p=0.040), IL-17A (p=0.003), MMP-1 (p=0.002) ve MMP-2 düzeyleri (p=0.026) istatistiksel olarak anlamlı tespit ettik.

Kemokin (CCL22) ve MMP (MMP-9) parametrelerinin PsA ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk, bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve hastalık progresyonunun takibinde yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Psoriatik artrit, Sitokinler, kemokinler, MMP

The relationships of matrix metalloproteinases with cytokines and chemokines in patients with psoriatic arthritis

Abstract

Placement of leukocytes into tissues represents an important step in inflammation and the host response to infection. This process is controlled by chemotactic cytokines known as chemokines. Chemokines are cytokines that provide the chemotaxis of leukocyte and stem cells in inflammation and homeostasis. Matrix metalloproteinases are the members of proteolytic enzymes family, playing a key role in cartilage destruction and bone erosion by the degradation of extracellular matrix. Recently, it has been shown that IL-17 is an important key cytokine in psoriatic arthritis (PsA) pathogenesis, and even the IL-17 targeted treatments may promise hope to eliminate the disease. Despite the restricted number of studies on the function of the matrix metalloproteinases and chemokines in PsA, the studies that have investigated the levels of all these proteins together in patients with PsA and PsO, are quite limited. The role of the matrix metalloproteinases in the destruction of cartilage has been shown in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, and these proteins are likely to be associated with chemokines. We aimed to investigate the levels of cytokines and chemokines as well as their relationship with the matrix metalloproteinases in patients with PsO and PsA. Totally, 35 PsA and 33 PsO patients along with 22 healthy control subjects were included into the study. In all of the three groups (PsA, PsO and Control), serum IL-17, IL-1 β , IL-6, CCR4, CXCR4, CCL2 (MCP-1), CCL22 (MDC), MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 levels were measured, and the differences between these groups and their relationships with clinical findings were assessed.

As a result of the comparison performed between the three groups (PsA, PsO and Control) included into the study, serum CCL22 ($p=0,009$) and MMP-9 ($p=0,049$) levels were determined to be statistically significant. Serum MMP-9 levels of PsA group were detected to be statistically significant with respect to controls ($p=0,039$). In view of the CCL22 levels, the level of this chemokine was also found to be statistically significant in the PsA group with respect to control group ($p=0,012$).

In patients with PsA, serum levels of IL-6 ($p = 0.054$), IL-1 β ($p = 0.040$), IL-17 ($p = 0.003$), MMP-1 ($p=0.002$) and MMP-2 ($p = 0.026$) were significantly higher in the patients treated with TNF- α inhibitors compared to those patients who had not been treated with these drugs.

In our study, we found statistically significant differences when the parameters of chemokines (CCL22) and MMP (MMP-9) were compared between control group and the patients with PsA and PsO. We firmly believe that these parameters could be useful in the follow-up of the disease activity and progression.

Key Words: psoriatic arthritis, cytokine, chemokine, matrix metalloproteinase

Giriş ve Amaç

Psoriatik artrit (PsA) eklem destrüksiyonu ile giden, genellikle romatoid faktörün (RF) negatif olduğu, psoriasis (PsO) ile ilişkili inflamatuvar bir artrittir (1).

Erkek/kadın oranı 1/1.04 olmakla beraber omurga tutulumu erkeklerde, simetrik poliartiküler tutulum ise bayanlarda daha belirgindir (2,3). PsA'nın toplumdaki genel prevalansı % 0.02-0.1 arasında, PsO'lu hastalardaki PsA insidansı ise % 7-40 arasında değişmektedir (3-7).

Son dönemde interlökin-17 (IL-17) üreten, T helper-1 (Th1) ve T helper-2 (Th2)'den farklı bir T helper subgrubu (Th17) ve IL-17'nin kemik döngüsünde osteoklast aktivasyonunun güçlü bir uyarıcı ve RA'lı hastalarda sinovyum ve serumda artmış olduğu gösterilmiştir (8,9). Eksperimental çalışmalarda PsO, PsA ve romatoid artrit (RA) gibi birkaç immunoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde sitokin IL-17'nin önemine işaret etmişlerdir. IL-17'nin sitokinler (TNF- α ve IL-1) ile sinerjistik etkileri olduğu, osteoklastogenezde de rol oynadığı, matriks metalloproteinazları indüklemesinin yanında T hücreden RANKL (Reseptör aktivator nükleer kappab ligand) ekspresyonu ve mezenkimal hücreleri ve sinoviyositleri uyarması sonucunda osteoklastogenezin artışına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Aktive T hücrelerden ve mezenkimal hücrelerden salınan sitokinler (TNF- α ve IL-1) sinovyal hücre proliferasyonunu ve eklem yıkımında rol oynayan MMP'lerin salınımını da uyarır (10,11).

Matriks metalloproteinazları (MMP); ekstraselüler kartilaj yıkımı ve eklem erozyonunun gelişmesinde anahtar rolü olan ekstraselüler matriksin yıkılmasını sağlayabilen proteolitik enzim ailesine ait enzimlerdir. MMP-2 fibroblastlar tarafından sekrete edilen bir tip 4 kollejenaz olup, PsA'da eklem erozyonlarında rol alırken, MMP-9 PsO'li hastaların ciltlerinde ya direkt olarak inflamasyonu devam ettirir ya da indirekt olarak inflamatuvar hücre trafiğini kolaylaştırıp inflamatuvar sitokinlerin aktivitesini artırarak kronik inflamatuvar süreci devam ettirir. Aslında eksperimental kanıtlar şuna işaret eder; MMP'ler TNF'nin hücre membranından solubl aktif moleküler formda salınımına sebep olan birtakım proteolitik olaylara aracılık edebilir, buna ek olarak proteolitik aktivitesinden dolayı MMP-9 normal proteinlerden immunojenik parçalar oluşturarak otoimmün hücresel cevabın başlamasını sağlayabilir (12).

Deride bulunan ve immün sisteme ait olmayan hücreler ile doğal (makrofajlar, monositler, nötrofiller, dendritik hücreler, NK hücreleri ve mast hücreleri) ve kazanılmış (T hücreleri) immün sistemin inflamatuvar hücreleri arasındaki iletişim, hastalığın patolojisini oluşturmaktadır. Hücrelerin doku içerisine göçü, konumlandırılması ve bu hücrelerin doku içerisindeki iletişimi, kemokinler, kemokin reseptörleri ve kemotaktik protein ailesinin büyük bir kısmına bağlıdır. Kemokin sistemi, inflamasyon sırasında hücrelerin göçünü sağlamasının yanısıra, lenfoid organlarda ve inflamasyon olmayan dokularda aktive olmamış lenfositlerin dolaşımı ve konumlandırılması gibi lökositlerin homeostatik trafiğini de kontrol etmektedir. İnflamasyonda kemokin sisteminin rolü, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda terapötik uygulamalar için ilgi odağıdır. Kemokinler PsO'nun immünopatolojisi ile ilişkili olan T hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, NK hücreleri ve mast hücrelerini içeren immün sistem hücrelerini hedef almaktadır (10).

İnflamasyonda ve infeksiyonlara karşı konakçı cevabında, lökositlerin dokulara yerleşimi önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Kemotaktik sitokinler olarak bilinen kemokinler tarafından bu süreç kontrol edilmektedir. Kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve stem hücelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir. Kemokinler, heparin bağlayan proteinlerdir ve lökosit migrasyonunu düzenlemekte, bunun yanında anjiyogenez ve lökosit degranülasyonu gibi süreçlerin de gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır. Kemokinlerin organizmada gerçekleşen birçok biyolojik süreçte önemli roller bulunmaktadır. Kemokinler, lökosit-endotelial hücre ilişkilerinde, T ve B hücre matürasyonunda, immune denetim, tolerans ve immünitinin oluşumunda, T ve B hücre iletişimde ve primer immune cevabın oluşumunda etkili olur (10).

PsA'da kronik inflamasyon ve kemik yıkımıyla ilişkili sitokinler, kemokinler ve yıkım enzimleri konusunda veriler eksiktir. PsA kronik inflamatuvar bir hastalık olduğundan, bu sayılan parametrelerin hastalığın patogenezindeki rolleri konusunda da yeterince çalışma yapılmamıştır. Çalışmaların büyük bir kısmı bu hastalarda ilaç kullanımının sitokin, kemokin ve MMP düzeylerine olan etkileriyle ilişkilidir. Bu anlamda bu biyolojik markırların kemik destruksiyonu, hastalık aktivitesi ve tedaviye olan cevabın değerlendirilmesindeki rolleri açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, psoriatik artritli hastalarda ilaç kullanan hastaların serum MMP, sitokin ve kemokin düzeylerini değerlendirmek, kemik ve eklem dekstruksiyonu yapan metaloproteinazlar ile hastalığın patogenezinde rol oynayan sitokin ve kemokinler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Psoriatik Artrit

Tarihçe

PsA, PsO'nun deri ve/veya tırnaklarla ilişkili, genellikle romatoid faktör negatif ve subkutan nodülün yokluğu ile birlikte olan inflamatuvar bir artrittir.

PsO ile eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından dikkate alınmış, “Psoriatic arthritique” terimi ise 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. Bourdillon, PsO ve artrit birlikteliğinde distal interfalangial (DİF) eklemlerinin karakteristik tutulumunu vurgulamıştır; fakat uzunca bir süre pek çok yazar PsO ve romatoid artrit (RA) rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünmüş, PsA'nın ayrı bir antite olduğunu kabul etmemiştir. 1948'de serumda romatoid faktörün (RF) tesbiti, RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması ve RA tanı kriterlerinin belirlenmesi ile başlamıştır. PsA kavramı üzerinde yeniden durulmaya 1959 yılında Wright, DİF eklem tutulumu, sakroiliit ve artrit mutilans gibi PsA'nın özelliklerine dikkat çekerek PsA terimini fikir olarak ilk Wright ortaya atmış ve 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) Wright'ın katkılarını temel alarak PsA'yı diğer romatizmal hastalıklardan ayrı bir antite olarak tanımlamıştır. PsA'nın ayrı bir antite olup olmadığı tartışılmış. Daha sonraları ise Moll ve Wright (1976) seronegatif spondiloartropatiler kavramı üzerinde durmuşlar ve PsA'nın bu grup hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Hem psoriyazisin hem de artrit sık görülen durumlar oldukları, dolayısıyla aynı hastada ikisinin olmasının beklenen bir durum olduğu tartışılmaktadır. Yaygın epidemiyolojik kanıtlar, PsA'nın farklı bir antite olduğunu desteklemektedir (13-15).

Epidemiyoloji

PsA'da erkek/kadın oranı farklı çalışmalarda büyük değişiklikler gösterse de ortalama 1:1 olarak tespit edilir. Bu oran hastalığın farklı paternlerinde değişiklik göstermektedir. Örneğin simetrik poliartrit gösteren grupta kadın, spinal tutulum gösteren grupta erkek baskınlığı söz konusudur. Hastalık beyaz ırkta, kuzey Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde yaygın olarak bulunur (15).

Genel popülasyonda artrit prevalansı % 2-3 iken, psoriatik hastalarda % 7-42 arasında değişmektedir (13,16). Aksine, PsO prevalansı genel popülasyonda % 0.1-2.9 arasında iken artritli hastalarda % 2.6-7.0 arasında değişmektedir (13,17,18). PsA'nın gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, % 0.04-1.4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Psoriasis Foundation'un yeni bir anketinde prevalans % 1.5 olarak bildirilmiştir (13). PsO ve PsA'da heredite predispozan bir faktördür. PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında % 20 oranında PsO, % 5 oranında ise PsA tesbit edilmiştir. PsA'lı hastaların % 75'inin cilt bulguları artritlen önce başlar. % 10-15 vakada cilt bulguları ile artrit eş zamanlı olarak saptanabilir. % 10 vakada ise artrit cilt lezyonlarından önce başlamaktadır (14, 19, 20).

Patogenez

PsA'nın gerçek etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. PsA patogenezinde; genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin inflamatuvar olayın başlatılmasında rol oynadığı düşünülmektedir (13).

a) Genetik Faktörler:

PsA ve PsO ailesel birikim gösterir (13). PsA'lı hastaların birinci derecede akrabalarında PsA sıklığının artmış olmasından dolayı etiyolojide genetik faktörlerin olabileceği düşünülmüştür (19,21). Psoriasisde ikiz çalışmalarında, hastalığa genetik predispozisyon gösterilmiş, monozigot ikizlerde daha yüksek uyum oranı görülmektedir (13). PsO konkordansı monozigot ikizlerde % 65-72, dizigotik ikizlerde ise % 15-30'dur (19); yine monozigotik ikizlerde PsA konkordansı % 30'un üzerinde bulunmuştur (19,20).

Seronegatif artritlerde bazı HLA grupları ile hastalığın ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Popülasyon çalışmaları HLA antijenleri B13, B16 (özellikle B39 parçası), B17, B27, B37, B38, Cw6, DR4 ve DR7 ile ilişkili olduğunu göstermiştir

(23). HLA-B7 ve HLA-B27'li PsO'lu hastalar artrit gelişimine adaydırlar. HLA-DR7a, PsO'lu ve PsA'lı hastalarda yüksek frekansta pozitif bulunmuştur (13). HLA-Cw'0602 hem PsO'de hem PsA'da ve psoriasisin başladığı ilk yıllarda yüksek oranda pozitif bulunmuştur (13,24).

PsA'lı hastaların % 40 - % 50'sinde HLA B27 antijeni pozitifdir. Bu oran sakroiliit ve spinal tutulumlu olgularda daha da yüksek olabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda; HLA B27 ile sakroiliit ve spinal tutulum, HLA CW6 ile oligoartiküler tutulum, HLA DR4 ile simetrik poliartiküler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında korelasyon bildirilmiştir (14).

b) İmmünolojik Faktörler:

Psoriatik plaklarda, epidermal hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve papiller dermal damar anomalileri gözlenmektedir. PsA'lı olgularda gözlenen, inflamasyonlu sinovyal dokuya ait temel patolojik özellikler, eklemi saran tabakada hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve belirgin vaskülarite artışıdır. İnflamatuvar hücre infiltratları, entezal tutulum bölgelerinde gözlenmektedir (9).

1- Sellüler İmmünopatoloji: Hem PsO hem de PsA patogeneğinde T hücrelerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin rolü vardır. Her iki hastalığın tedavisinde, T hücreleri veya sitokinleri hedef alan tedaviler etkili olabilir. Psoriatik deri ve sinovyal dokuda CD4+ T hücreleri en sık görülen hücre türü iken, entezis ve sinovyal sıvıda CD8+ T hücreleri daha çok görülmektedir (19,25). PsA'da sitokin profili T hücreleri ve monositler veya makrofajlar arasında bir kompleks etkileşimi yansıtır. T helper tip 1 (Th1) sitokinler [(tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), interlökin (IL)-1 β ve IL-10 gibi] PsA'da ve RA hastalarında daha yüksektir; bu durum her iki hastalığın altında farklı mekanizmaların yattığını düşündürmektedir (13,26).

PsA'lı bir grup hastanın serumlarında stratum korneum antijenlere karşı bir reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülen antinükleer antikorlar gösterilmiştir. Aynı zamanda PsO ve PsA'lı hastaların serumlarında epidermal keratin ve anti-sitokeratin 18 (CK 18) antikorları da bulunmuştur (13,27).

Yeni yapılan çalışmalarda direkt T hücrelerini hedef alan biyolojik ilaçlar bulunmuştur. İnsan kaynaklı monoklonal IgG1 antikorları olan efalizumab ile insan

kaynaklı LFA-3/IgG1 füzyon proteini olan alafceptin, bu ilaçların PsO ve PsA tedavisinde faydalı etkileri gösterilmiştir (19).

2-Vasküler Rol: PsA'da cilt ve eklem lezyonlarının inflamatuvar doğası, RA'daki histopatolojik değişikliklere benzeyen sinovial astar hücre hiperplazisi ve mononükleer infiltrasyonla gösterilmiştir (13); ancak, RA sinoviyumuna kıyasla PsA'da daha az sinoviyal astar hiperplazisi ve daha az makrofaj ve daha fazla vaskülarizasyon vardır (13). Bundan dolayı, PsA'da sinovyal doku ve ciltteki morfolojik damar değişiklikleri RA'dan farklı gözükmemektedir (19,29). TNF- α , "transforming growth faktör beta", "platelet-kaynaklı growth faktör" ve "vasküler endotelial growth faktör" ekspresyonunun PsO'lu hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Bu moleküller endotelial hücrelerde fonksiyon ve anjiyogenez gibi çok sayıda değişimden sorumlu tutulmaktadır (30). Bu büyüme faktörlerinin varlığı ve PsA'da oluşan spesifik vasküler değişiklikler anjiyogenezin cilt ve eklem inflamasyonunda önemli rol alabileceğini düşündürmektedir (25).

3- Proinflamatuvar Sitokinler: Çeşitli çalışmalarda cilt lezyonlarında ve sinoviyumda da bulunmakla birlikte periferal kanda hücre belirleyici (CD)4+ T hücreleri sayı ve yüzdelerinde anlamlı bir azalma gösterilmiştir (31). PsA'lı hastaların sinovyal sıvısında dendritik hücreler bulunmuştur, bunlar mikst lökosit reaksiyonunda aktiftirler; sonuç olarak dendritik hücreler PsA'lı hastaların cilt ve eklemlerinde CD4+ hücrelere bilinmeyen bir antijen sunmaktadır, bu da T hücre aktivasyonuna neden olur (13, 31, 32).

PsA'lı hastaların cilt ve sinoviyalarındaki fibroblastlar artmış proliferatif aktiviteye sahiptir, IL-1, IL-6 ve plateletten köken alan büyüme faktörlerinin/platelet-derived growth faktors (PDGF'ler) sekresyonlarında artış vardır (13). Çeşitli çalışmalar aktive T hücrelerinden salgılanılan sitokinlerin ve diğer mononükleer proinflamatuvar hücrelerin, sinoviyal epidermal fibroblastların proliferasyonuna ve aktivasyonuna neden olduklarını düşündürmektedir; özellikle CD8+ hücrelerinin hem cilt hem de eklem belirtilerinin patogenezinde T lenfositlerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (13, 27, 31, 32).

Sinovyal doku örneğinde TNF- α , IL-1, IL-15 ve IL-10 seviyelerinin osteoartritli hastalara göre arttığı bulunmuştur. Aktive T hücrelerden ve mezenkimal hücrelerden salınan TNF- α ve IL-1 sinovyal hücre proliferasyonunu ve eklem yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinazların salınımını uyarır. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'nın PsO ve PsA'da önemli rol oynaması anti-TNF tedavinin önemini de ortaya koymaktadır (19).

c) Çevresel Faktörler: PsA etiolojisinde birçok çevresel faktörden bahsedilmektedir.

Enfeksiyonlar:

PsO ve PsA'nın gelişimi ve alevlenmesinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişkinin olması, bu organizmalar için patojenik bir rolü düşündürmektedir (13). PsA gelişiminde enfeksiyöz etkenler iki nedenden dolayı düşünülmüştür: İlki seronegatif spondilartritlerin etiolojisinde sıklıkla enfeksiyonların yer alması, ikincisi ise guttat psoriasin streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonu ile bağlantılı olmasıdır (19). PsA'lı hastaların hücrelerinin streptokokkal antijenlere yanıtı, RA'lı hastaların hücrelerinin yanıtından farklı değildir (33), bu da PsA etyolojisinde streptokokları şüpheli duruma sokmaktadır (13); ancak PsA'lı hastalardan alınan eklem sıvısı incelemelerinde genelde herhangi bir üreme saptanmamıştır. Son çalışmalarda sinovyal dokudaki T hücrelerin hastalık patogeneğinde herhangi bir rolü gösterilmemiştir (34).

İmmün Yetmezlik Sendromları: Bazı insan immünyetmezlik virus (human immunodeficiency virus-HIV) enfeksiyonlu hastalarda, PsO ve PsA prevalansının yükseldiği bildirildiğinden dolayı enfeksiyonla ilişki düşünülmüştür (13, 19, 25, 35). HIV'li hastalarda genellikle eritrodermik psoriasis daha sıktır ve PsO'lu hastalarda HIV ile infekte olduktan sonra cilt hastalıkları alevlenmektedir (13).

Zambia'da PsA'lı hastaların yaklaşık % 94'ü HIV pozitif iken bu oran genel toplumda % 30 civarındadır (19). Bu ilişki HIV enfeksiyonu nedeniyle oluşan immün yetmezliğe bağlı enfeksiyonlardan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle yüzey farklılaşma antijenlerinin (cluster of differentiation-CD) 4 ve CD8 dengesinin PsA patogeneğinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (19).

Travma: PsO'lu hastalarda artrit ve akroosteolizis görülmesinin fiziksel travmayı takip ettiği bildirilmiştir birçok çalışmada (13). Travma veya cilt hasarı, papiller tabakayı etkilediğinde PsO lezyonları gelişebilmektedir (19, 25). Posttravmatik başlangıçlı PsA'da artmış Koebner fenomeni mevcuttur (36). PsA'da artmış mikrotravma sonrası aktive olan inflamasyon hücrelerinin, sitokinlerin (IL-1, TNF- α) hasarlanmış eklem ve tendonlara gitmesi ve substans P'nin sinovyal dokuda artması rol oynamaktadır (37).

Psikolojik Stres: PsA'lı hastaların büyük çoğunluğunda stresin PsO ve eklem tutulumunda etkili olabileceği söylenmekle birlikte, bu durum ispatlanamamıştır (19, 38).

IL-17 ve Reseptör Ailesi

IL-17A, IL-17 ailesinin en önemli üyesidir. Bu sitokin dışında B'den F'ye kadar 5 alt grup sitokin mevcuttur. IL-17A'ya en çok benzeyen sitokin % 50 homoloji ile IL-17 F'dir. En az benzeyen ise % 16 homoloji ile IL-17 E'dir (39).

IL-17A ve IL-17F, Th17 hücrelerinden ve diğer immün hücrelerden (doğal lenfoid hücreler gibi) sekrete edilir. IL-17, inflamasyon sırasında ve süresince Th17 hücrelerinin yanında CD8+, NK T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, granülositler, myeloid ve tip 3 doğal lenfoid hücrelerden IL-23 uyarısı ile salgılanırlar. Aynı zamanda IL-17a/IL-17 heterodimeri bulunmaktadır ve bu heterodimerler IL-17A'ya göre orta derecede bir aktiviteye sahiptir. IL-17F'nin homodimer şekliyle IL-17A'ya göre potansi % 10-30 arasındadır (39).

IL-17A ve IL-17F, IL-17RA ve RC sinyal yolağı üzerinden, önemli kemoatraktanların (CXC kemokinleri CXCL8, CXCL1 ve CXCL10 gibi), metaloproteinazların, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlarlar (40). IL-17 reseptör ailesi 5 reseptörden oluşur (IL-17RA---RE). IL-17A, IL-17F, IL-17A/F iki IL-17RA zinciri ve bir IL-17RC zinciri içeren bir reseptör kompleksine bağlanır (39, 40).

Romatoid sinovyumda, IL-17A ve IL-17F benzer dağılım göstermesine rağmen, IL-17A, IL-17F'ye göre çok daha fazla miktarlarda inflamasyon ilişkili genlerle birlikte gibi gözükmektedir (39, 40).

Bu farklılık iki molekülün aslında ayrı fonksiyonlara sahip olduğunu gösteriyor. IL-17 reseptörü immun hücre ve bağ doku hücreleri arasında tespit edilmiştir. Özellikle mast hücreleri, makrofaj, dentritik hücre, nötrofil, keratinosit, epitelyal hücre ve vasküler endotelyal hücrelerde dağılım göstermektedir. IL-17 reseptörlerinin hepsi fonksiyonel olmamasına rağmen, geniş şekilde dağılmış olmaları, IL-17A'nın pek çok hücre tipini etkilediğini, otokrin feedback sinyaline girdiğini göstermektedir (44, 45).

3 tane IL-17A sinyalini bloke eden ajan geliştirilme aşamasındadır.

1-Sekukinumab

2-Ixekizumab

3-Brodalumab

Th17 diferansiyasyonu IL-6'nın dışında birçok sitokin tarafından uyarılmaktadır. Bundan dolayı IL-6 varlığı PsA gelişiminde vazgeçilmez değildir (41,42). Bu durum AS ve PsA hastalarında IL-6 blokajının etkin sonuç vermemesinin önemli bir sebebi gibi gözükmektedir. İnsanlarda Th17 farklılaşmasını uyararak IL-6 dışında IL-23, IL-1 β , TGF- β 1 gibi sitokinler bulunmaktadır (44, 45).

IL-17A ve PsO:

PsO patogenezi Th17 hücreleri keşfedildikten sonra Th1 hipotezi revize edilerek yeni bir boyut kazanmıştır. Th17 hücreleri konak savunmasında özellikle ekstraselüler bakterilere ve mantarlara karşı cilt ve mukozayı korumakla yükümlüdürler. Th1 ve Th2 hücrelerinin fonksiyonlarını tamamlayıcı; fakat daha farklı görevleri mevcuttur (46). Th17 hücreleri ve diğer immun hücreler ciltte immünoinflamatuvar bölgede IL-17A üretirler. Lezyonlu ciltte IL-17A pozitif hücrelerin sayısı (ki bunların çoğu T hücre ve nötrofillerdir) artar (47). CD8+ T hücreleri ve özellikle mast hücreleri ve nötrofiller psoriatik lezyonla pozitif olarak kalırlar. Mast hücreleri genellikle papiller dermiste, nötrofiller epidermal mikroabselerde ve CD8+ T hücreleri de epidermiste bulunurlar (48,49). Lezyonlu ciltle lezyonsuz cilt karşılaştırıldığında, IL-17A, C, F mRNA seviyeleri upregüle olurken, IL-17B ve D mRNA ekspresyonu azalır (50). IL-17A'nın psoriatik lezyonlar üzerine olan etkisi tek başına değildir. Dikkat çekici bir başka sitokin de TNF- α 'dır. Birçok hücre tarafından sekrete edilebilir. Artmış TNF- α seviyeleri psoriatik ciltte gen ekspresyonunu arttırmaktan ziyade posttranskripsiyonel

upregulasyonu arttırır (51). Gen analizleri göstermiştir ki IL-17A ve TNF- α 'nın her ikisi birden 350'den fazla gen üzerine sinerjistik ve additif etkide bulunmaktadır (52). Özellikle IL-17A mRNA seviyelerinin hastalık aktivitesi ile paralel olarak artmış olması çok dikkat çekicidir (53). IL-17A PsO patogenezinde anahtar bir rol üstlenmiştir. Bu durum, IL-17'nin baskılandığı tedavilerle yapılan klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (54). IL-17A özellikle keratinositler üzerinde kemokin ekspresyonunu arttırmada ana belirleyicidir. Bu kemokinler; CCL20 (ciltte Th17 ve dentritik hücreleri yönlendirir) ve CXCL1-3-5-6 (nötrofil artışına aracılık ederler) (55-57) ve aynı zamanda IL-17A, β defensin ve S100 ailesi gibi antimikrobiyal peptidlerin sunumuyla artar ve cilt bariyerinin parçalanmasına yol açan adezyon moleküllerinin ekspresyonuyla azalır (55,58,59). Psoriatik lezyonlarda diğer sitokinlerle beraber seviyelerinde anlamlı bir şekilde artış meydana gelir. Bundan başka, IL-17A'nın lokal etkisi lokal sitokin çevresine bağlı gibi gözükmemektedir ve inflamatuvar kaskadın artışı ile uyarılır. Psoriasis etkileyen genlerle IL-17A'yı düzenleyen genler sinerjistik etki gösterir. Psoriasis etkileyen genler S100A7 ve β defensin gibi antimikrobiyal peptid genleri ve CCL20, CXCL2 ve CXCL8 gibi kemokinler ve IL-23 p19 alt grubudur (55,58, 59).

Klinik Yansımaları:

IL-17 yolak inhibitörlerinin orta ve şiddetli psoriasisde erken klinik çalışmaları mevcut olup bu tedaviler umut vaat etmektedir. Secukinumab ilk çalışılan molekül olup tek doz bir çalışması mevcuttur. Lezyonal cildin PCR transkripsiyon yöntemi ve mikroassay analizleri göstermiştir ki secukinumab birçok kemokin, sitokin ve proteinlerin seviyelerinde önemli derecelerde azalma meydana getirmektedir (özellikle IL-12B (IL-12 ve IL-23'ün paylaşılmış p40 bölgesi), IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, CCL20, β defensin 4 ve keratin 16 (aktif keratinositlerin belirteci). Ixekizumab ve brodalumab randomize kontrollü faz 2 çalışma seviyesindedir (60,61).

IL-17A ve PsA:

PsO hastalarının sadece bir kısmında PsA gelişir. PsA ve RA'nın klinik ve histopatolojik farklılıkları göz önüne alındığında, bu üç immün ilişkili hastalık bazı overlaplar ihtiva etmelerine rağmen, patojenik mekanizmaları ayrıdır. PsA'daki IL-

IL-17A'nın rolünü destekleyen deneysel kanıtlar PsO ve RA'ya göre daha kısıtlıdır. PsA'da dolaşımda Th17 hücreleri artmış, yüksek oranda diferansiye olmuş ve polifonksiyonel bir fenotipe bürünmüşlerdir. Bundan başka, PsA sinovyal sıvısında IL-17A üreten Th17 ve Ckit pozitif mast hücreleri artmıştır (62, 63).

RA'ya benzer şekilde PsA'dan izole edilen sinovyal fibroblastlar osteoartrit (OA) ile karşılaştırıldığında artmış bir IL-17 RA ekspresyonu gösterirler. Bundan başka, PsA sinovyal fibroblastları IL-17A'ya cevap olarak artmış IL-6, CXCL-8 ve MMP-3 seviyelerine sahiptir (62,64).

PsA'lı hastaların önemli bir kısmında TNF inhibisyonuna yanıt yoktur, bir kısmı da ancak kısmi yanıt verir. Paradoks olarak aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan ve RA'lı hastaların % 5 kadarı PsO benzeri lezyonlar meydana getirirler (65). Son raporlar dirençli PsA'lı hastalarda PsO lezyonlarının arttığı görülmekte (66),

plazmasitoid hücreler tarafından salınan interferon-alfa ile TNF-alfa arasında nedensel bir ilişki gösterilmektedir. Anti-TNF tedavi ile aradaki bu inhibisyon azalıp interferon alfa seviyeleri artarken, IL-17-20-22 ve interferon gama seviyeleri de artar ve bu durum PsO benzeri lezyon oluşumunu indükler (67). Bundan başka anti- TNF tedavinin IL-17-23 yolağını kısmen de olsa düzenleyerek IL23 p40 alt ünitesinde önemli derecede azalma yaptığı gösterilmektedir (68). IL-17-23 ve psoriatik cilt lezyonları arasındaki bu yakın ilişki sadece basit araştırmalarla değil, etanersept tedavisine yanıt vermeyen kalıcı IL-17 profili ile de gözlemlenmiştir (68,69). Bu vakalarda IL-12-23 p40 alt ünitesine karşı olan tamamen insan monoklonal antikoru ustekinumab ile tedavi edildiğinde anti-TNF ile indüklenen PsO benzeri lezyonların % 100 cevap verdiği görülmektedir (65, 68, 70).

İlginç olarak, IL-12-23 yolağının inhibisyonu cilt, eklem ve enteseal tutulumu olan vakalarda değişik cevaplar vermektedir. Bu ajanların Th17 yolağı dışında başka yollar üzerinden etki gösterip göstermedikleri net değildir, sonuçları beklenmektedir. PsO ve RA çalışmalarından elde edilen bilgiler PsA açısından kolaylıkla tahmin edilemez. PsO çalışmalarından görüldüğü kadarıyla sadece orta ve ileri derecede psoriasis olan olgulara göre hastalarda artrit varlığında IL-17 inhibitörlerinin ilaç etkinliği azalmaktadır.

IL-17A; CCL2, CCL20, CXCL8 gibi kemokinlerin ve TNF, IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin artışına, kartilaj hasarı yaratan MMP'nin artışına, kondrositlerden yeni

matriks oluşumunun azalışına, RANKL eksprese ederek osteoklastogenezisin artışına yol açar (71-77).

RA'da IL-17A ve TNF arasındaki sinerjizm sinovyal fibroblast ve kondrositleri içeren hedef hücrelerle ilişkili olarak görülmektedir (78,79). IL-17A ve TNF'in her ikisi de romatoid sinovyal fibroblast kültürlerinde vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını stimüle etmişlerdir (80).

Th17 ve IL-17A yolağının inhibisyonunun potansiyel riskleri:

Daha selektif bir mekanizma olan IL-17'nin inhibisyonunun TNF inhibisyonuna göre daha az risk getireceği öngörülmektedir. Özellikle IL-17'nin savunma sistemindeki rolünün anlaşılması olası enfeksiyonları anlamada bize önemli yol gösterecektir. IL-17RA ve IL-17 sisteminde genetik defektleri olan hastalar özellikle kronik mukokutanöz enfeksiyonlardan şikâyetçidirler. Bu hastalarda candida enfeksiyonları IL-17A, IL-17F, IL-22 gibi Th17 sitokinlerine karşı antikörlerin varlığı ile ilişkilidir. Güvenlik çalışmaları, IL-17A yolağının inhibisyonunun plaseboya göre anlamlı bir şekilde enfeksiyon oranlarının yüksek olmasına yol açtığını göstermektedir; fakat herhangi bir enfeksiyon veya güvenlik durumu biyolojik ajanın kesilmesini gerektirmemiştir (81).

Sonuç:

PsO'da IL-17A'nın rolü hayvan çalışmalarından daha çok büyük hücresel çalışmalar şeklinde olup, özellikle keratinosit ve Th17 hücrelerinin doğal ve adaptif immun cevaba etkileri konu alınmaktadır. PsA ve IL-17A çalışmaları ise daha çok PsO ve RA çalışmalarından türetilmiştir. PsO ile karşılaştırıldığında, IL-17A ve RA patogenezinde deneysel çalışmalar daha çoktur. IL-17 yolak inhibisyonuna cevap konusunda bu üç hastalık karşılaştırıldığında sıralama, PsO, PsA, RA şeklinde olacaktır. IL-17 eksprese eden hücresel alan, hastalık süresi ve evresinden, daha önceki tedavilerden, hastanın ve hastalığın genetik yapısının PsO ve sinovitle ilişkili hastalıklar açısından farklılık gösterecek; aynı zamanda hastalıklar arasında da IL-17 bağımlı yolak konusunda da farklılıklar olacaktır. Örneğin; RA'da görülen IL-17 ve CRP arasındaki ilişkinin PsO hastalarında görülmemesi, RA'da IL-17'nin daha farklı bir yolak üzerinden IL-17 ilişkisi olduğunu gösteriyor olabilir.

IL-6 ve Psoriatik Artritteki Rolü:

IL-6 seviyelerindeki artış PsO ve PsA'da bilinen bir gerçektir (82). Ek olarak PsA'da hastalık aktivitesi ile serum IL-6 seviyeleri arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Bu durum göz önüne alındığında IL-6'nın RA ve PsA'da benzer biyoaktiviteye sahip olduğu düşünülebilir. IL-6 aynı zamanda PsA'da aktiviteleri önemli olan Th17 hücrelerinin naif CD4+ T hücrelerinden farklılaşmasını uyaran bir sitokindir. IL-6; Th17 için olası bir indüktör olmasına rağmen, IL-23; Th17 hücrelerinin ciltte kalmasını sağlayan ana faktördür (83, 84).

PsA'da kazanılmış bağışıklık sisteminin patojenik rolü RA'ya göre farklıdır. CD4+ hücrelerin önemi RA'da bilinen bir durumdur. Bunun aksine PsA CD8+ hücrelerin kilit rol oynadığı bir immün sistem hastalığıdır (83). Gerçekten de son zamanlarda yapılmış genomik bir çalışmaya göre, psoriasisteki kazanılmış bağışıklık sisteminin ana elemanları Th17 hücreleri ve CD8+ T hücreleridir. RA'nın aksine PsA'da IL-6'nın artrit gelişimine primer olarak katkısı yoktur (84).

PsA'da cilt bariyer fonksiyonları doğal immün cevabın verilmesinde nükleer faktör kappa beta (NF- κ β) ve interferon sinyali önemli rol oynamaktadır. İnflamatuar hastalıkların çoğunda olduğu gibi TNF- α , IL-1 ve IL-17 ile ilişkili genler NF- κ β tarafından tetiklenir. Birçok faktör bu geni etkileyebilir. Bunlar cildin travmatik hasarı, fiziksel ve psikolojik stres, soğuk hava, fazla alkol alımı, lityum ve beta bloker gibi ilaç kullanımı ve interferon alfa alımıdır. Bu bulgular doğal immün sistemin PsA gelişimindeki rolü konusunda bizleri aydınlatmaktadır. IL-6; NF κ β üzerinden osteoklast formasyonunu uyarak kemik rezorpsiyonuna yol açar ve sinovyal hücrelerde ve kondrositlerde MMP üretimini indükler. IL-6 blokajı tip 2 kollajenin indüklediği artritte başarılı olmuştur (85); fakat diğer bir anti-tip 2 kollajen antikörlerinin indüklediği artrit tipinde T hücre bağımlı antikör üretimi bypass ettiği için IL-6 blokajı işe yaramamıştır (86). Bu bulguların ışığında IL-6 RA patogenezinin primer fazında rol alırken efektör fazında yer alamaz. Başka bir fare modelinde TNF eksikliğinde (IL-6 değil) artrit ve cilt inflamasyonu azalmıştır (87). Bu durum gösteriyor ki TNF, PsA patogenezinde önemli rol oynarken, IL-6'nın çok önemli rolü yoktur. Tocilizumabın RA tedavisindeki etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, PsA'da birincil tedavi seçenekleri arasında kendisine yer bulamamaktadır.

Bu durum IL-6'nın RA'da ve PsA'da birbirinden farklı rolü olduğunu gösteriyor. PsA'da IL-6 bağımlı immün cevabın potent olmadığını görmekteyiz.

Matriks Metalloproteinazlar ve PsA:

Psoriatik artrit ve psoriasisde matriks metalloproteinazlar, dermal kan damarlarının anjiyogenezini ve immün hücrelerin infiltrasyonunu tetikleyerek intrasellüler bağlantıların modifikasyonu ve ekstrasellüler matriksin düzenlenmesi yoluyla epidermiste yapısal değişikliklerin meydana gelmesiyle ilişkilidir; ayrıca bazı matriks metalloproteinazlar, farklı olarak hastalığın erüpsiyonu sırasında ekspresyon olurlar ve bu ekspresyon klinik skorla koreledir (88, 89).

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ekstrasellüler matriksin (ECM) stabilitesi için önemlidir. Hem doku homeostazı hem de derinin olağan dışı ve patolojik durumlarda fonksiyonu için kritiktir. ECM'nin yeniden yapılması, farklı ekzo ve endopeptidaz grupları arasında işbirliği gerektirmektedir; çünkü bazı ECM proteinlerinin parçalanması, gruplardan birinin özelliklerini anlamlı olarak değiştirebilir (88, 89).

Eklem hasarının mediyatörü özellikle kollajenazdır. RA gibi inflamatuvar eklem hastalıklarında sinovya polimorfonükleer lökositlerle doludur ve proteinazlar bu hücrelerden ve makrofajlardan alınır. İnflamasyon yokluğunda ise eklem kondrosit ve sinovit gibi mezenkimal hücrelerinden eklem bileşenlerini parçalayan proteinazlar salgılanmaktadır. İmmunoreaktif kollajenaz kırıldık erozyon bölgesinde saptanmış; ancak erozyon olmayan bölgede saptanmamıştır. Osteoartrit (OA) eklem hasarı lokal olarak sentezlenen proteolitik enzimlerin aktivitesi ile ortaya koymaktadır. TGF- β , IL-1'e karşı MMP üretim kapasitesini azaltarak, deksametazon ve diğer steroidlerde MMP üretimini inhibe ederek osteoartritde ve diğer romatizmal eklem hastalıklarında kullanılabilirler (88, 90, 91).

Matriks Metalloproteinaz Tipleri

Matriks metalloproteinaz ailesi aşağıdaki özelliklere sahiptir (88, 90).

- 1- Ekstrasellüler matriksin en az bir bileşenini parçalayan proteinazlardır.
- 2- Zn iyonu içerirler ve bu nedenle şelatlayıcı ajanlarla inhibe olabilirler.

- 3- Latent formda salgılanırlar ve proteolitik aktivitelerini göstermeleri için aktivite olmaları gereklidir. İnvitro olarak organomerküriyel bileşenlerle aktive olabilirler.
- 4- Metalloproteinazlara spesifik doku inhibitörleri ile inhibe (Tissue inhibitors of matriks metalloproteinases, TIMPs) olurlar.
- 5- Moleküler klonlama yöntemleri ile çeşitli grup üyelerinin aminoasit benzerlikleri olduğu gösterilmiştir.

Metalloproteinazların Sınıflandırılması

Son birkaç yılda MMPs tanımlanması oldukça hızlı gelişmiştir. MMPs ailesinin eskiden tanımlanmış yedi üyesi varken, yeni keşfedilen metalloproteinazların bunlara eklenmesi ile sayıları giderek artmıştır.

MMPs substrat spesifitesine göre altı ana grupta sınıflandırılabilir (88, 94-96).

- 1- Kollajenazlar: MMP-1, MMP-8, MMP-13
- 2- Gelatinazlar: MMP-2, MMP-9
- 3- Stromelysinler: MMP-3, MMP-10, MMP-11
- 4- Membran tip metalloproteinaz 1-5 (MT-MMPs)
- 5- Stromelysin-3
- 6- Metalloelastase

Memelilerde bulunan üç kollajenaz (MMP-1, MMP-8 ve MMP-13), büyüme faktörlerini de içeren diğer matriks ve non-matriks proteinler gibi, esas substratları olan tip I, II, III, V, ve IX fibriler kollajenleri parçalar. MMP-13 ise psoriatik veya sağlıklı deride tespit edilmemiştir. MMP-2 (jelatinaz A), tip I, IV, V ve XI kollajenleri, fibronektini, laminini, geniş tenascin-C'yi, agrekanları ve elastini parçalayabilir. MMP-9 (jelatinaz B), tip III, IV, V ve XIV kollajenleri, agrekanları, elastini ve entaktini parçalar. MMP-2'nin aksine MMP-9, IL-1 ve plazminojenin aktivasyonuna katkıda bulunur. MMP-9 indüksiyonu cilt hasar aldığıında hemen yaraların iyileşmesiyle başlar ve hızla azalır (88,95).

Kemokinler

Deride bulunan ve immün sisteme ait olmayan hücreler ile doğal (makrofajlar, monositler, nötrofiller, dendrik hücreler, NK hücreleri ve mast hücreleri) immün sistemin inflamatuvar hücreleri arasındaki iletişim, hastalığın patolojisini

oluşturmaktadır. Hücrelerin doku içerisine göçü, konumlandırılması ve bu hücrelerin doku içerisindeki iletişimi, kemokinler, kemokin reseptörleri ve kemotaktik protein ailesinin büyük bir kısmına bağlıdır (10).

IL-17,IL-23 enjeksiyon modelinde hastalığın patolojisine katkıda bulunmaktadır ve IL-17'nin kandaki ve derideki seviyesi PsO şiddeti ile ilişkilendirilmiştir; ayrıca psoriatik artritte kandaki Th17 hücrelerinin sayıları artış göstermiştir. IL-17 keratinositlerden elde edilen antibiyotik peptidler ile birlikte IL-16, IL-1 β , GM-CSF gibi proinflatuar stokinlerin ve CCL ve CXCL kemokinlerinin salgılanması tetiklenmektedir. Günümüzde nötralize IL-17'nin anti-psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (10,97,98)

Kemokinler ve kemokin reseptörleri, transendotelyal göçün ve adezyonun bir sonraki basamağını tetiklemektedir (10,99). CCR4, CCR6 ve CCR10 deride efektör/bellek CD4+ T hücrelerinde belirgin bir şekilde sentezlenmektedir. Bir çalışmada sadece CCR4'ün eksikliğinin dermal immünizasyonu takiben fare derisindeki T hücrelerinin toplanmasında azalmaya neden olduğu gösterilirken (100), fareler üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada deride meydana gelen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu için T hücrelerinin dokuya göçünde hem CCR4'ün hem de CCR10'un gerekli olduğu gösterilmiştir (101).

Yukarıda belirtildiği gibi CCR4, CD4+ T hücrelerinin deriye olan homeostatik göçü ile ilişkilendirilmektedir (10, 101,102). Bazı araştırmacılar, psoriasisde bu proteinler ile ilgili etkileyici olmayan bir ekspresyon bildirmesine rağmen, CCR4 psoriasisde, epidermis hücrelerinde ve T hücrelerinde bulunmaktadır ve CCR4 ligandları olan CCL17 ve CCL22'nin psoriatik deride bulunan keratinositler ve/veya endotelyal hücrelerde sentezlendiği belirlenmiştir (10, 103,104). Th22 hücrelerinde sentezlenen CCR4, psoriatik lezyonlardaki epidermal değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (105,106). CCL22 ve CCL4 psoriatik artritte, sırasıyla, sinoviyal sıvıda ve hücrelerde bulunmuştur (107).

Tanı

PsA'nın tanı koydurucu veya klasifikasyon yapıcı kriterleri yoktur. Tanı ancak PsO'lu bir hastada inflamatuvar artrit özelliğinin varlığında; yani klinik bulgulara göre konur. PsA klinik olarak farklı paternlerde ortaya çıkabilir ve seyir sırasında patern değiştirebilir. Hastada psoriasis yoksa PsA tanısını koymak zordur,

artritini şekli, dağılımı ve eklemlerin tutulumu, bir spondiloartropatinin varlığı tanıyı kolaylaştırır. Bu nedenle dikkatli öykü alınması ve fizik muayene yapılması özellikle kulaklarda, saçlı deride ve göbek alanında, anal yarıktaki ve tırnaklarda gizli psoriatik lezyonların görülmesi çok önemlidir (13).

PsA için birçok tanı kriterleri geliştirildi. Bu kriterlerden bazıları pahalı veya yapılması zordur (McGonagle: manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Bennet: C3-C4 düzeyi, sinoviyal sıvı analizi, Fournie: HLA B16 veya B17). Bu nedenle birçoğu modifiye edilmiştir. Bu tanı zorluğundan dolayı, 2006 yılında CASPAR tanı kriterleri geliştirilmiştir. CASPAR kriterlerinin en büyük avantajı PsO için aile öyküsünü içermesi ve geçmişte olan daktiliti dikkate almasıdır. CASPAR kriterleri hem erken (<12 ay semptom süresi) hem de geç PsA'lı hastalarda, hastaların yaklaşık % 95'ten fazlasını tanımlayabilmiştir (sensitivite: % 91.4, spesifite: % 98.7). (34,108,109).

Psoriatik artrit tanısı koymak için farklı sınıflama kriterleri geliştirilmiştir.

A. *Moll ve Wright tanı kriterleri* basit ve pek çok çalışmada tercih edilen kriterler arasındadır (109,110).

Bu kriterler:

(İnflamatuvar) artrit (periferik artrit ve/veya sakroiliit veya spondilit)

Psoriasis varlığı

Romatoid faktörün negatif olması

Bu kriterleri taşıyan hastalar yine Moll-Wright sınıflandırmasına göre, sadece DİF tutulumu, asimetrik oligoartrit, poliartrit, spondilit, artrit mutilans olarak sınıflandırılmıştır.

B. Diğer bir PsA sınıflama kriteri de Bennett tarafından 1979 yılında ortaya atılan Bennett Kriterleri'dir (111). Bu kriterlerde klinik yanında radyolojik özellikler de tanıya ilave edilmiştir; ayrıca bu iki kriterin yanında sinovyal sıvı analizi, sinovyal sıvı incelemesi ve biyopsisinin de değerlendirmeye -gerekirse- katılabileceği ifade edilmiştir; ancak bu kriterlerin hastalar üzerinde validasyonu henüz yapılmamıştır.

Bennett Kriterleri:

Kesinlikle gerekli kriterler:

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

Destekleyen kriterler:

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

Kesin psoriyatik artrit: Kesinlikle gerekli kriterler + 6 destekleyen kriter

Kuvvetle olası PsA: Kesinlikle gerekli kriterler + 4 destekleyen kriter

Olası: Kesinlikle gerekli kriterler +2 destekleyen kriter

C. Vasey ve Espinoza Psoriyatik Artrit Sınıflandırması(112)

Kriter I:Psoriasis cilt veya tırnak tutulumu

Kriter II: Periferik kalıp

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

Kriter III: Santral Kalıp

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

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

- D. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)' nin PsA için düzenlediği kriterler vardır (112).** Bunların en önemli noktası manyetik rezonans görüntüleme gerekmesidir
- a. İnflamatuar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik veya özellikle alt ekstremitte tutulumu)
 - b. Ailede psoriasis öyküsü olması ve/veya psoriasisin olması

E. McGonagle tanı kriterleri: (113)

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

F. Fournie Kriterleri kullanımı zor olan kriterlerdendir. Toplam 11 puan alımında PsA tanısı koyulmaktadır (114).

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

PsA için ≥ 11 puan

G. The Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) kriterleri en yaygın kabul gören kriterlerdir. Orijinal çalışmalarda CASPAR tanı kriterlerinin sensitivite ve spesivitesi % 91.4 ve % 98.7 olarak bildirilmiş; hatta yapılan bir çalışmada erken PsA tanısı koymada sensitivitesi % 99.1 olarak tespit edilmiştir (34,108,115). CASPAR kriterleri modifiye de edilmiştir; ancak halen en çok tercih edilen ilk CASPAR kriterleridir.

İnflamatuvar eklem değişikliğinin (eklem, omurga veya enteseal)		
+ aşağıdakilerden ≥ 3'nü sağlaması gereklidir		
1- Psoriasis bulgusu (a,b,c den herhangi birisi)	a-Halen mevcut psoriasis*	Halen psoriasisın olması ciltte veya kafa derisinde romatolog veya dermatolog tarafından tespit edilmiş psoriasisın olmasıdır.
	b- Geçmişte psoriasis hikayesi	Kişisel psoriasis öyküsünün olması hastadan, aile hekiminden, dermatolog, romatolog veya diğer kalifiye sağlık elemanlarından alınan öykü olarak tanımlanır
	c- Psoriasis için aile öyküsü olması	Hasta bildirimine göre birinci veya ikinci derecede yakınlarında psoriasis olması
2-Psoriatik tırnak distrofisi		Başvuru sırasında yapılan fizik muayenede tırnak(lar)da tipik psoriatik tırnak distrofilerinin (onikolizis, yüksükleşme veya hiperkeratoz) bulunması
3-Negatif romatoid faktör		Romatoid faktörün lateks haricindeki metotlarda (tercihen ELISA veya nefelometrik yöntemler) yerel laboratuvar referans değerlerine göre negatif bulunması
4- Daktilit (a veya b den herhangi birisi)	a- Halen mevcut	Halen mevcut tüm parmakta şişlik
	b-Öyküde olan	Bir romatolog tarafından kaydedilmiş tüm parmağın şişliği/daktilitin saptanmış olması
5-Eklem çevresinde yeni kemik oluşumu bulgusu		El veya ayak düz radyografilerinde eklem kenarlarında iyi seçilemeyen ossifikasyonla beliren jukstaartiküler yeni kemik oluşumunun bulunması (osteofitlerin dışlanması gereklidir)
* Halen mevcut psoriasis 2 puan diğerlerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilir.		

Bu kriterler içinde yapılan karşılaştırmada sensitivitesi en yüksek olanın CASPAR Kriterleri olduğu, bunu Moll ve Wright Kriterleri ile ESSG Kriterleri'nin izlediği bildirilmiştir; yine ülkemizde yapılan bir çalışmada da McGonagle, Vasey ve Espinoza, ASAS, Fournie, Moll and Wright ve CASPAR Kriterleri'nin

karşılaştırıldığı bir çalışmada CASPAR Kriterleri'nin sensitivitesi diğerlerine göre yüksek olarak bulunmuştur (116).

PSORİATİK ARTRİTİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

PsA, artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Artritin başlangıcı genellikle sinsidir; ancak akut olarak da başlayabilir (13).

PsA, reaktif artrit ve ankilozan spondilit (AS) gibi hastalıklarla beraber klinik özelliklerinden dolayı spondiloartritler arasında sayılmaktadır (19). PsA'da görülen eklem tutulum şekilleri izole monoartritten ciddi erozyonla giden mutilan artrite kadar oldukça geniş yelpazededir. Hastalık periferik eklemlerin yanında aksiyel omurgayı da tutabilmektedir (19,117).

Psoriatik artrit her iki cinsten eşit görülürken, psoriatik spondiloartropati yaşlı erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir (E/K: 6/1). Psoriatik spondiloartropatinin şiddeti ankilozan spondilitten daha azdır. Psoriatik spondiloartropatinin önemli özelliklerinden birisi genelde periferik artritinde görülmesidir (14,19).

Psoriatik artrit ile ilgili ilk sınıflama 1973'de Moll ve Wright tarafından yapılmıştır. Bu kriterlere göre hastada PsO tanısı bulunmalıdır (118). Günümüzde PsA'nın klinik olarak sınıflandırılmasında sıklıkla Moll-Wright Sınıflandırması kullanılmaktadır (103,119).

Eklem Tutulum Şekilleri: En sık kullanılan sınıflama kriterleri Moll ve Wright tarafından geliştirilen, PsA'yı 5 alt tipe ayıran kriterlerdir; ayrıca bunların farklı subtipleri olabilmekte ve birbirine benzeyen eklem tutulumları ile karşımıza çıkabilmektedir. PsA paternlerinin kalıcı olmadığı, % 60'dan fazla hastada başlangıç paternleri değişir (5,13,120). Başlangıçta monoartrit ile başlayıp sonrasında poliartrite dönebilmektedir. Poliartriküler eklem tutulumu şeklinde başlayıp mono ve/veya oligo (sadece birkaç eklemle sınırlı kalabilir) artiküler eklem tutulumu şeklinde sınırlı kalabilir. Arthritis mutilans genelde uzun hastalık süresi sonrası oluşmaktadır (19). Spondiloartropati hastaların sadece yüzde 2 ile 4'ünde görülür (13).

Moll-Wright, PsA hastalarını 5 klinik tipe tanımlamıştır:

- Distal interfarengal (DİF) eklem tutulumu
- Asimetrik oligoartiküler eklem tutulumu
- Seronegatif romatoid artrit ayırt edilemeyen simetrik poliartiküler tutulum
- Spondilitin baskın olduğu tutulum
- Arthritis mutilans

Psoriatik artritte eklem tutulumu, izole monoartrit geniş yıkıcı artrite kadar oldukça farklıdır. Değişik sıklıklarla periferal eklemleri ve aksiyel omurgayı tutabilir (109).

Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu: PsA'da DİF eklemlerin tutulumu, ayırt edici özelliği olarak düşünülür. Yani bu eklemler, psoriatik artritte diğer inflamatuvar artritlerden daha sık tutulur. Simetrik veya asimetrik olabilir, bir veya daha fazla DİF eklemi tutulabilir, diğer eklem tutulum şekilleriyle birlikte olabilir. DİF eklem tutulumu aynı zamanda genellikle PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile de ilişkilidir. Bazı çalışmalarda PsA'lı hastaların % 54 kadarında DİF eklem tutulumu olduğu belirtilmiştir (109,121,122).

Asimetrik oligoartiküler eklem tutulumu: En karakteristik tipidir. Diz gibi büyük eklemlerin yanısıra DİF, proksimal interfarengal (PİF), metakarpofalangial (MKF) ve metatarsofalangial (MTF) eklemleri asimetrik olarak tutar. Prevelansı % 11-70 arasındadır. Başlangıç şekli olarak en yaygın görülen formdur. Diz gibi büyük eklem tutulumu yanında sosis parmak gelişimine yol açan bir veya iki interfalangeal eklem tutulumu da görülebilir (109,121,122).

Simetrik poliartiküler eklem tutulumu: En yaygın tipi olmakla birlikte başlangıç şekli olarak görülme sıklığı aslında düşüktür. Kadınlarda daha sık görülür. Romatoid artrit (RA) benzer klinik tablo ile karışabilirse de RA ile mukayese edildiğinde, DİF eklemlerin daha sık tutulduğu, DİF ve PİF eklemlerde kemik ankilozuna eğilim olduğu gözlenir. İleri evrelerde ankiloz oluşumu ile birlikte pençe el görüntüsü meydana gelir (101,121,122). Bu tutulum tipinde eklem destrüksiyonu daha fazla görülmektedir.

Spondiloartropati: PsA'da görülme sıklığı % 20-40'tır; ancak nadiren PsA'nın başlangıcında belirlenir. Spondiloartropati (SpA) erkek ve yaşlı hastaları tutmaya

eğilimlidir, hastalığın geç evrelerinde başlar (5,13). Çoğu hastada SpA, PsA'lı kliniğe ilk vizitesinde sadece radyografiden sonra tespit edilir (5,13,123). Hastalarda omurga tutulumunda sıklıkla servikal bölge ön plandadır. Hastaların çoğunda spinal tutulum başlangıçta gözlenmezken zamanla gelişmektedir; ancak bu hastaların da yaklaşık 1/3'ünde asemptomatik sakroiliit şeklinde görülmektedir. Sakroiliak eklem tutulumu simetrik veya asimetrik olabilir. Ankilozan spondilit ile PsA'nın ayırıcı tanısında sıklıkla büyük, atlamalı ve asimetrik sindesmofitler yardımcıdır; ayrıca ankilozan spondilite göre spinal tutulum daha hafif seyretmektedir (5,13,123-125.).

Arthritis mutilans: Falanks ve metakarplarda osteolizis gelişir. Kadınlarda ve hastalığın ileri evrelerinde daha sık gözlenmektedir. Sıklıkla sakroiliit ile birlikteliği vardır. Parmaklardaki kısalmaya bağlı teleskop parmak gelişmektedir; ayrıca radyolojik olarak da hastalarda hokka içi kalem görünümü izlenir (109,121,122).

Psoriatik Artritin Diğer Klinik Özellikleri

Hastaların çoğu zamanla bir tipten başka bir tipe geçiş yapmaktadır. En sık görülen klinik patern asimetrik oligoartrit olarak başlayıp simetrik poliartrit olarak devam eden paternidir. Bu tablonun ise en sık karıştığı hastalık romatoid artritir. PsA ve romatoid artritin ayırımındaki en önemli ipuçlarından biri romatoid artritte kadın cinsiyetin daha baskın olmasıdır. Bir diğeri ise poliartiküler eklem tutulumunda romatoid artritte simetrik, PsA'da asimetrik eklem tutulumunun olmasıdır; ancak bu noktada bazı çalışmalarda romatoid artrit ve PsA eklem tutulumunda gözlenen simetri oranlarında fark olmadığı bildirilmiştir (109,126); ayrıca PsA'lı hastalarda entezit olması, tutulan eklemlerin üzerinde eritem görülmesi, spinal tutulumun daha baskın ve eklem hassasiyetinin daha hafif olması da romatoid artritinden ayırımında önemlidir. Yapılan bir çalışmada mono-oligoartiküler şekilde başlayan tutulumların ortalama 12.1 yıl içinde % 63'ünün poliartiküler tutulum şekline dönüştüğü tespit edilmiş (109, 127); yine başka bir çalışmada hastalığın başlangıcında ortalama 2 olan eklem tutulumunun 8 yıllık periyotta 10 eklem çıktığı saptanmıştır (109,128). Bununla birlikte hastalarda zamanla arthritis mutilans gelişimi ve spinal tutulum sıklılığında artış gözlenmektedir.

SAPHO Sendromu: Sinovit, akne, püstülosiz, hiperosteozis, osteitin birlikteliği ile görülen bir sendromu, bunun nadir görülen bir formudur. Özellikle göğüs ön

duvarında ağrı şikâyeti vardır. Hiperosteoz özellikle sternoklaviküler eklemden görülmektedir. Ayırıcı tanıda enfektif artritleri göz önünde bulundurmak gerekir (109,121,122).

Cilt Lezyonları: Hastalarda artrit dışında da bazı bulgulara rastlanabilir. Bunların başında deri ve tırnak tutulumu gelmektedir. Hafif cilt lezyonları ve ardından hızla gelişen artrit varlığında özellikle HIV enfeksiyonunu araştırmak gerekmektedir (109). Psoriatik lezyonlar hafiften çok yaygın forma kadar olabilmektedir (5, 19). Cilt lezyonunun ciddiyeti ile PsA şiddeti arasında ilişki yoktur (19, 129). Bununla beraber % 30-40 hastada psoriatik lezyonların arttığı dönemde PsA'da alevlenmeler olabilmektedir (5, 19).

Tırnak Lezyonları: El tırnaklarında noktalanma, ayak tırnaklarında ise subungal hiperkeratoz gelişebilmektedir. Komplike olmayan psoriasiste tırnak tutulumu % 20-40 iken PsA'lı hastalarda tırnak tutulumu yaklaşık olarak % 60-80 arasındadır (19,121,130). Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme, hiperkeratoz görülebilmektedir. Tırnak değişikliği artritiden 1-2 yıl önce ortaya çıkabilmektedir (118). DİF eklem artritisi ile tırnak değişikliği arasında yakın ilişki (% 80-100) bulunmaktadır (117). Tırnak değişikliği olanlarda genellikle DİF eklem tutulumu görülür. DİF eklem tutulumu olanlarda ise tırnak değişikliği fazla oranda görülmektedir (19,134).

Daktilit: Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondiloartritlerin genel bulgusudur. El veya ayakta tek parmağın tamamen şişliği şeklinde ortaya çıkmaktadır. Daktilit, PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık % 30-40'ında ortaya çıkabilmekte (121), genelde bir veya iki parmak etkilenirken ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla olmaktadır (19). DİF eklemlerin tutulumu ile daktilit arasında bir ilişki vardır (131). Daktilitin DİF eklem tutulumu ile birlikteliği fazladır ve parmaklarda komple bir şişlik görülmekte (109,132), erozyon ve fleksör tenosinovit de sıklıkla daktilite eşlik etmektedir. Entezit yine diğer seronegatif spondiloartropatilerde olduğu gibi siktir (109,122,133). Manyetik rezonans ile daktilitli parmakta yumuşak doku ödemi, fleksör tenosinovit, kemik ödemi ve sinovit görülmektedir (134).

Entezit: Semptomatik entezopati PsA'da % 20-40 oranında görülmektedir. Tendonun kemiğe yapıştığı yerlerdeki inflamatuvar lezyonlardır. Spondiloartritlerin

önemli bir özelliğidir ve tüm spondiloartritlerde bu inflamatuvar lezyonun anahtar patojenik rolü olduğu bilinmektedir (19,117). PsA'da entezit en çok aşil tendonu ve plantar fasyada görülmektedir. Entezit oligoartiküler tipte daha sık gözlenir (14,19).

Periferik Ödem: Periferik ödem özellikle ekstremitelerin distalinde ve asimetrik olarak gözlemlenir ve daha çok alt ekstremitede görülür; ancak hastalarda tek taraflı üst ekstremitede lenfödem gelişebilir (109,135). Ödeme genellikle erozyonlar eşlik etmektedir; ayrıca PsA'lı hastalarda psoriatik onikopakidermoperiostit tablosu görülebilir. Bu tabloda yumuşak dokuda şişlik, tırnak değişiklikleri ve periost reaksiyonu gelişmektedir (109,136). PsA başlangıcında veya sonraki yıllarda ortaya çıkabilir (135). Genellikle steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir; ayrıca periferik ödem yapan nedenler arasında lenfödem de bildirilmektedir (19,135,137,138).

Diğer spondiloartropatilerde gözlenen mukozal membran lezyonları, iritis, diyare, aortik kök dilatasyonu gibi problemler PsA'lı hastaların yaklaşık % 40'ında görülebilmektedir. IgA nefropatisi ve amiloidoz nadir olmakla birlikte gelişebilmektedir (109).

PsA'da tanı için temel alınan parametreler; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleridir.

Laboratuvar testleri: PsA'ya spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Bazı hastalarda hafif anemi ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) yükseklik tespit edilebilir. ESH, PsA'da inflamasyon hakkında hekime kaba bir fikir vermekle birlikte poliartiküler klinik tipte ile iyi bir korelasyon göstergesi olabilir. C-reaktif protein (CRP) seviyesinde yükseklik tespit edilebilir. ESH, CRP gibi akut faz belirteçlerindeki yükseklik sıklıkla aktif hastalık dönem bulgusudur. Bunların yanında hipoalbünemi ve fibrinojen artışı da görülebilir (139). Hastaların yaklaşık % 10-20'sinde romatoid faktör pozitifdir; ayrıca PsA'lı hastaların % 10-14'ünde antinükleer antikor pozitifliği tespit edilmiştir (140). Eğer psoriatik cilt lezyonları yaygın ise ürik asit seviyesinde yükseklik görülebilir; ancak bazı çalışmalarda ise hiperürisemi ile cilt lezyonları arasında bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir (141); yine hastaların yaklaşık % 56'sında kanda düşük seviyelerde immun kompleks tespit edilebilir. Hastaların üçte ikisinde serum immunglobulin düzeyinde artış olmaktadır. Özellikle de IgA ve IgG artışı görülmektedir. Sinovyal sıvı analizinde ise 5000-

15000/ μ L hücre, % 50'nin üzerinde polimorfonükleer lökosit gibi inflamatuvar özellikler gözlenebilmektedir; ayrıca sinovyal sıvıda komplement seviyesinde artış olurken, glikoz seviyesi ise genel olarak normaldir (109).

Radyolojik bulgular: Radyolojik testler PsA ile diğer artritlerin ayırımında önemlidir. Özellikle metatarsal bölge başta olmak üzere eklem yakın bölgelerde periostal reaksiyonlar görülmektedir. Eklem bölgesinde erozyon ve bunun yakınlarındaki kemik dokuda osteopenik görünüm gözlenmektedir. Erozyonlar genelde hafif düzeydedir. Erozyon prevalansı farklı çalışmalarda % 35-70 arasında bildirilmiştir (109,142). Erozyon özellikle elde en sık da DİF eklemleri civarında görülmektedir. Destruksiyon sonucu geniş ve keskin eklem boşlukları, sublukse eklemler ve ankiloz gelişebilmektedir. Bilateral, asimmetrik, fuziform yumuşak doku şişlikleri olabilir. Arthritis mutilans kliniğinde görülen hokka-kalem deformitesi radyolojik olarak tespit edilebilir. Entezitlerin sonucunda gelişen tüy şeklindeki yeni kemik formasyonları da radyolojik olarak görülebilir (109,143).

Spinal bölgede görülen değişiklikler ise diğer spondiloartropatiler ile PsA'nın ayırımına yardımcı olur. Sakroiliit bu hastalarda asimmetrik veya simetrik olabilir. PsA'da aksiyal bölge faset eklem tutulumu nedeniyle daha hafif olarak etkilenmektedir. Büyük, nonmarjinal, unilateral, asimmetrik sindesmofitler görülür (109,125,144).

MRG özellikle sakroiliit, entezit ve erken dönemdeki erozyonların tespitinde değerli, MRG çekimlerinde kontrast olması önemlidir; yine romatoid artritte görülmeyen, ancak PsA'da el gibi küçük eklemlerde kollateral ligaman ve eklem kapsülü çevresindeki yumuşak dokuda görülen inflamasyonun tespit edilmesinde de MRG değerlidir (145).

PSORİATİK ARTRİTTE TAKİP

Uzun yıllar PsA'lı hastaların çoğunun hafif bir klinik seyri olduğu düşünülmüştür; ancak son yıllarda PsA'nın çok agresif gittiği olgular olduğu gözlenmiştir. On yılın üzerinde takipleri yapılmış olan PsA'lı hastaların % 55'inde 5 veya üzeri eklem tutulumu geliştiği tespit edilmiştir. PsA tanısı alan hastaların % 47'sinde ilk iki yıl içinde en az bir kemik erozyonu meydana geldiği görülmüştür. Şiş eklem sayısının yüksek olması ve hastanın yoğun medikal tedavi alması progresif

bir PsA olduğunun göstergesidir. Düşük sedimentasyon hızı ise kliniğin hafif seyirli olduğunun göstergelerindedir (109,119).

HLA-B22, PsA'dan koruyucu olurken, HLA-B27'nin pozitif olması ise hastalığın daha progresif olacağını göstermektedir (146). Hastaların sağlıklı bireylere göre mortalite oranı 1.62 oranında artış göstermiştir. Erken mortalite riski ise aktif ve ciddi hastalık durumunda, yüksek medikal tedavi alımında, eroziv değişikliklerin olması halinde ve yüksek sedimentasyon varlığında görülmektedir (147). Ölüm nedenlerinin başında ise pnömoni ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları yer almaktadır (148). Öte yandan ise bazı çalışmalarda mortalite açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (149).

PsA hastalarının özellikle klinik takiplerinde hekimlere yol gösteren değerlendirmeler arasında ayrıca son durum ölçütleri de yer almaktadır (150).

Psoriatik Artrit Hastaların Değerlendirilmesi

Romatizmal hastaların izleminde kullanılan geleneksel metodlar arasında eklem inflamasyon ve hasarının klinik ve bunun yanında radyolojik olarak değerlendirilmesi vardır (13,17).

Hastalık aktivitesini, progresyonunu ve tedavi yanıtını değerlendirmek için güvenilir ve uygun son durum ölçütlerinin kullanılması gerekir. Son yıllara kadar PsA'da değerlendirme ve son durum ölçütlerine fazla ilgi duyulmamıştır; ancak tedavideki önemli gelişmelerle birlikte bu konuya odaklanılmıştır. GRAPPA (The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ve OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) PsA'da kullanılacak çeşitli son durum ölçütleri üzerinde çalışmaktadır. Periferik eklem ve cilt semptom ve bulgularının, fonksiyonunun, yaşam kalitesinin, halsizlik ve radyografik hasarının belirlenmesi gerekir. Bu ölçütlerin çoğu PsO için geliştirilmemiştir ve romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) ve psoriasisden alınmış ve PsA'ya uyarlanmıştır. PsA'da sülfasalazin çalışmasında PsA için özgül bir cevap kriteri geliştirilmiştir. İlk yayınlanan biyolojik ajan olan etanersept çalışmasında ise aynı yöntem kullanılmış ve ilk kez Psoriatik Artrit Yanıt Kriteri (PsARC) olarak adlandırılmıştır (15). Daktilit, tendinit ve entezit gibi PsA'nın diğer özelliklerinin yanında spondiloartropati de henüz uygun bir şekilde ölçülmemiştir (13).

ACR (American College of Rheumatology) cevap kriterleri RA takibinde kullanılan çok değerli bir yöntemdir. ACR eklem sayısı (68 hassas ve 66 şiş eklem) 78 ve 76'ya çıkarılıp psoriatik artrite uyarlanmıştır. Ellerin distal ve proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemleri, ayakların metatarsfalangeal eklemleri, karpometakarpal ve bilek eklemleri, dirsekler, omuzlar, akromiyoklavikuler, sternoklavikuler, kalça, diz, tibiotalar ve midtarsal eklemlerde hassasiyet; kalçalar hariç diğer eklemlerde şişlik de araştırılır. ACR cevabında hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın ağrı değerlendirmesi, hastanın global değerlendirmesi, hekimin global değerlendirmesi, fonksiyonel (Health Assessment Questionnaire) ve akut faz cevabı (C Reaktif Protein, Eritrosit sedimentasyon hızı) değerlendirilir. ACR 20/50/70 cevabı elde etmek için hassas eklem ve şiş eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin en az üçünde sırasıyla % 20-50-70 düzelme olmalıdır. Çalışmalarda hem ACR ve hem de PsARC kriterleri kullanılmaktadır (15, 150, 151).

PsA hastalarının periferik eklemlerinin değerlendirilmesinde kullanılan radyografik puanlama yöntemlerinin tümü RA hastaları için geliştirilmiştir. PsA hastalarında radyografilerin değerlendirilmesi açısından yapılan son çalışmada orijinal Steinbrocker, modifiye Steinbrocker ve Larsen metodları valide edilmiştir (13,152). Modifiye Steinbrocker ve Larsen metodlarının orijinal Steinbrocker metoduna göre değişime daha çok yanıt verdiği bildirilmiş; hem kemik proliferasyonunu hem de kemik destruksiyonunu içeren radyolojik bir metod yeni geliştirilmiş ve PsA'lı küçük bir grup hastada valide edilmiştir (13,153). Bu metodlar günümüzde PsA'da hastalık progresyonunu değerlendirmek için kullanılabilir (13).

Aksiyel tutulum AS'den farklı olarak her zaman yoktur ve heterojendir. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ve Dougados fonksiyonel indeksi kullanılabilir (15,150). Entesit değerlendirmede Mander indeksi ve Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) kullanılabilir. GRAPPA uygun yöntemi bulmak için çalışmalarını sürdürmektedir (15,150).

Romatolojik hastalıklarda, sonucu değerlendirmek için sağlık durum araçları sıklıkla kullanılmaktadır. Health Assessment Questionnaire (HAQ) bunun spondiloartropati için modifikasyonu (HAQ-S), Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS/AIMS2) ve Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36) gibi

sorgulamaların tümü PsA'da valide edilmiştir (13,154). Bu amaçlara dayanarak PsA hastalarının RA hastaları gibi azalmış fonksiyona ve yaşam kalitesine sahip oldukları söylenebilir (13, 155, 156).

Psoriasis Alan ve şiddet indeksi (PASI) cildi değerlendirmede dermatologlar tarafından kullanılan bir ölçektir (15, 157). Yaşam kalitesinin ve fonksiyon kaybının değerlendirilmesi de giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Psoriatik Artrit Yaşam Kalitesi ölçeği (PsAQoL) PsA'ya özgül olarak geliştirilmiştir (15). Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) romatoloji alanında ortaya çıkmıştır; ancak jenerik ölçek olarak gelişmiştir. Türkçe dahil birçok dile çevrilmiş ve geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Cilt değerlendirmesi için bir madde eklenerek PsO'ya uyarlanmış ve HAQ-SK geliştirilmiştir (15, 150, 151, 158). Diagnostik laboratuvar test yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı ve özellikle CRP olmak üzere diğer akut faz reaktanları yükselebilir. İzlemede akut faz cevabı da değerlendirilir (15, 159, 160).

Yapısal hasarı radyolojik olarak değerlendirmede RA'da kullanılan, el ve ayaklarda erozyon ve eklem darlığını değerlendiren Sharp-van der Heijde yöntemi DIF eklemler de eklenerek PsA'ya uyarlanmıştır. Spinal ve sakroiliak tutulum için ise AS için geliştirilen Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) ve Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) kullanılabilir (161).

Klinik Özellikler

PsA artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. PsA'lı hastalar periferik artrit, aksiyal iskelet tutulumu (sakroiliit, spondilit), entezit, daktilit ve tekrarlayan göz inflamasyonu (iritis olarak bilinen anterior üveit) semptomları gösterebilir. PsA'nın kardinal bulgusu inflamatuvar artritir. Sıklıkla, DIF, PIF ve MCP, diz, kalça ve ayak bileği eklemleri tutulur. PsA tanı kriterlerini karşılayan hastaların başlıca klinik bulguları; aksiyel tutulum (sakroiliit ve omurga ağrısı) (% 26-43), sinovit (% 57), entesopati (% 40), daktilit (% 9-64) ve üveit (% 2.7-17)'tir. Psoriasis vulgaris ve plaque psoriasis, PsA'lı hastalarda görülen en yaygın psoriatik cilt hastalığının tipidir. Tırnak değişiklikleri PsA'lı hastaların yaklaşık % 80'inde ve PsO'lu hastaların % 30'unda görülür. PsA en sık yetişkinlerde görülür; ancak diğer yaş gruplarını da etkileyebilir. Doğal seyri alevlenme ve remisyonlarla karakterizedir. Eklem tutulumu mono-oligo veya poliartiküler olabilir.

Poliartrit en sık görülen klinik bulgudur (% 58.7). Daha sonra oligoartrit (% 31.6) ve artrit mutilans (% 4.9) takip eder. DİF tutulumu % 41 ve daktilit % 23.7 oranında görülür. El ve ayak başparmağın DİF tutulumu PsA için spesifiktir; oysa diz tutulumu, PsA'nın en yaygın monoartiküler formudur. PsA, spinal kolonun her seviyesi tutulabilir; fakat en sık tutulan seviye lumbosakral geçiş ve boyun seviyesidir. Sakroiliak eklemler tipik olarak asimetrik etkilenir; bel ağrısı ve sabah tutukluğu görülür. PsA, spesifik el ve ayak sosis parmağı daktilit nedeniyle olur. PsA'deki hem daktilit hem de artrit palpasyonla RA'dan daha hassastır. Daktilit hastalık için şiddet markırı olarak da görülür. PsA'nın çok karakteristik ve sıklıkla ağırlı bulgusu entezittir (13-15, 19, 162, 163).

Radyolojik Bulgular

X-rayde tipik PsA bulgusu kemik erozyonları (litik subkondral kistler, mutilasyonlar), proliferasyonla (protuberans, diyafizde periostal ossifikasyon gibi) kombine edilir. Eklem kapsülü, periartiküler yumuşak doku ve tendon insersiyolarının kalsifikasyonu düzensiz bir sıra ile ortaya çıkabilir. Yaklaşık % 30'unda el ve ayak parmaklarının DİF eklemleri tutulur (transversal tip). PsA'lı vakaların çoğunda DİF, PİF ve MKF kombine tutulumu radyolojik tabloyu oluşturur. Küçük eklem artrit (% 50) büyük eklem artritinden (% 10) daha sıktır. Sakroiliak eklem % 50'den fazla tutulur, tek taraflı tutulum % 20'dir. İzole sakroiliit nadir olup spinal etkilenme olanlarda tipik paravertebral ossifikasyonlar görülür. PsA'da sindesmofit de nadirdir (13,19,20,121,162-164).

Ayırıcı Tanı

Özellikle kadınlarda en sık Heberden artrozu ile ayırıcı tanısı yapılmalı, aksiyel tutulum için diğer spondiloartropatiler dikkate alınmalıdır. Radyolojik ayırıcı tanıda erozif osteoartrit, ankilozan spondilit ve romatoid artrit atipik manifestasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Entezopati, yersinia-ilişkili reaktif artrit, SAPHO sendromu, okronozis, akromegali, DİHS ve fibromiyalji diğer ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıklardır.

PsA ile RA ayrımı bazen oldukça zordur. Genelde RF'nin negatif olması, asimetrik eklem tutulumu, DİF eklemlerinin tutulumu, sakroiliak ve spinal tutulum, cilt ve

tırnak değişikliklerinin olması, entezit ve daktilit PsA'da daha çok görülmektedir (116).

Özellikle DİF eklem tutulumunun olduğu durumda osteoartrit ile ayırımı zordur. Heberden ve Bouchard nodülü ile 1. karpometakarpal eklem tutulumu daha çok osteoartritte görülmektedir (14).

Cilt veya tırnak bulgusunun olmadığı durumlarda, PsA ile diğer artropatilerin ayırımı zordur. PsA'yı düşündüren bulgular DİF eklem tutulumu olması, sosis parmak, asimetrik eklem tutulumu, aksiyel tutulum ile enfeksiyon hikayesi olmadan periferik tutulumun ve tırnak değişikliklerinin olmasıdır (19,20).

Prognoz

Çok az sayıda prospektif çalışmada PsA'daki prognoza bakılmıştır. RA'ya göre sakatlık daha az görülmektedir (19,117). ACR sınıflamasına göre evre III-IV fonksiyonel yetmezlik % 11-42 arasındadır (121). Poliartrit ile fonksiyonel yetmezlik arasında korelasyon bulunmuştur. PsA başlangıcında 5'ten fazla eklem tutulumunun olduğu durumlarda progresif eklem deformitesi daha fazla görülmektedir. HLA-B27 pozitif olanlarda da deformite daha fazla görülmektedir (165). Mortalite ile ilgili yapılan bir çalışmada PsA'lı hastaların mortalite oranının normal toplumdaki farklı olmadığı gösterilmiştir (166). En sık mortalite nedenleri kardiyovasküler, malignite ve solunum sistemi ile ilgilidir. Mortalite açısından radyolojik hasarın, yüksek sedimentasyonun ve önceden DMARD kullanımının prediktör değeri bulunmuştur (167).

Tedavi

İdeal tedavi hem cildi ve hem de eklemleri hedef almalıdır. Daktilit ve entezit de dahil periferik ve aksiyel bulgulara etkili olmalıdır. Eklem hasarını, radyolojik progresyonu ve fonksiyonel kaybı önlemektir (159,169). Verilen tedavi hem artrit hem de cilt bulgularına etkili olmalıdır, hastanın fonksiyon kaybını azaltmalı ve yaşam kalitesini yükseltmelidir. Bu nedenle tedavi planı yapılırken multidisipliner bir yaklaşım çok önemlidir (15,170).

Geçmişte PsA'nın RA'ya göre hafif seyrettiği şeklinde yanlış bir düşünce vardı; ancak son 20 yılda PsA'nın önceden düşünöldüğüne göre çok daha agresif seyrettiği görölmüştür. PsA olgularının çoğu kronik ve progresiftir, konvansiyonel hastalık modifiye edici tedavilere rağmen olguların yaklaşık % 20'sinde ağır,

destrüktif ve deforme edici hastalık gelişir. RA gibi fonksiyonel sakatlık daha agresiftir ve siklik veya intermitant tedavi yerine sürekli tedavi önerilmektedir. Etki hızlı başlamalı, sürekli olmalı ve toksisite minimal olmalıdır (15,171).

PsA'nın klinik heterojenitesinden dolayı, uygun seçilen tedavilerin çoğu değişir. GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ve EULAR gibi uluslararası gruplara sahip bazı ülkeler tedavi önerileri yayımladı. GRAPPA Önerileri periferik artrit, deri ve tırnak tutulumu, entezit, daktilit ve aksiyal artrit gibi 5 etki alanını göz önüne alır ve hastalıkta değişik şiddet ve aktivitelere göre tedavi yaklaşımları önerir (172,173). EULAR Önerileri ise cilt ve tırnak tutulumu, entezit ve daktilitle birlikte periferik artrite ayrı ayrı algoritmik yaklaşım yapmaktadır (174). PsA tedavisinde amaç, hastanın yaşam kalitesini artırmak, yapısal hasarı inhibe etmek, semptom ve bulguları hafifletmektir. Hafif PsA'lı hastalar NSAİİ ile sıklıkla başarıyla tedavi edilir. Yalnız birkaç eklem tutulumunda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yararlı olmasına rağmen, bu tedaviler yapısal eklem hasarı gelişimini engelleyemez (174). PsA tedavisi sıklıkla RA tedavi protokollerini kaynak alır; ancak, DMARD'ların etkisi konusundaki randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir (175). Gözlemsel çalışmaların bulgularına göre geleneksel DMARD tedavisi yapısal hasarın üzerinde çok az kontrol gösterebilir (172).

PsA tedavisinde ilaç tedavisinin yanı sıra farmakolojik olmayan uygulamalar; rehabilitasyon ve rekonstruktif cerrahi girişimlerden de yararlanmaktadır. Çeşitli tedavi yöntemleriyle ilgili olarak kılavuzlar yayımlanmıştır. Bunlardan en güncel olanları EULAR ve GRAPPA tedavi kılavuzlarıdır. GRAPPA kılavuzundaki yaklaşım, PsA'da hastalığın şiddetine, periferik ve aksiyel eklem tutulumuna, cilt ve tırnak bulgularına, daktilit ve entezit varlığı gibi hastalığın fenotipine özgül, kapsamlı bir tedavi yaklaşımıdır (168,174).

1.İlaç Tedavisi

Semptomatik Tedavi:

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ, PsA tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan kısıtlı çalışma olmasına rağmen tedavide NSAİ ilaçlar ilk basamak olarak tercih edilmektedir (168,169). NSAİİ'ler

genellikle başlangıç tedavisi olmakla birlikte hem periferik hem de aksiyel hastalıkta reçete edilmelidir. Bununla birlikte plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliklerinin sınırlı olduğu görülmüştür; hassas/şiş eklem sayıları, ağrı skorları üzerine plaseboya göre daha üstün iken; fakat cilt bulguları (PASI skoru) ve ESR üzerine etkinlikleri gösterilmemiştir. NSAİİ, periferik hafif mono veya oligoartiküler ve aksiyel PsA'da, daktilit ve entezit gibi klinik bulgularda semptomatik rahatlama sağlar. Deri lezyonlarının NSAİİ tedavi başlangıcında hem nonspesifik hem de COX-2 spesifik NSAİİ'ler ile kötüleştiği gözlenmiştir. Bununla birlikte diğer kontrollü çalışmalarda bunun önemli büyük bir klinik sorun olmadığı belirtilmiştir. Bu tür vakalarda NSAİİ ilaçların farklı bir ailesi kullanılmalıdır. PsA'de NSAİİ kullanımıyla ilişkili toksisitenin nadir olmadığı bildirilmiştir. Hafif ve orta düzeyde semptomları olan ve progresif eklem hasarı bulguları olmayan hastalarda ilk basamakta seçilecek ilaç NSAİİ'lerdir. Bu ilaçlar inflamasyonu, ağrıyı azaltır, mobiliteyi artırır. Gastrointestinal yan etkilerin göz önünde bulundurulması ve bu nedenle kısa süreli ve etkili olan en düşük dozda kullanılması önerilmektedir (56,169,171,173,176,177). NSAİİ ilaçlara yanıt vermeyen ve progresif seyreden olgularda metotreksat (MTX), sülfasalazin (SSZ), leflunomid (LEF), Siklosporin A (CsA) gibi hastalık modifiye edici ilaçlar kullanılır (171, 174, 176).

Glukokortikoidler

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları periyodik olarak, 1 ya da 2 aktif dirençli enflamasyonlu eklemleri olan oligoartiküler veya kontrol altındaki poliartiküler tutumlu hastalarda tercih edilebilir. İntraartiküler enjeksiyon dışında daktilit ve entezit gibi durumlarda da lokal steroid enjeksiyonu yapılabilmektedir (168). Son kılavuzlarda iki başarısız enjeksiyon sonrası anti-TNF uygulaması gerektiği belirtilmiştir.

Genel olarak, sistemik glukokortikoidlerin kullanımının kesilmesinden sonra özellikle deri hastalığında püstüler alevlenmeyi provoke edebileceğinden dikkatlice kullanılması gerekmektedir. Poliartiküler, ağır seyreden veya kontrol edilmeyen ağır hastalık durumunda sistemik kortikosteroid tedavisi dikkatli kullanılmalıdır (174, 171, 178).

Hastalık-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Yeterli kanıt olmaması ve radyolojik progresyonu durdurulmasına rağmen, aktif artrit olan hastalarda DMARD kullanımı düşünülmelidir. Poliartiküler tutulum, ESR'de yükseklik, NSAİ ilaçlara iyi yanıt alınmaması, radyolojik ve klinik olarak saptanan eklem hasarı ve fonksiyon kaybı gibi kötü prognostik faktörlere sahip olan hastalarda erken dönemde DMARD grubu ilaçların kullanımı ve agresif tedavi yaklaşımı yararlı olabilmektedir (179). Genel olarak periferik artritte etkili olmalarına rağmen, aksiyel tutulum ve radyolojik progresyona etkili değildirler. Etkili olan ilaçlar MTX, SSZ, siklosporin A ve leflunomid'dir (168).

Metotreksat (MTX)

NSAİ'lerden sonra önerilen ilk ilaç MTX'dir. Aynı zamanda PsA tedavisinde konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) içinde en yaygın kullanılanlardır. Klinik yararını gösteren çalışmalar az olmakla birlikte bu çalışmaların periferik artrit ve cilt bulguları üzerine etkili olduğunu göstermektedir (179). Erken dönemde başlandığında şiş ve hassas eklemlerde daha hızlı ve belirgin düzelme sağlamaktadır (180); ancak aksiyel tutulum ve entezit tedavisinde etkili değildir. Radyolojik progresyonu önlediği gösterilmemiştir. İyi tolere edilebilen bir ilaçtır ve ciddi bir yan etkisi görülmemektedir. Önerilen kullanım dozu genellikle haftada bir gün 7.5-25 mg arasında (oral-subkutan) değişmektedir. Bilinen yan etkileri olan karaciğer toksisitesi, intertisyel akciğer hastalığı, kemik iliği supresyonu açısından dikkatli olunmalıdır (168).

Bununla birlikte etkinliğini kanıtlayan çok az randomize kontrollü klinik çalışma vardır. Oral 7.5-15 mg/hafta MTX ile 12 hafta tedavi edilen 37 PsA'lı hastada, MTX'in plaseboya üstün olduğu tek ölçüm 'hekimin hastalık aktivitesini değerlendirilmesi' olmuştur. Oral MTX haftada bir 7.5-25 mg doz aralığında tek doz veya 24 saat içinde bölünmüş 3 dozda verilebilir. 15 mg/hafta'yi aşan dozların oral biyoyararlanımı önceden belirlenemediğinden bu durumlarda parenteral uygulanmalıdır. Subkutan uygulama intramusküler uygulamadan daha faydalıdır ve tedaviyi kendi kendine uygulamak isteyen hastalar tarafından tercih edilir. Folik asit, MTX alındıktan sonraki günlerde birden fazla dozlara bölünerek verilebilir. Folik asit (5mg) potansiyel yan etkilerini azaltmak için 24 saat sonra verilir. MTX sıklıkla

sülfasalazin, kortikosteroid veya biyolojik ajanlarla kombine olarak kullanılır (171,174).

Sülfasalazin (SSZ)

Sülfasalazin, PsO ve PsA'lı hastaların tedavisinde FDA tarafından onay almamıştır. PsA tedavisinde çok fazla tercih edilmemektedir; fakat birkaç çalışmada sülfasalazinin etkinliği gösterilmiştir (181,182). Etkisi periferik artrit üzerinedir. Aksiyel tutulumu ve yapılan çalışmalarda radyolojik progresyon üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir (182). Cilt bulgularında iyileşme veya kötüleşme yaptığına dair yeterli çalışma yoktur. Günde 2-3 gr olarak kullanıldığında iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Sabah tutukluğu, ağrılı eklem sayısı, artiküler indeks, klinik ve ağrı skorunda anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (168). 36 haftadan fazla süren 2 gr/gün sülfasalazinle tedavi edilen 221 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada plaseboya göre sülfasalazinin PsARC kriterlerinde hassas ve şiş eklem sayılarında, hasta ve doktorun global değerlendirmelerinde iyileşme olduğu, ESR'de anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (168). Sülfasalazin kullanan hastalarda yan etki olarak gastrointestinal intolerans, artralji, reversible oligospermi, lökopeni ve agranülositozla görülebilir (174,182).

Leflunomid (LEF)

Leflunomid bir pirimidin sentez inhibitörüdür ve etkisini T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe ederek gösterir. Leflunomid, PsA ve PsO için FDA onayı almamıştır; fakat PsA için EMA (European medicines agency) onay vermiştir (182). PsA ve PsOli hastalarda yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, hem cilt hem de eklem semptomları üzerinde iyileşmeler gözlenmiştir (182,185). TOPAS çalışmasında kullanılan primer sonuç ölçüm metodu PsARC'dir. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü 190 hastayı içeren çalışmada, PsARC yanıtı leflunomid tedavisi alan hastaların % 59'una kıyasla, plasebo grubunun % 29.7'sinde elde edilmiştir. ACR 20 yanıtı leflunomid ile tedavi edilen hastaların sadece % 36.3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 20'sinde saptanmıştır. Psoriatik alan şiddet indeksi (PASI) skoru leflunomid grubunda % 24 azalmış, plasebo tedavi grubunda değişmemiştir, ancak hedef lezyon, leflunomid ile tedavi edilen hastalarda % 48.4 ve plasebo grubunda % 25.6 olarak gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, LEF hem cilt

ve hem de eklem tutulumuna etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç sonucuna varılmıştır (182,185). Leflunomid 20 mg/gün olarak alınır. LEF yan etkileri olarak gastrointestinal toksisite (diyare ve bulantı), karaciğer enzim yüksekliği, enfeksiyon riskinde artış ve lökopeni görülür (188).

Siklosporin A

Periferik eklem, aksiyel tutulum ve cilt bulgularının iyileşmesinde etkili olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle çok tercih edilmemektedir. En sık yan etkileri olan nefrotoksisite ve hipertansiyon nedeniyle kısa süreli kullanımı önerilmektedir (12 ay kadar). Günde 2,5-5 mg/kg dozunda kullanılmakta olup yan etkileri nedeniyle tedaviye başlanmadan önce renal fonksiyonun değerlendirilmesi ve tedavi sırasında serum kreatinini sıkı takip edilmelidir. Tedaviye yanıt, ilacın kullanılmaya başlanmasından 3-4 ay sonra alınmaktadır (182). PsA tedavisinde siklosporinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmada ağrı, hassas ve şiş eklem, sabah tutukluğu ve cilt bulgularında anlamlı iyileşme, ESR'de anlamlı düşme saptanmıştır (168,187).

Antimalaryaller

Klorokin (250mg/g) ve hidrosiklorokin (200-400mg/g) ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Kutanöz toksisiteye yol açabilir; plak eksaserbasyonu, fotosensitivite, jeneralize eritrodermi, püstüler psoriasis. PsA tedavisinde; bu ajanların etki ve güvenilirliği üzerine prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (171).

Biyolojik Ajanlar

- 1- TNF- α inhibitörleri (Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab ve golimumab)
- 2- T-Hücre modülatör ajanlar (Afacept, efalizumab)
- 3- IL-12 ve IL-23 inhibitörleri (Ustekinumab, briakinumab)
- 4- IL-17 inhibitörleri (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab)
- 5- B hücre baskılayıcı tedaviler (Rituximab)

NSAİ ilaçlar ve DMARD tedavisine yanıt alınamayan hastalarda kullanılan biyolojik ajanlar cilt, entezis, periferik eklem tutulumunun yanı sıra aksiyel tutulumuna da etkili

olmaktadır. Fonksiyonel kaybı, radyolojik progresyonu ve yorgunluğu azaltmakta, yaşam kalitesini artırmaktadır (168).

Bir grup araştırmacı, PsA hastalarında sinovyal sıvıda yüksek düzeyde TNF olduğu ve anti-TNF tedavilerin radyolojik progresyonu yavaşlattığını ve hastanın yaşam kalitesi düzeyini artırdığını bildirmektedir (172). PsA ve PsO temelli kronik inflamasyonda anahtar rol oynayan sitokinlerdir (182). PsA tedavisinde onay almış olan biyolojik ajanların yanında araştırılmakta olan biyolojik ajanlar da mevcuttur.

TNF- α inhibitörleri birçoğ inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. TNF- α 'nın etkisinin baskılanması değişik mekanizmalar ile inflamasyonu azaltmaktadır. Lokal ve sistemik proinflamatuvar sitokinler azalmakta, hücrelerin migrasyonu ve yeni damar oluşumu baskılanmaktadır. Doku hasarına neden olan enzimler inhibe edilir. Tüm bu etkiler ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Anti TNF- α ilaçların geliştirilmesiyle romatizmal hastalıkların tedavilerinde belirgin gelişmeler kaydedilmiştir (182).

İnfliksımab

İnfliksımab bir insan ve fare şimerik monoklonal TNF- α antikoruğur. Kısa süreli kontrol grubu olmadan yapılan çalışmalarda kas iskelet sistemi ve cilt bulgularına etkisi görüldükten sonra iki major, çift kör, randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (IMPACT ve IMPACT 2) (168,190,191).

PsA'lı hastalarda infliksımabın etkinliğini gösteren üç tane çift kör kontrollü çalışmaya ait veriler mevcuttur (192). Bu çalışmalardan ikisinde (IMPACT ve IMPACT2) 104 ve 200 PsA'lı hasta rastgele infliksımab (5 mg/kg) yada plasebo grubuna ayrılmıştır (192,196,197). IMPACT çalışmasında 16 hafta sonra ACR20 yanıt oranları değerlendirilmiş ve infliksımab grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Aynı zamanda infliksımab grubunda PsARC (psoriatik artrit yanıt kriteri) ve hastalık aktivite skorlarında anlamlı yanıtlar alınmış ve başlangıçta gözlenen daktilit ve entezitte düzelme kaydedilmiştir. Kas iskelet sistem bulgularının yanında kutanöz PsO bulgularında da belirgin düzelme (PASI skorunda % 75'in üzerinde) elde edilmiştir. Cilt bulgularındaki düzelme 50. haftaya kadar devam etmiştir. IMPACT2 çalışmasında ise 14. haftadaki değerlendirmede ACR20 yanıt oranları infliksımab tedavisi alanlarda anlamlı olarak yüksektir. Benzer şekilde % 75 üzerinde PASI (Psoriasis alan şiddet indeksi) düzelmesi infliksımab

grubunda plaseboya göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonlar infliksimab grubunda belirgin olarak düzelmiştir. Radyografik progresyonun her iki IMPACT çalışmasında infliksimab ile tedavi edilen hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (192).

Etanersept

Etanersept, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş insan tümör nekrotize edici faktör reseptör p75 (TNFR2) ve insan IgG1 Fc proteinin birleştirilmesi ile elde edilmiş bir füzyon proteindir (198) . Yarılanma ömrü 3-5,5 gün aralığında olduğu için erişkinlerde subkutan olarak haftada 50 mg kullanılmaktadır (199).

205 PsA hastası ile yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmada 104 hasta plasebo grubuna, 101 hasta 50 mg/hafta etanersept grubuna dahil edilmiş (200), klinik cevaplar 4. haftadan itibaren alınmaya başlanmıştır. 12. haftada etanersept kullanan hastalardan ACR20 yanıtı % 59'undan, plasebo grubundaki hastaların ise % 15'inden alınmıştır (p<0.0001). Çalışma boyunca etanersept grubunda ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtları daha yüksek oranda alınmıştır. Yaşam kalitesi ölçümünde kullanılan HAQ verilerinde 24. haftada etanersept grubunda % 54 iyileşme, plasebo grubunda ise % 60 iyileşme saptanmıştır (p<0.0001). Radyolojik progresyon değerlendirilmesinde etanersept grubunda (-0.03) birim iyileşme, plasebo grubunda (-1.00) birim kötüleşme saptanmıştır (p<0.0001) (200).

Adalimumab

Adalimumab, rekombinant insan IgG1'i olup, insan TNF- α 'sı için spesifik monoklonal antikordur. Adalimumab TNF- α 'nın her iki yüzeyel hücre reseptörlerini tip-I (p55) reseptör ve tip-II (p75) reseptör inhibe eder; ayrıca adalimumab, TNF tarafından uyarılmış olan biyolojik cevapları da baskılar. Adalimumab tedavisi sonrasında inflamasyonun akut faz reaktanları olan CRP, ESR ve kan sitokin düzeylerinin hızlı düştüğü bildirilmiştir. Adalimumab, RA, AS, JİA, Crohn hastalığı ve PsA tedavisinin ardından 2008 yılında PsO tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (Food and Drug Administration-FDA) onayı almıştır (201). Adalimumab PsA tedavisinde Türkiye'de 2006 yılında onay almıştır. Genellikle 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. PsA tedavisinde etkinliği 15 hastalı bir çalışmada gösterilmiş ve daha sonra etkinliğin onaylanması amacıyla 315 hastadan oluşan plasebo kontrollü (ADEPT) çalışma yapılmış; bu çalışmada plaseboya kıyasla

adalimumab kullanan hastalarda eklem psoriatik cilt bulgularında, disabilite ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme, radyolojik progresyon ve yorgunlukta belirgin azalma gözlenmiştir (202) .

Adalimumab, psoriatik artritte de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aktif PsA'lı olan ve diğer tedavilere dirençli 51 hastada yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca 2 haftada bir 40mg subkutan adalimumab uygulanmış ve 12. haftanın sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında adalimumab alan hasta grubunda artrit semptomları, yaşam kalitesi ve PsO lezyonları anlamlı düzeyde düzelmiştir (203). Gladman ve ark.ları tarafından psoriatik artritte yapılan bir başka çalışmada 48 hafta boyunca adalimumab kullanılmış ve bu endikasyonda uzun dönem güvenli ve etkin bulunmuştur (204).

Golimumab (GLM)

Golimumab yaklaşık 150 kilodalton ağırlığında hem solübl hem de transmembranöz TNF- α 'yı bağlayabilen tamamen insan anti-TNF- α monoklonal antikordur (205,206). Yeni anti- TNF- α ajanlardan biri olan golimumab 2009 yılında ABD'de RA, PsA ve AS tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır (205). Golimumab hem subkutan hem de intravenöz olarak uygulanabilmektedir. Subkutan uygulama için geliştirilen otoenjektörlerde kullanılan L-histidin ve L-histidin hidroklorid gibi antihistaminikler nedeniyle cilt reaksiyonları daha az gözlenmektedir (207). Subkutan olarak ayda bir kez 50 mg dozunda uygulanır. MTX kullanmayan hastalarda golimumaba karşı gelişen antikorlar nedeniyle ilacın konsantrasyonları düşmekte ve CRP düzeyleri daha yüksek seyretmektedir (207). Golimumab'ın yarılanma ömrü adalimumab gibi yaklaşık 14 gündür. 50 mg subkutan uygulamada serum düzeyleri kararlı durum konsantrasyonuna 12 haftada ulaşır (208).

Golimumab'ın PsA'da etkin ve güvenilir bir ilaç olduğu ilk kez 405 hasta ile yapılan 24 hafta süreli çok merkezli bir çalışma ile gösterilmiştir (209). GO-REVEAL çalışması ise bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarını içermektedir. Hastalar plasebo (PLS), 50 mg golimumab ve 100 mg golimumab olmak üzere 3 grupta incelenmiş; entezit ve daktilit bulgularına göre takip edilmiştir. 24. haftada PsA MASES (Modified Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) skorlarında sırasıyla % 13, % 46 ve % 52 iyileşme gözlenmiş ve daktilit skorlarında ise yine sırasıyla % 28, % 66 ve % 52 düzelleme tespit edilmiştir. 52 hafta sonunda da golimumab

kullanan hastalarda PsA-MASES skorlarında ortalama % 54, daktilit skorlarında ise % 77 iyileşme devam etmiştir. Golimumab'ın PsA'da hastalığın tüm komponentlerinde etkin olduğu belirtilmiştir (210).

Sertolizumab Pegol (CZP)

Sertolizumab insan monoklonal antikorunun Fab parçasının olietilen glikol ile kovalan olarak birleşimi ile elde edilen anti-TNF- α ajanıdır. Sertolizumab molekülü yaklaşık 90 kilodalton ağırlığındadır (205). Sertolizumab pegol'de golimumab gibi hem solubl hem de transmembranöz TNF- α 'yı nötralize ve ayrıca p55 ve p75 TNF- α reseptörlerinden sinyal iletimini inhibe eder (211). Sertolizumab ilk kez Mayıs 2009 tarihinde ABD'de FDA tarafından orta ve şiddetli seyreden RA tedavisinde diğer hastalık modifiye edici ajanlarla (DMARD) eş zamanlı kullanılmak üzere endikasyon almış ve PsA ve aksiyel SpA tedavisinde de FDA tarafından onaylanmıştır (205).

RAPID-PsA çalışması sertolizumab pegolün PsA'lı hastalarda etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektedir. Hastalar plasebo, 200 mg/2 hafta Sertolizumab pegol, 400mg/4 hafta Sertolizumab pegol olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya daha önce en az bir anti-TNF- α tedavisi görmüş hastalar dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası 12. haftada ACR20 cevabı ve 24. haftada modifiye total Sharp skoru olarak belirlenmiştir. Diğer takip kriterleri psoriatic arthritis response criteria (PsACR) skoru HAQ-DI, Leeds entezit indeksi, Leeds daktilit indeksi olarak belirlenmiştir. ACR20 yanıtları sırasıyla % 58, % 52 ve % 24 olarak bulunmuştur. Fiziksel fonksiyon cilt tutulumu, entezit, daktilit bulgularında plaseboya göre Sertolizumab pegol gruplarında yine anlamlı ve sürekli bir iyileşme gözlenmiştir (212).

IL-12 ve IL-23 Blokerleri

Ustekinumab

IL-12/23 monoklonal antikorudur. Ustekinumab, insan sitokinleri IL-12 ve IL23'deki ortak p40 protein alt birimine yüksek afinite ve özgünlükle bağlanan tamamıyla insan IgG1K monoklonal antikorudur. Bu sitokinlerin immün hücre yüzeyinde eksprese

olan IL-12R01 reseptör proteinine bağlanmalarını engelleyerek immün hücre aktivasyonunu inhibe eder (168).

Ustekinumab'ın PsA faz II çalışmasında plasebo grubuna göre anlamlı olarak iyi yanıt elde edilmiş ve yan etkiler plasebo grubuyla benzer oranda görülmüştür (108,213). PsO'lu hastalarda etanersept ve adalimumaba göre daha fazla tedavi başarısı göstermiştir (214). Anti-TNF tedaviye cevapsız Crohn hastalarında ustekinumab kullanılan bir çalışmada etkili ve güvenli bulunmuş, remisyonun sürdürülmesini sağladığı gösterilmiştir (215). Kullanımı sırasında kilo alımına neden olduğuna dair bilgiler mevcuttur (216).

YENİ VE GELECEKTEKİ TEDAVİLER

Apremilast

Fosfodiesteraz inhibisyonu ile inflamatuvar sitokinleri ve mediatörleri apremilast PsA tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan oral bir biyolojik ajandır (168). Fosfodiesteraz-4 immün hücrelerde eksprese olur ve siklik AMP'yi (cAMP) AMP'ye indirger (172). Böylece intrasellüler cAMP seviyeleri yükselir ki bu da $INF\gamma$, $TNF-\alpha$, IL-22 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokinleri azaltır, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırır. İlaç ile ilgili yapılan plasebo kontrollü 3 tane faz III çalışmada (PLACE-1-2-3) PsA hastalarının tedaviye yanıtlarında (ACR20) ve fonksiyonel durumlarında (HAQ) anlamlı düzelme saptandığı gösterilmiştir (217). En sık yan etkisi diyare olarak bildirilmiştir. İlacın kullanımı sırasında kilo takibi yapılmalı ve başka bir durumla açıklanmayan kilo kaybı varlığında ilaç kesilmelidir (168).

Rituximab

Rituximab, anti-CD20 kimerik monoklonal antikorudur. Belirgin B hücre depleasyonu yapar. Komplemana bağlı sitotoksiste, antikor aracılı hücrel sitotoksiste ve apoptosis üzerindeki etkisiyle etkinliği gösterir. RA'da kullanılan dozlar kullanılmaktadır (15 gün arayla 1000 mg intravenöz enjeksiyon yapılır). Cohen ve arkadaşları tarafından rituximab verilen ağır PsA'lı bir vakada dramatik olarak iyileşme gözlenmiştir (172). PsA'lı hastalarda kullanımlarına ilişkin bir çok küçük çalışma yapılmış; bu çalışmalarda eklem bulgularına ilişkin iyileşmeler gözlenmekle

birlikte cilt lezyonlarında etkisinin az olduğu bildirilmiştir (172). Rituksimab psoriatik artritli hastalarda endikasyon dışı olarak mevcut ya da geçirilmiş lenfoma öyküsü olan ve diğer anti-TNF ajanlara cevap vermeyen hastalarda alternatif oluşturabilir (218).

JAK İnhibitörleri

Janus kinase (JAK) intrasellüler sinyal iletim moleküllerini inhibe eder, bunlar da proinflamatuvar sitokinlerin yüzeyel reseptörlerine bağlıdır (özellikle bunlardan IL-21 T hücre aktivasyonu ve fonksiyonu önemlidir). Tofacitinib oral verilen küçük molekül olup JAK 1, 2, 3'ü inhibe eder (182, 219). JAK inhibisyonu (Tofacitinib) ile PsO ve PsA immun ve inflamatuvar sürecin anahtar komponentleri inhibe edebilir. RA'da değişik parametreler üzerine tofacinibin etkisi gösterilmiştir (182-219).

Anti-IL-17 Ajanlar

IL-17 PsO ve PsA'nın patogenezinde rolü olan proinflamatuvar sitokinlerdir. PsO ve PsA'nın klinik çalışmalarında IL-17 inhibisyonunu hedefleyen ileri grup çalışmaları yapılmaktadır (182).

Secukinumab

Secukinumab, monoklonal antikor IL-17a'ya yöneliktir ve subkutan veya İ.M. uygulanabilir. PsO Faz II çalışmalarında 3x75 mg ve 3x150 mg subkutan, 3mg/kg, 10 mg/kg ve 3x10mg/kg intravenöz çalışılmaktadır (182, 221). PsO ve PsA için secukinumab FAZ III çalışması devam etmektedir (182,223). PsA için secukinumab klinik etkinlik ve güvenilirlik verileri sınırlıdır.

Brodalumab

Brodalumab ful insan monoklonal antikordur, IL-17 reseptör ve IL-17 sinyal yolağını bloke eder (82). Orta veya şiddetli PsO'lu hastalarda Subkutan brodalumab faz II çalışması etkin bulunmuştur, ayrıca anti TNF almış ve naif hastaların PsA faz II brodalumab çalışması da benzer etkinlik göstermiştir (182, 223).

Ixekizumab

Ixekizumab anti-IL-17A monoklonal humanize antikordur ve subkutan verilir. Ixekizumab orta ve şiddetli PsO'lu hastalarda klinik semptomlarda önemli düzelme sağlamıştır. Faz III PsO ve PsA ıxekizumab çalışması devam ediyor (182).

Protein Kinase C Inhibitor

Protein kinaz C isoformları T hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu için önemlidir. Sotrataurin oral olarak verilen bir protein kinase C inhibitörüdür. PsO Faz II çalışmalarında etkinliği gösterilmiş; fakat PsA'lı hastalarda klinik etkinlik ve güvenilirliği mevcut değil (182).

2-Aksiyel Tutulum Tedavisi

PsA, aksiyel tutulumda ilk seçenek NSAİİ'lerdir. Sulfasalazin dışında hastalık modifiye edici ilaçlar kullanılmamaktadır. TNF antagonistlerinin PsA'nın aksiyel belirtileri üzerindeki etkilerini değerlendiren randomize bir çalışma olmamakla birlikte, randomize çalışmalarda etanercept ve infliksimab'ın AS aksiyel tutulumdaki etkinliği gösterilmiştir (117).

3-Entezit ve Daktilit Tedavisi

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara ve lokal kortikosteroid enjeksiyonuna cevap vermeyen entezitli ve daktilitli vakalarda non biyolojik DMARD'ların kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur (173). Psoriatik artritli hastalarda 3 yıl süresince yürütülen bir çalışmada etanercept kullanan hastaların % 80'inde daktilit ve entesit semptomlarının gerilediği görülmüştür (224). Golimumabla yapılan 14 haftayı içeren bir çalışmada hastalarda daktilit, entesit ve tırnak değişikliklerinde anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiş; sertolizumab pegol son yıllarda FDA tarafından PsA'da kullanımı tavsiye edilen bir ajan olup, 409 hastayı içeren bir çalışmada entesit ve daktilit semptomlarında anlamlı düzelmeler olduğu tespit edilmiştir (225). Benzer şekilde infliksimab ve ustekinumabın entesit ve daktilit üzerine olumlu etkilerinden söz eden yayınlar bulunmaktadır (226-227).

4-Cerrahi Tedavi

PsA hastaları nadiren ortopedik cerrahiye ihtiyaç duyarlar. Cerrahi düzelme gerektiren el deformiteleri arasında düğme iliği, kuğu boynu deformiteleri ve tenosinovit vardır (117). Distal interfalangeal eklemler RA'ya kıyasla çok daha sık tutulmakla birlikte el bilekleri ve proksimal interfalangeal eklemler en ciddi etkilenen eklemlerdir. PİF ve DİF eklemlerin füzyomu sık uygulanır. Psoriatik ayak tutulumu için en sık uygulanan cerrahi yöntem ön ayak artroplastisidir (117).



Materyal ve Metod

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine Ekim 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında başvuran hastalardan CASPAR (Classification for Psoriatic Arthritis Criteria) kriterlerine göre PsA tanısı konulmuş 35 PsA hastası ve Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalardan klinik ve gerekli durumlarda biyopsi ile tanısı konulmuş 33 PsO hastasından periferik kan örnekleri temin edilerek yapılmıştır. Kontrol grubu olarak 22 sağlıklı hasta refakatçisi veya hastane personelinden periferik kan örnekleri alındı. Araştırmaya katılan hasta ve sağlıklı bireyler bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Her hasta için standart bir olgu formu (CRF) dolduruldu. Bu formda kullanılan klinik değerlendirme metotları ayrı ayrı değerlendirilip kullanıldı. Hastalar çeşitli kriterlere göre değerlendirildi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Etik kurul no. 253) onayı alındı. Bu çalışma DÜBAP tarafından desteklenmiştir.

I. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1) PsA tanısı için CASPAR kriterlerini karşılıyor olmak.

PsA için CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) kriterleri (2006):

İnflamatuvar eklem değişikliğini (periferik eklem, omurga veya entezal) + aşağıdakilerden ≥ 3 'ünü sağlaması gereklidir.

1. Psoriasis bulgusu (a,b,c'den herhangi birisi)

- a) Halen mevcut psoriasis*
- b) Geçmişte psoriasis hikayesi
- c) Psoriasis için aile öyküsü olması

2. Psoriatik tırnak distrofisi

3. Negatif romatoid faktör

4. Daktilit (a veya b'den herhangi birisi)

- a) Halen mevcut
- b) Öyküde olan

5. Eklem çevresinde yeni kemik oluşumu bulgusu

* Halen mevcut psoriasis 2 puan; diğerlerinin her biri 1 puan olarak

değerlendirilir.

- 2) Dermatologlar tarafından psoriasis tanısı almış; fakat artriti olmayan hastalar.
- 3) Çalışmaya girmeyi kabul etmek.
- 4) 18 yaşından büyük olmak

II. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) Çalışmaya alınmayı kabul etmemek
- 2) Sistemik inflamatuvar bir hastalığa sahip olmak
- 3) Hamile bayan hastalar
- 4) Malignite
- 5) 18 yaşından küçük olmak

Romatoloji polikliniğine başvuran hastaların genel fizik muayeneleri yapıldı, demografik özellikleri, PsO tipi ve süresi, psoriatik artrit tipi ve süresi, hassas ve şiş eklem sayısı, hastalık aktiviteleri, fonksiyonel skala, yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon, ekstraartiküler tutulumu, tedavi için kullanılan ilaçlar, laboratuvar değerleri, mevcut olan grafilerden eklem hasarları kaydedildi. PsA'lı ve PsO'lu olguların bir cildiye uzmanı tarafından cilt ve tırnak bulguları değerlendirildi ve cilt tutulum şiddetini gösteren psoriasis area severity index (PASI) skorları belirlendi. Hastalardan istenen tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri kaydedildi.

Laboratuvar

Çalışmamızın laboratuvar değerlendirmeleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda gerçekleştirildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 22.00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 08:00 - 09:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Çalışmaya katılan tüm olguların, antekübital brakial veninden 10 ml periferik kan örneği alındı. Materyal biyokimya tüpüne alınarak 5000 devirde 10 dakika kadar santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant ependorflara alınarak -80°C'de saklandı ve erime dondurma işlemi tekrarlanmadan bir seferde toplu olarak IL-1 β , IL-6, IL-17A, CCR4, CXCR4, CCL2 (MCP-1), CCL22 (MDC), MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-

9, MMP-13 düzeyleri merkez laboratuvarında çalışıldı; ayrıca çalışma kapsamında bulunan PsA, PsO ve sağlıklı kontrol grubu tümü poliklinik kontrollerinde bakılan eş zamanlı tam kan sayımı, ESR, CRP, ALT, AST, biyokimya parametreleri çalışıldı. Hemogram, Abbott CELL DYN Ruby cihazında, biyokimyasal parametreler Abbott C16000 cihazında Abbott marka kit kullanılarak kolorimetrik yöntemle çalışıldı. CRP, Beckman Immage 800 cihazında Beckman marka kit kullanılarak nefelometrik olarak ölçüldü. ESH vacutainer sedimentasyon tüpünde *Westergren metodu ile* bir saatlik değerlendirmeye alındı. IL-1 β , IL-6, IL-17A, CCR4, CXCR4, CCL2 (MCP-1), CCL22 (MDC), MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile hazır kit kullanılarak çalışıldı (SunredBio).

İstatistiksel analiz

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun sayısal verilerin gruplararası karşılaştırmalarında bağımsız iki örneklem t testi ya da tek yönlü varyans analizi (ANOVA); normal dağılıma uygun olmayan sayısal verilerin gruplararası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sayısal veriler aritmetik ortalama ve \pm standart sapma ile gösterildi. $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version SPSS 23.0, Armonk, NY, IBM Corp.)

BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D. Romatoloji Polikliniğine başvuran PsA tanısı ile izlenen 26 kadın, 9 erkek toplam 35 hasta ve Dermatoloji Polikliniğine başvuran entezit, inflamatuvar bel ağrısı ve artrit olmayan PsO tanılı 13 kadın, 20 erkek toplam 33 hasta alındı. Kontrol grubuna ise sağlıklı hasta refakatçisi veya hastane personelinden oluşan 14 kadın, 8 erkek toplam 22 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan PsA'lı hastaların yaş ortalaması (43,85±14,98) olarak tespit edilirken PsO'lu hastalarda bu değer (38,39±17,12), sağlıklı kontrol grubunda ise (40,27±13,29) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. PsA hastalarının demografik özellikleri

	Psoriatik artrit
Cinsiyet (K/E)	26/9
Yaş	43,85±14,98
Boy	164.14±162
Kilo	75.11±16.18
VKİ	27.95±6.12
Medeni hal	
Evli	28(% 80)
Bekar	6(% 17.1)
Boşanmış	1(% 2.9)
Eğitim durumu	
Okuma-yazma bilmiyor	12(% 34.28)
İlkokul	10(% 28.6)
Ortaokul	2 (% 5.7)
Lise	6(% 17.1)
Üniversite	5(% 14.28)
Menopoz durumu	
Premenopoz	14(% 40)
Perimenopoz	4(% 11.4)
Postmenopozal	7(% 20)
Cerrahi menopoz	1(% 2.9)
Gebelik sayısı	6.2±3.75
Canlı çocuk sayısı	4.38±2.80
Sigara	
Hiç kullanmamış	17(% 48.6)
Uzun süre önce bırakmış	6(% 17.1)
Günde bir adetten fazla kullanıyor	12(% 34.3)
Alkol	
Hiç kullanmamış	33(% 94.3)
Uzun süre önce bırakmış	1(% 2.9)
Günde bir kadehten fazla kullanıyor	1(% 2.9)

VKİ; Vücut kitle indeksi

Çalışmamıza alınan PsA hastalarının hassas eklem sayısı ortalaması 2.28 ± 2.57 ve şiş eklem sayısı ortalaması 0.2 ± 0.6 idi. PsA hastalarının klinik, laboratuvar, psikolojik ve yaşam kalitesi bulguları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. PsA hastalarının klinik, laboratuvar, psikolojik ve yaşam kalitesi bulguları

	Psoriatik artrit
İlk şikayetleri kaç yıl önce başladı (yıl)	10.22±8.49
Tam kaç yıl önce konuldu (yıl)	8.81±8.72
VAS ağrı skoru	4.51±2.0
Hastanın global değerlendirilmesi	4.22±2.11
Hekimin global değerlendirilmesi	3.87±2.08
Hasas eklem sayısı	2.28±2.57
Şiş eklem sayısı	0.2±0.6
DAS 28	2.92±1.06
DAS44	1.81±0.68
BASDAI	4.32±1.98
BASFI	3.58±2.93
PsAQoL	5.9±1.79
HDÖ-Depresyon	7.25±3.59
HDÖ-Anksiyete	7.77±5.03
ESH	15.11±8.79
CRP	2.09±6.3
SF36(Fizksel fonksiyon)	39.95±22.06
SF36 (mental sağlık)	58.76±19.53
PASI	15.26±25.12
HAQ	5.41±6.79
ASQoL	9.2±6.72

VAS ; Vizuel ağrı skalası, **DAS28**; Hastalık aktivite skoru-28, **DAS44**; Hastalık aktivite skoru-44, **BASDAI**; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi, **BASFI**; Bath Ankylozan Spondilit Fonksiyonel İndeks ,**PsAQoL**; Psoriatik artrit yaşam kalitesi skalası, **HDÖ-Depresyon** ; Hastane anksiyete ve depresyon skalası - depression, **HDÖ-Anksiyete**; Hastane anksiyete ve depresyon skalası- anksiyete **ESH**; Erythrocyte sedimentation rate, **CRP**; C-reaktif protein, **HAQ**; Standard sağlık değerlendirme anketi, **SF36**; Short Form-36, **PASI**; Psoriatic area severity index, **ASQoL**:Ankilozan spondilit yaşam kalitesi skalası.

PsA ve PsO Hasta Gruplarının Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan PsA’lı hastaların 3’ü (% 8.6) NSAİİ ve 4’ü steroid (% 11,42) kullanırken, PsO’lu hastalardan 1’i (% 2.1) NSAİİ kullanıyordu. Steroid tedavisi alan psoriasis hastası bulunmamaktaydı. PsA’lı ve psoriasisli hastalardan 13’ü (% 37,14) metotreksat tedavisi almaktaydı. PsA grubunda 2 hasta sülfasalazin (% 5,7) tedavisi alırken, PsO’lu hasta grubunda sülfasalazin kullanan hasta bulunmamaktaydı. PsA grubunda 6 hasta (% 17,14) PsO grubunda ise 3 hasta (% 8,4) TNF- α blokleri

kullanılmaktaydı. PsO'lu 1(% 2.1) hasta siklosporin tedavisi almaktayken, PsA'lı hasta grubunda siklosporin tedavisi alan hasta bulunmamaktaydı. PsO'lu ve PsA'lı hastaların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması Tablo 3'te görülmektedir:

Tablo 3. Psoriatik artrit ve psoriasisli hastaların aldıkları tedaviler

	Psoriatik Artrit n(%)	Psoriasis n(%)
NSAİİ	3(% 8.6)	1(% 2.1)
Steroid	4(% 11.42)	0
Metotreksat	13(% 37.14)	13(27.1)
Sülfosalazin	2(% 5.7)	0
Siklosporin	0	1(% 2.1)
TNF blokeri	6(% 17.14)	4(% 8.4)
Hiç ilaç almıyor	6(% 17.14)	3(% 6.3)
Diğerleri	3(% 8.6)	12(% 25)

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; TNF: Tümör nekrozis faktör

PsA ve PsO hastaların yaş ve cinsiyet bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya alınan grupların yaş ve cinsiyet özellikleri

	Psoriatik artrit	Psoriasis	Sağlıklı kontrol	p değeri
Cinsiyet(K/E)	26/9	13/20	14/8	0,012
Yaş	43,85±14,98	38,39±17,12	40,27±13,29	0,258

Çalışmaya alınan hastaların psoriatik artrit ve psoriasis karakteristikleri açısından değerlendirildiğinde; PsA grubunda 11 hastada aile öyküsü pozitifliği (% 31,4) mevcuttu. PsO grubundaki hastaların % 75,8'inde plak tipi psoriasis saptanırken, PsA grubunda bu oran % 83,9 olarak saptanmıştır (p=0,061). PsA'lı hastaların % 85,7'inde el tırnaklarının tutulumu gözlenirken, PsO'lu hastaların el tırnaklarının tutulumu % 66,7 oranında tespit edildi (p=0,072). PsA ayak tırnaklarında tutulum % 80 oranında gözlenirken, PsO grupta ayak tırnaklarının tutulum oranı ise % 66,7 olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,103). PsA'lı hastalar göz tutulumu açısından değerlendirildiğinde 2 hastada üveit (% 5,7) ve 5 hastada konjunktivit olduğu tespit edildi. PsA ve PsO hastalarına ait klinik bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların psoriatik artrit ve psoriasis karakteristikleri

	PsA	PsO	p değeri
Psoriatik el Tırnak tutulum tipleri (%)	%85.7	%66.7	
Çukurluk	13(% 70)	12(% 25)	0,072
Pitting	1(% 3.3)	7(% 14.6)	
Onikolizis	8(% 26.7)	9(% 18.8)	
Subungual hiperkeratoz	0	4(% 8.3)	
Psoriatik ayak tırnak tutulum tipleri (%)	%80	%66.7	
Çukurluk	13(% 64.4)	10(%20.8)	0,103
Çizgilenme	3(% 10.4)	5(% 10.4)	
Onikolizis	8(% 28.6)	11(% 22.9)	
Splinter hemoraji	1(% 3.6)	6(% 12.5)	
Subungual hiperkeratoz	3(% 10.7)	0	
Tırnak çukurluk sayısı (%)	% 68.6	% 3,3	
20	16(% 66.7)	1(3.03)	0,783
20-40	6(% 25)	0	
60 ve üzeri↑	2(% 8.3)	0	
Cilt bulguları (hekim tespiti) (%)	%100	%100	
Halen mevcut	26(% 76.5)	26(% 54.2)	0,584
Geçmişte olmuş	3(%8.8)	1(% 2.1)	
Halen veya geçmişte olmuş	5(% 14.7)	6(% 12.6)	
PsO tipi (%)	% 88.6	% 68.8	
Plak	26(% 83.9)	25(% 75.8)	0,061
Guttate	1(% 3.2)	3(% 12.1)	
Püstüller	2(% 6.5)	0	
Tırnak	2(% 6.5)	0	
Palmo-planter PsO	0	4(% 8.3)	
PsO'nun görüldüğü yaş (%)			
Çocukluk	5(% 14.3)	7(% 21.2)	0,454
Yetişkin	30(% 85.7)	26(% 78.8)	
PsO'nun kesin tanısı ne ile konuldu?			
Biyopsi	10(% 28.6)	12(% 36.4)	0492
Klinik	25(% 71.4)	21(% 63.6)	

PsA ile PsO hastaların laboratuvar parametreleri arasında yapılan karşılaştırmada, PsA'lı hastaların ESR (p=0.015) ile Hgb (p=0.019) düzeyleri PsO'lu hastalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6).

Tablo 6. PsA ve PsO olgularının laboratuvar bulguları

	Gruplar	Ortalama	Standart sapma	p
ESH	PsO	12,21	8,85	0,015
	PsA	17,90	9,81	
CRP mg/l	PsO	0,75	0,89	0,073
	PsA	2,88	6,76	
Hgb	PsO	14,18	1,96	0,019
	PsA	13,06	1,88	
Hct	PsO	42,12	7,37	0,166
	PsA	39,90	5,63	
WBC	PsO	8,45	2,27	0,479
	PsA	8,90	2,82	
PLT	PsO	280,85	75,50	0,083
	PsA	314,19	80,36	

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; **CRP:** C reaktif protein; **Hgb:** Hemoglobin; **Hct:** Hematokrit; **WBC:** Lökosit sayısı; **PLT:** Platelet sayısı

Tablo 7. Psoriatik artrit ve psoriasisli hastaların eklem ve cilt bulgularının ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması

	Psoriatik Artrit	Psoriasis	p değeri
Psoriasis hastalık süresi	10.22±8.49	10.30±8.44	0,760
Artrit hastalık süresi	16.88±11.94	-	-
Artritin başlangıç yaşı	35.34±13.15	-	-
Psoriasis teşhis edildiği yaş	27,94±15,58	29.61±16.53	0,673
Psoriasis başlangıç yaşı	39.76±65.18	29.48±16.53	0,383
PASI skoru	16.26±25.12	7.48±6.42	0,666

PsA ile PsO'lu Hastaların Cilt Bulgularının ve Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması;

Psoriatik artritli hasta grubunda psoriasis süresi (10,22±8,49 yıl) ile PsO'lu hasta grubundaki hastalık süresi (10,30±8.44 yıl) idi. PsA'lı hastalarda artritin başlangıç yaşı 16.88±13.15 yıl olarak hesaplandı. PsA'lı hastalarda ortalama artrit süresi 16.88±11,94 yıl olarak bulundu. PASI skorları açısından yapılan karşılaştırmada PsA'lı grupta bu değer ortalama 16,26±25,12 bulunurken, psoriasisli grupta PASI skorları 7,48±6,42 olarak hesaplandı. Her iki grup arasındaki fark PASI skorları açısından anlamlı değildi (p=0,66) (Tablo 7).

Tablo 8. Psoriatik artrit klinik tutulum tipleri

Asimetrik oligoartiküler	17(% 48.6)
Simetrik poliartiküler	7(% 20)
DİF eklem tutulum	1(% 2.9)
Artritis mutilans	3(% 8.6)
Aksiyel tutulum	7(% 20)

Psoriatik Artritin Eklem Tutulum Tipleri

Psoriatik artritli hastaların 17'si (% 48,6) asimetrik oligoartiküler, 7'si (% 20) poliartiküler, 7'si (% 20) spondilartrit, 3'ü (% 8,6) artritis mutilans ve 1'i (% 2,9) ise izole DİF eklem tutulumu olarak değerlendirildi. PsA eklem tutulum tiplerinin dağılımı Tablo 8'da görülmektedir.

Tablo 9. PsA, PsO ve kontrol grupların MMP, Kemokin ve sitokin düzeyleri

	Psoriatik artrit (n=35)	Mean (Min-Mak)	Psoriasis (n=33)	Mean (Min-Mak)	Kontrol (n=22)	Mean (Min-Mak)	p	p ¹	p ²	p ³
IL-1 beta	1748,26±2213,48	1748(531-1016)	2168,7±2448,08	2168(575-9240)	2636,39±2584,74	2636(373-834)	0.513	0,942	1,000	1,000
IL-6	69,05±50,81	69(24-211)	52,06±24,8	52(21-136)	57,17±42,83	57(19-210)	0.313	0,618	0,603	1,000
IL-17A	3,07±2,32	3(1-10)	3,64±3,09	3(1-13)	4,6±4,02	4(1-15)	0.639	1,000	1,000	1,000
CCR4	12,09±15,33	12(3-71)	14,76±16,87	14(3-61)	27,08±36,49	27(1-102)	0.453	0,537	1,000	1,000
CXCR4	2,58±4,63	2(0.5-23)	4,83±7,3	4(0.6-22)	7,25±8,59	7(0.5-24)	0.110	1,000	0,099	0,540
CCL2(MCP 1)	214,6±205	214(53-1187)	153,74±124	153(52-696)	191,66±229,64	191(36-823)	0.082	0,264	0,126	1,000
CCL22(MDC)	3,67±7,46	3(0.8-42)	7,84±14,94	7(0.8-61)	14,86±18,5	14(0.4-60)	0.009	0,195	0,012	0,342
MMP 1	13,77±13,78	13(4-55)	29,38±54,38	29(4-204)	29,4±37,23	29(2-141)	0.830	1,000	1,000	1,000
MMP 2	407,71±410,43	407(88-1839)	435,45±483,94	435(168-2854)	906,28±1252,62	906(101-4423)	0.401	0,831	0,705	1,000
MMP 3	53,12±83,02	53(7-279)	67,61±122,97	67(10-546)	151,65±190,72	151(4-585)	0.278	1,000	0,402	1,000
MMP 9	1322,68±2027,45	1322(488-11718)	3318,81±5434,54	3318(475-20398)	6564,33±8687,61	6564(355-26147)	0.049	1,000	0,039	0,276
MMP13	6,85±8,13	6(2-31)	10,87±15,66	10(2-73)	16,42±22,24	16(1-73)	0.211	0,336	0,513	1,000

Veriler aritmetik ortalama ve ± standart sapma ile gösterildi

p= Tüm Gruplar arası, **p¹**= Psoriatik artrit vs Psoriasis grubu, **p²**= Psoriatik artrit vs kontrol, **p³**= Psoriasis vs kontrol grubu

Çalışmaya alınan olguların serum IL-1β, IL-6, IL-17A, CCR4, CXCR4, CCL2, CCL22, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve MMP-13 düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

PsA, PsO ile kontrol grublar arasında serum CCL22 (p=0.009) ile MMP-9 (p=0.049) düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı. PsA ve PsO grubu arasında diğer serum kemokin, sitokin ve MMP düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

PsA grubundaki hastalarda MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.039). CCL22 düzeylerine bakıldığında; bu kemokinin düzeyi PsA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik saptandı (p=0.012). PsA ile PsO hasta grubu ve PsO hastalarının kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada serum kemokin, sitokin ve MMP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo 9).

Tablo 10. PsA hastalarının MMP, kemokin ve sitokinlerin değerlerinin hastalık aktivite parametreleriyle ilişkisi

		VAS ağrı	HES	ŞES	DAS28	DAS44	BASDAI	ESR	CRP	HGD	DGD
IL-1β	r	0,114	0,191	0,057	0,041	0,085	-0,092	-0,271	0,042	0,113	0,154
	p	0,514	0,272	0,774	0,814	0,628	0,598	0,115	0,809	0,516	0,376
IL-6	r	0,61	-0,080	0,032	-0,146	-0,162	-0,092	-0,367*	0,122	0,097	0,102
	p	0,727	0,646	0,853	0,402	0,351	0,589	0,030	0,484	0,580	0,560
IL-17A	r	-0,178	-0,073	-0,117	-0,188	-0,202	-0,232	-0,320	0,044	-0,171	-0,046
	p	0,306	0,675	0,503	0,281	0,244	0,181	0,061	0,803	0,326	0,794
CCR4	r	0,170	0,270	0,191	0,110	0,186	-0,030	-0,276	0,111	0,153	0,173
	p	0,330	0,117	0,271	0,529	0,284	0,865	0,108	0,527	0,380	0,319
CXCR4	r	0,224	0,252	0,314	0,136	0,225	-0,086	-0,132	0,024	0,275	0,249
	p	0,196	0,144	0,066	0,435	0,193	0,621	0,450	0,891	0,110	0,149
CCL2	r	0,099	0,050	0,096	-0,155	-0,029	-0,231	-0,358*	0,160	0,099	0,041
	p	0,570	0,774	0,583	0,373	0,867	0,220	0,035	0,360	0,571	0,817
CCL22	r	0,218	0,114	-0,006	0,063	0,045	-0,061	-0,273	0,106	0,251	0,224
	p	0,209	0,513	0,993	0,721	0,797	0,730	0,113	0,546	0,146	0,196
MMP-1	r	0,077	0,074	0,025	0,078	0,047	-0,165	-0,125	0,215	0,134	0,259
	p	0,659	0,672	0,888	0,157	0,788	0,342	0,474	0,215	0,444	0,133
MMP-2	r	0,126	0,148	0,074	0,025	0,091	-0,091	-0,187	0,114	0,170	0,168
	p	0,471	0,396	0,675	0,886	0,603	0,602	0,281	0,514	0,330	0,335
MMP-3	r	0,107	-0,009	0,066	-0,070	-0,088	-0,085	-0,363*	0,026	0,137	0,159
	p	0,542	0,957	0,705	0,690	0,614	0,628	0,032	0,880	0,434	0,363
MMP-9	r	0,167	0,210	0,053	0,153	0,147	0,019	-0,148	0,066	0,217	0,242
	p	0,336	0,228	0,762	0,381	0,400	0,915	0,395	0,705	0,210	0,162
MMP-13	r	0,092	0,078	0,041	-0,020	-0,022	-0,172	-0,311	0,029	0,096	0,140
	p	0,600	0,654	0,814	0,911	0,901	0,322	0,069	0,868	0,584	0,423

VAS; Vizuel ağrı skalası, HES; Hassas eklem sayısı, ŞES; Şiş eklem sayısı; DAS28; Hastalık aktivite skoru-28, DAS44; Hastalık aktivite skoru-44; ESR; Erirosit sedimantasyon hızı, CRP; C-reaktif protein. HGD; Hasta global değerlendirme, DGH; Doktor global değerlendirme

PsA hastalarının MMP, kemokin ve sitokin değerlerinin hastalık aktivite parametreleriyle korelasyonu incelendiğinde, ESR ile IL-6 (p=0.030), CCL2 (p=0,035) ve MMP-3 (p=0.032) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 11. PsA hastalarının MMP, kemokin ve sitokinlerin değerlerinin klinik, psikolojik, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi

		Hastalık Süresi	Yaş	VKI	BASMI	BASFI	PsAQoL	HDÖ-D	HDÖ-A	DEI
IL-1 β	r	-0,385*	-0,263	0,192	-0,078	0,059	0,089	0,166	0,253	-0,021
	p	0,022	0,127	0,278	0,673	0,738	0,610	0,340	0,143	0,904
IL-6	r	-0,151	-0,210	0,263	-0,105	0,149	0,031	0,105	0,216	-0,157
	p	0,386	0,226	0,133	0,569	0,393	0,861	0,548	0,212	0,368
IL-17A	r	-0,227	-0,119	0,199	-0,297	-0,099	-0,182	-0,165	0,169	-0,230
	p	0,196	0,494	0,259	0,099	0,572	0,297	0,344	0,320	0,183
CCR4	r	-0,343*	-0,252	0,220	0,031	0,067	0,122	0,141	0,064	-0,020
	p	0,044	0,144	0,211	0,864	0,702	0,485	0,419	0,715	0,907
CXCR4	r	-0,247	-0,100	0,221	-0,174	0,104	0,144	0,092	0,045	0,004
	p	0,153	0,569	0,209	0,340	0,551	0,410	0,592	0,798	0,983
CCL2	r	-0,083	-0,080	0,344*	0,111	0,139	-0,008	0,508	0,135	-0,059
	p	0,634	0,650	0,046	0,546	0,427	0,964	0,072	0,438	0,738
CCL22	r	-0,220	-0,263	0,100	0,130	0,124	0,145	0,156	0,143	-0,049
	p	0,205	0,126	0,574	0,479	0,478	0,405	0,370	0,412	0,780
MMP-1	r	-0,366*	-0,181	0,261	-0,029	0,103	0,010	0,249	0,183	-0,110
	p	0,031	0,299	0,135	0,876	0,558	0,954	0,150	0,293	0,531
MMP-2	r	-0,181	-0,250	0,121	0,004	0,118	0,056	0,166	0,205	-0,119
	p	0,298	0,148	0,135	0,984	0,500	0,749	0,342	0,124	0,997
MMP-3	r	-0,234	-0,216	0,121	-0,027	0,024	0,004	-0,008	0,090	-0,203
	p	0,176	0,213	0,495	0,887	0,893	0,960	0,965	0,607	0,243
MMP-9	r	-0,225	-0,124	0,139	-0,080	0,136	0,078	0,028	0,240	-0,089
	p	0,194	0,477	0,433	0,641	0,436	0,658	0,874	0,165	0,611
MMP-13	r	-0,244	-0,281	0,366*	-0,019	-0,037	0,010	0,118	0,150	-0,233
	p	0,158	0,103	0,033	0,917	0,026	0,955	0,501	0,388	0,198

MMP; Matriks metaloproteinaz, BASMI; Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks, BASFI; Bath Ankilozan Spondylit Fonksiyonel İndeks, PsAQoL; Psoriatik artrit yaşam kalitesi, HDÖ-Depresyon ; Hastane anksiyete ve depresyon skalası - depression, HDÖ-Anksiyete; Hastane anksiyete ve depresyon skalası- anksiyete, DEİ; Duruöz el indeksi.VKI;Vücut kitle indeksi

Serum kemokin, sitokin ve MMP düzeylerinin klinik bulgular, BMI, hastalık süresi ve psikolojik durum ile ilişkisi incelendiğinde serum IL-1 β (p=0,022), CCR4 (p=0,044) ve MMP-1 (p=0,031) düzeylerinin hastalık süresi ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bunun dışında serum kemokin, sitokin ve MMP düzeyleri ile BASMI, BASFI, DEI, PsAQoL, HDÖ-D ve HDÖ-A arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. İlginç olarak serum CCL2 (p=0,046) ve MMP-13 (p=0,033) düzeyleri ile VKI arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Tablo 11).

Tablo 12. Psoriatik artrit hastalık alt gruplarının MMP, kemokin ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

Tutulan gruplar		IL-1-β	IL-6	IL-17A	CCR4	CXCR4	CCL2	CCL22	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9	MMP-13
Asimetrik	Ort	1499,2	66,90	2,93	11,91	2,37	207,9	2,28	12,79	393,0	46,11	958,1	6,06
Oligoartrit	SS	1802,9	43,13	2,13	17,10	4,88	124,3	3,04	13,94	441,3	79,92	733,7	7,39
Simetrik	Ort	2103,5	98,26	3,38	16,32	2,62	321,1	4,47	15,61	525,5	96,91	1532,8	10,39
Poliartrit	SS	1942,7	78,92	2,16	16,06	2,75	392,9	4,90	12,56	426,3	116,98	1570,0	11,22
DİF tutulumlu	Ort	2140,0	46,28	3,13	8,42	3,15	127,8	7,01	14,86	333,9	30,35	2206,0	5,64
klasik	SS	3551,1	24,19	3,21	7,92	5,81	100,14	15,47	16,16	316,4	32,62	4196,0	6,93
Total	Ort	1748,2	69,05	3,06	12,09	2,57	214,60	3,66	13,77	407,7	53,12	1322,6	6,84
	SS	2213,4	50,81	2,31	15,33	4,62	204,99	7,45	13,78	410,4	83,01	2027,4	8,13
P		,635	,147	,579	,704	,782	,129	,366	,766	,769	,513	,808	,728

Ort: Ortalama, SS: standart sapma, DİF; Distal interfalangial eklem

Psoriatik artritli hastaların MMP, kemokin ve sitokin düzeyleri, eklem tutulumu şekli açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 12).

Tablo 13. PsA hastalarda MMP, kemokin ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

IL-6	r	0,760**											
	p	0,000											
IL-17A	r	0,716**	0,516**										
	p	0,002	0,000										
CCR4	r	0,923**	0,719**	0,617**									
	p	0,000	0,000	0,000									
CXCR4	r	0,734**	0,567**	0,469**	0,802**								
	p	0,000	0,000	0,000	0,000								
CCL2	r	0,682**	0,804**	0,345*	0,734**	0,529**							
	p	0,000	0,000	0,043	0,014	0,001							
CCL22	r	0,865**	0,698*	0,601**	0,837**	0,717**	0,654**						
	p	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000						
MMP-1	r	0,778**	0,538**	0,792**	0,735**	0,602**	0,528**	0,761**					
	p	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000					
MMP-2	r	0,900**	0,779**	0,568**	0,843**	0,680**	0,703**	0,874**	0,727**				
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000				
MMP-3	r	0,830**	0,757**	0,662**	0,828**	0,800**	0,609**	0,848**	0,675**	0,770**			
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000			
MMP-9	r	0,867**	0,738*	0,713**	0,789**	0,671**	0,757**	0,778**	0,703**	0,793**	0,785**		
	p	0,000	0,025	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		
MMP-13	r	0,886**	0,742**	0,632**	0,839**	0,717**	0,645**	0,869**	0,718**	0,860**	0,910**	0,811**	
	p	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000**	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
		IL-1β	IL-6	IL-7A	CCR4	CXCR4	CCL2	CCL22	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9	MMP-13

PsA'lı hastalarda MMP, kemokin ve sitokin parametrelerinin birbirleriyle olan korelasyonu incelendiğinde, tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 13).

Tablo 14. TNF inhibitör kullanımının PsA hastalarında MMP, kemokin ve sitokin düzeylerine etkisi

	TNF inhibitörü kullananlar n=6	TNF inhibitörü kullanmayanlar n= 29	P
IL-1 β	685.92 \pm 74.62	1968.05 \pm 2378.34	0.040
IL-6	40.61 \pm 6.63	74.94 \pm 54.02	0.054
IL-17A	1.7 \pm 0.18	3.35 \pm 2.46	0.003
CCR4	4.80 \pm 0.76	13.6 \pm 16.48	0.161
CXCR4	4.56 \pm 9.11	2.17 \pm 3.19	0.726
CCL2(MCP 1)	117.81 \pm 34.82	234.63 \pm 219.98	0.161
CCL22(MDC)	1.00 \pm 0.11	4.22 \pm 8.10	0.101
MMP 1	5.91 \pm 1.10	15.40 \pm 14.64	0.002
MMP 2	176.37 \pm 74.38	455.58 \pm 435.57	0.026
MMP 3	13.75 \pm 3.35	61.27 \pm 89.25	0.115
MMP 9	595.06 \pm 64.59	1473.23 \pm 2203.12	0.096
MMP-13	2.80 \pm 0.39	7.69 \pm 8.72	0.105

Veriler aritmetik ortalama ve \pm standart sapma ile gösterildi
MMP; Matriks metaloproteaz

PsA'lı hastaların grup içi TNF alfa inhibitör kullanımlarına göre yapılan analizlerinde; TNF- α inhibitör kullanmayan PsA'lı hastalarda serum IL-1 β (p=0.040), IL-17A (p=0.003), MMP-1 (p=0.002) ve MMP-2 düzeyleri (p=0.026) bu tedaviyi alan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Diğer kemokin, sitokin ve MMP düzeylerinin TNF- α inhibitör alan ve almayan hastalar arasındaki karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 15. PsA'lı hastalarında DMARD ve biyolojik ilaç kullanımının MMP, kemokin ve sitokin düzeylerine etkisi

	DMARD kullanmıyor (n=14)	Mean (Min-Mak)	Sentetik DMARD kullananlar (n=15)	Mean (Min-Mak)	Biyolojik DMARD kullananlar (n=6)	Mean (Min-Mak)	p	p ¹	p ²	p ³
IL-1 beta	1533,76±1470,12	836(531-5434)	2373,39±2990,2	806(674-10164)	685,92±74,62	678(603-796)	0.073	1.000	0,561	0,051
IL-6	78,44±60,68	57(24-211)	71,67±48,93	56(31-209)	40,61±6,63	42(30-46)	0.156	1.000	0,414	0,129
IL-17A	2,87±1,64	2(1-7)	3,8±3,02	2(1-10)	1,7±0,18	1(1-2)	0.013	1.000	0,012	0,039
CCR4	11,16±12,25	6(3-42)	15,88±19,81	5(4-71)	4,8±0,76	5(3-5)	0.300	1.000	1.000	0,306
CXCR4	1,78±2,08	0.9(0.5-6)	2,53±4	0.9(0.7-16)	4,56±9,11	0.8(0.7-23)	0.626	1.000	1.000	1.000
CCL2(MCP 1)	286,01±285,28	213(60-1187)	186,67±126,89	169(53-499)	117,81±34,82	124(76-159)	0.252	1.000	0,414	0,825
CCL22(MDC)	2,84±3,75	1(0.8-13)	5,51±10,7	1(0.8-42)	1±0,11	1(0.8-1)	0.204	1.000	0,852	0,168
MMP 1	12,77±9,18	9(5-37)	17,86±18,36	8(5-55)	5,91±1,1	5(4-7)	0.008	1.000	0,015	0,012
MMP 2	399,38±321,06	241(117-1162)	508,02±526,89	236(157-1839)	176,37±74,38	190(88-276)	0.064	1.000	0,210	0,072
MMP 3	58,32±89,45	14(10-270)	64,02±92,12	21(7-279)	13,75±3,35	14(9-18)	0.226	1.000	0,966	0,186
MMP 9	1139,68±1155,39	731(488-4795)	1784,54±2872,8	666(603-11718)	595,06±64,59	587(514-685)	0.230	1.000	0,561	0,261
MMP13	6,93±8,47	2(2-31)	8,39±9,19	3(2-30)	2,8±0,39	2(2-3)	0.226	1.000	0,966	0,156

Veriler aritmetik ortalama ve ± standart sapma ile gösterildi

p= Tüm Gruplar arası, p¹= DMARD kullanmayan vs Sentetik DMARD kullananlar, p²= DMARD kullanmayan vs Biyolojik DMARD kullananlar, p³= Sentetik DMARD kullananlar vs biyolojik DMARD kullananlar

PsA'lı hastaların ilaç kullanan ve kullanmayan tüm gruplar arasında IL17A (p=0,013) ile MMP-1 (p=0,008) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. PsA'lı hastalarda sentetik DMARD kullanmayan ile biyolojik DMARD kullanan hasta grupları arasındaki karşılaştırmada, biyolojik ajan kullanan hastalarda IL-17A (p=0,012) ile MMP-1 (p=0,015) seviyelerinin sentetik DMARD kullanmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi. Sentetik DMARD kullanan hasta grubu ile biyolojik DMARD kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, biyolojik DMARD kullanan hastalarda IL-17A (p=0,039) ile MMP-1 (p=0,012) seviyelerinin sentetik DMARD kullanan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi. Diğer kemokin, sitokin ve MMP düzeylerinin sentetik DMARD ile biyolojik DMARD kullananlar ve kullanmayan hastalar arasındaki karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tartışma

Psoriatik artrit eklem destrüksiyonu ile giden, genellikle romatoid faktörün negatif olduğu, psoriasis/tırnak ile ilişkili kronik inflamatuvar bir artrittir. Son yıllarda immünoloji ve genetik bilimindeki gelişmeler artrit, psoriasis, entezis, spondilit ve immün aracılı hastalıklarda, doğal immün sistemi ve IL-23/Th17 aksisinin önemli rollerini açığa çıkarmıştır. T hücreleri, dendirik hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, NK hücreler ve mast hücreleri kapsayan immün sistem hücreleri hem PsO hem de PsA'da önemli rol oynamaktadır.

IL-17'nin, son zamanlarda psoriatik artrit (PsA) patogenezinde rol alan önemli bir anahtar sitokin olduğu gösterilmiş, hatta IL-17'yi hedef alan tedavilerin, hastalığın tedavisinde umut vadebileceği öne sürülmüştür. Matriks metalloproteinaz ve kemokinlerin PsA'da rollerine ilişkin çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber bu proteinlerin PsA ve PsO'lu hastalarda düzeylerinin beraber araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte matriks metalloproteinazların kartilaj destrüksiyonundaki rolleri romatoid artrit ve osteoartritli hastalarda ayrıntılı olarak gösterilmiş ve bu proteinlerin kemokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Biz de bu proteinlerin PsA ve PsO'lu hastalarda sitokin ve kemokinlerin düzeylerini ve matriks metalloproteinazlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

PsA'da kronik inflamasyon ve kemik yıkımla ilişkili sitokinler, kemokinler ve yıkım enzimleri konusunda veriler eksiktir. PsA'nın da kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünüldüğünde bu sayılan proteinlerin hastalığın patogenezindeki rolleri konusunda sorular akla gelmektedir. Literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu açıdan inflamasyon ve yıkım ilişkili mediatörlerin ve enzimlerin PsO'lu hastalarda rolleri, PsA açısından bir predispozisyon oluşturup oluşturmadığı, bununla birlikte psoriatik artritli hastalarda düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisi veya ilaç kullanımında seviyelerindeki değişiklikler konusunda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

MMP, konnektif doku matriksinin gelişimi ve büyümesi sürecini içeren birçok fizyolojik süreçte rol alır (228). Alenius ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada serum MMP-9 düzeyleri, PsA, RA ve kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu düzeyler PsA, PsO ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu farklılığın nedeni bizim Alenius

ve ark.ları çalışmasından farklı olarak RA hastaları yerine PsO hastalarını almamızdan veya hastaların çoğu remisyonda olmasında kaynaklanıyor olabilir (229). Alenius ve ark.ları aynı zamanda oral kortikosteroid veya DMARD kullanan hastalarda serum ve gerekse sinovyal sıvıda MMP-9 düzeylerini araştırmışlar; ancak üç grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir (229). Bizim çalışmamızda ise PsA serum MMP-9 seviyesi PsO ve kontrol grubuna göre düşüktü ve medikal tedavi alan hastaların serum MMP-9 düzeyleri düşük olmakla birlikte bu düşüklük istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.039$). Ahrens ve ark.ları yaptıkları bir başka çalışmada ise tespit edilebilir radyolojik değişiklikleri olan veya olmayan hastalarda araştırılan serum veya sinovyal sıvı MMP-9 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış ve bu düzeyler ESH ile korele görülmemiştir (230). Biz de mevcut çalışmamızda klinik ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Van Kuijk ve ark.ları PsA'lı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MMP-3 düzeylerinin araştırıldığı adalimumabla ilişkili çalışmada, kemik ve kartilaj bozulması ile birlikte inflamasyon bulguları gösteren hastalarda adalimumab tedavisine başladıktan sonra serum MMP-3 seviyesinde hızlı ve güçlü azalma tespit etmişlerdir (231). Yazarlar MMP-3 konsantrasyonunda gözlenen değişiklikleri iki nedene bağlamışlardır. Birincisi bu düzeyler etkilenen eklemlerde oluşan kartilaj bozulmasındaki değişiklikleri yansıtıyor olabilir ki CRP ve ESR'nin değerlendirilmesi sadece inflamasyondaki değişiklikleri temsil eder. İkincisi, bu konsantrasyon değişiklikleri sadece PsA'lı hastalarda görülür; nitekim PsA'lı hastalarda her zaman CRP ve ESR (şayet bu hastalar aktif değilse) yükselmez. MMP-3 seviyesinin azalması 12 haftaya kadar devam eder (232-236). Serum MMP-3 seviyesinin inflamatuvar artritli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığında bir çalışmada bu düzeylerin artritli hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (237-240). Bununla beraber, ilaç tedavisinden sonra MMP-3 seviyesindeki değişikliklerin veya temelde MMP-3 seviyesinin hasta kişilerde gelecekte radyolojik progresyonu tahmin etmede iyi prediktör olup olmadığı hala çelişkilidir. Bazı otörler MMP-3 ve radyolojik eklem hasarı arasında bir ilişki bulmuşlar (21,230,238,241-243), bazı otörler ise bu ilişkiyi gösterememişlerdir (21, 230,245). Tedaviden sonra MMP-3 seviyesinde azalma ve radyolojik progresyon

arasında korelasyon için kanıt yalnızca bir grup araştırmacı tarafından bildirilmiştir (230). Başka bir çalışmada infliksimab tedavisine başladıktan bir hafta sonra serum MMP-3 seviyesinde anlamlı azalma gözlenmiş ve bu etki 12 ay kadar devam etmiştir. Oysa plasebo tedavisi alan hastalarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (231). Benzer olarak, açık etiketli bir çalışmada 20 SpA hastasının (6 tanesi PsA) etanersept tedavisine başladıktan 12 hafta sonra serum MMP-3 seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (230, 246).

Ribbens ve ark.ları yapmış oldukları, romatolojik hastalıklarda MMP-3 serum düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise sinoviti olan hastalarda, hastalığın akut veya kronik olup olmamasından bağımsız olarak yüksek MMP-3 düzeyleri tespit edilmiştir. Öte yandan romatolojik hastalığa sahip ancak sinoviti olmayan hastalarda bu düzeylerin normal olduğunu saptamışlardır (247). Bizim çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı aktif hastalığa sahip olmadığından MMP-3 serum seviyesi düşük olarak tespit edilmiş olabilir; yine önceki çalışmalarda aktif RA'lı hastalarda serum MMP-3 ile CRP seviyeleri yüksek ve birbirleriyle korele bulunurken, aktif olmayan hastalarda (sinoviti olmayan) serum MMP-3 seviyesi ile CRP seviyeleri arasında korelasyon tespit edilememiştir (248). Hastalarımızın çoğunda hastalık aktivasyonu olmadığı için serum MMP-3 ve CRP arasında korelasyon tespit edememiş olabiliriz ki bu bulgumuz literatürle uyum göstermekteydi.

Chandran ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada TNF blokerleri kullanan PsA hastaların serum MMP-3 düzeylerinde düşüklük tespit etmişler. Bu düzeylerin, PsA hastalarında tedaviye cevabın takibinde önemli bir marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (249). Biz de çalışmamızda TNF blokerler ile tedavi edilen hastalarda kullanmayan hastalara göre serum MMP-3 düşük tespit ettik, bu da literatürle uyumlu idi.

Başka bir çalışmada ise PsA'lı hastaların 3 haftalık infliksimab monoterapisinden sonraki klinik ve laboratuvar bulguları başlangıca göre değerlendirilmiş, sonuçta hastalığın klinik semptomlarında iyileşmeyle birlikte serum E-selektin, TNF- α , MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (250, 251). Biz de çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastalarda MMP-2 ile MMP-9

sevelerinde azalma tespit ettik, özellikle bu azalma MMP-2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlıydı.

Van Kuijk ve ark.ları yaptıkları bir başka çalışmada PsA'lı hastalara 4 hafta süresince adalimumab tedavisi uygulanmış, tedavi öncesi ve tedavi sonrası MMP-3 seviyelerinin karşılaştırmasında, tedavi sonrası MMP-3 sevelerinde azalma tespit edilmiştir (252). Kruithof ve ark.ları 20 SpA (6 tanesi PsA) hastasını 12 hafta süresince etanerseptle tedavi etmişler, tedavi başlangıcından 12 hafta sonra serum MMP-3 seviyelerinde anlamlı düşüşler tespit etmişlerdir (253).

Pedersen ve ark.larının yaptıkları SpA (32 AS, 17 PsA) hastalarını içeren bir başka çalışmada da TNF- α inhibitörleri tedavisi başladıktan 2 hafta sonra hastaların hastalık aktivitelerinin, IL-6, MMP-3, VEGF ve YKL-40 düzeylerinin normal seviyeye indiği görülmüş, tedaviden 3 yıl sonra biyolojik markırların (IL-6, MMP-3, VEGF ve YKL-40) seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. IL-6 ve MMP-3 arasında yapılan korelasyon analizinde aynı araştırmacılar bu 2 parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmuşlardır (254). Biz de benzer şekilde hem tedaviden sonra IL-6 ve MMP-3 seviyelerinde azalma tespit ettik, fakat IL-6 ve MMP-3 arasında yaptığımız korelasyon analizini istatistiksel olarak anlamlı bulamadık.

Longitudinal bir kohort çalışmasında anti-TNF tedavi alan PsA hastalarında tedaviye yanıt olarak MMP-3 seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. MMP-3 seviyelerindeki düşüş ile hsCRP seviyelerindeki düşüş paraleldir (249). İmmunhistokimyasal bir çalışmada PsA hastalarından alınan hücre infiltratlarında sitokin ve MMP'lar ekspresyonu ile vaskülarite araştırılmış, bu çalışmada adalimumab tedavisi ile T hücre infiltrasyonunda ve MMP-13 ekspresyonunda belirgin azalma tespit edilmiştir. CD3+ , CD4+ T hücreleri, MRP8+ makrofajlar, MMP-3 ve MMP-13 seviyelerindeki azalma klinik cevap ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada adalimumabla tedavide sinovyal biyomarkırların cevapları tanımlanmıştır. Çalışma dizaynı ve sonuçları yeni biyolojik ajanlar için yapılacak konsept çalışmaları için bir çerçeve oluşturmaktadır (255).

İnfliksimab tedavisi sonrası PsA'da cilt ve eklem manifestasyonunun azalmasının yanında MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin azalması, klinik aktivitenin azalması ile beraberdir (256). Ekstrasellüler matriksin degrade edilmesi kırıkta harabiyeti ve eklem erozyonu oluşumunda anahtar olaydır. MMP enzimleri de ekstrasellüler

matriksi yıkan proteolitik enzim ailesinin üyesidirler (257). Kinetik çalışmalara göre diğer MMP'lerle karşılaştırıldığında MMP-2 ve MMP-9 proteinleri kollajeni yıkan en önemli proteinazlardır (258). Özellikle inflamatuvar artritlerde anjiogenezisde spesifik olarak yükselirler (259). TNF- α keratinositlerde MMP-9'un güçlü bir indükleyicisidir (260). Bundan başka PsA hastalarının sinovyal hücrelerinde de overekspresyonu mevcuttur. MMP-9 aynı zamanda nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerden IL8 indüksiyonu ile de üretilebilir. MMP-9 psoriatik ciltte IL8'in indüklediği inflamatuvar süreçte yer alan bir mediyatördür (261). PsA'da MMP-2 seviyeleri MMP-9 seviyelerine göre anti-TNF- α tedavisinden daha az oranda etkilenir (262).

Kane ve ark.ları MTX kullanan PsA hastalarının sinovyal sıvılarında MMP-3 düzeylerini araştırmışlar ve MTX kullanımının MMP-3 düzeylerini istatistiksel olarak azalttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte MTX kullanan PsA hastalarının sinovyalılarında IL-1 α , IL-1 β , IL8, IL-10, IL-15, IFN γ ve TNF- α mRNA ekspresyonunun azaldığını saptamışlardır (263).

Kemokinler ve kemokin reseptörleri birçok önemli biyolojik süreçte görev almaktadırlar. Kemokinler, lökositlerin inflamasyon ve homeostasisin sağlanması aşamalarında hücre hareketleri düzenlemektedirler. Kemokinlerin, homeostatik sirkülasyondaki lökositlerin dokulara yönelimlerinde de görev aldıkları kabul edilmektedir (264).

İnflamasyon boyunca kemokinlerin sekresyonunda dramatik bir şekilde artış gözlenmektedir. İnflamasyonda birçok dokuda (deri, beyin, eklem, meninks, akciğer, kan damarları, böbrek ve gastrointestinal sistem) kemokinlerin varlığı tespit edilmiştir. Kemokinlerin sentezini arttıran en önemli uyarıcılar IL-1, Lipopolisakarid (LPS), TNF- α , INF- γ ve IL-4'dir. İnflamasyonla seyreden hastalıklarda kemokinlerin çok önemli görevleri bulunmaktadır. İnflamasyonda, kemokinler kandan lökositlerin dokuya geçişine ve inflamasyonun bulunduğu yerde birikimine ve aktivasyonuna yol açmaktadır. Kemokinler, özellikle de eotaxin ve monosit kemoatraktan proteinler, potent eozinofil kemoatraktanları ve histamin releasing faktör türünde mediatörler olarak görev yapmakta ve alerjik inflamasyonda da önemli rolleri bulunmaktadır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan hastaların intestinal dokularında bazı kemokinlerin anlamlı artışı gözlenmektedir (264).

Makrofaj derive kemokin (MDC)/CCL22, PsA'da tam olarak sayısaldır ve muhtemelen makrofajların daha az olmasından dolayı RA'dan daha az seviyede mevcuttur (265). T hücre sitokinler de immünomodülatör tedavi alan küçük sayıda PsA hasta sinovyasında tespit edilmiştir (266). Bu immünomodülatör tedavi almayan hastalardan geçerli olan sinovyal tekniği kullanarak atroskopik olarak biyopsi muhtevasında, PsA sinovyumunda hem T hücre hem de MDC (CCL22) ekspresyonu sistemik olarak ölçen ilk çalışmadır (267-269).

Ross ve ark.ları 19 PsA'lı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada plazma CCL2 seviyesini araştırmışlar, bu düzeylerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Antonelli ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada, 68 PsA hastasının serumlarında CCL2 seviyelerini araştırmışlar ve yine bu düzeylerin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ross ve ark.ları CCL2 düzey ölçümlerinin PsA'lı hastaların belirlenmesinde sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu öne sürmüştür. Antonelli ve arkadaşlarının çalışmasında serum CCL2 düzeyleri ile cinsiyet, simetrik poliartiküler ve asimetrik oligoartiküler (mevcut veya yokluğunda) veya spondilitik tutulum arasında korelasyon bulunmamıştır; ayrıca hastalık süresi 5 yıl ve altı olan PsA hastaların serum CCL2 seviyesi kontrol grubundan hafif derecede yüksek bulunmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir (270). Bizim çalışmamızda serum CCL2 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak tespit ettik fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ve CCL2 serum düzeyleri cinsiyet, simetrik poliartiküler tutulum asimetrik oligoartiküler tutulum veya spondilitik tutulumla korele değildi ve bu durum literatürle uyumluydu.

Kemokinler, özellikle lökosit popülasyonunun aktivasyonunu kontrol ederek inflamatuvar süreç içerisinde önemli roller üstlenirler. İlave olarak, MCP-1(CCL2) ve IL-8 gibi kemokinlerin sinovyal dokunun neovaskülarizasyonunu stimüle etmesi ile inflamatuvar hücrelerin migrasyonu giderek artar. (271-273). Kemokin sentezi, TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler tarafından teşvik edilir (273). Eklem destrüksiyonunda önemli rolleri olan MMP'ler ve IL-1 diğer sitokinlerden IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyebilir (271,272). Yapılan çalışmalarda kimerik anti-TNF- α monoklonal antikoru olan infliksimabın tek başına alımının, RA

aktivitesinin klinik markırlarında düzelmenin yanında IL-8 ve MCD-1(CCL2) serum seviyelerinde de azalma yaptığı gösterilmiştir (271,272). Bizim çalışmamızda tedavide TNF blokuru alan hastaların TNF blokuru almayan hastalara göre serum CCL2 seviyesi düşük bulduk. Kemokinler RA patogenezinde önemli bir rol oynarlar. Adezyon molekülleri ile birlikte, hastalığın progresyonu ve başlamasına yol açan sinovyumun içine mononükleer hücrelerin migrasyonunu regüle ederler (271,272,274). Keratinositler, endotelial hücreler, sinovyal ve dermal fibroblastlar, düz kas hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller ile beraber, PsO veya inflame sinovitin bütün bileşenleri CCL2 (MCD-1) sentez edebilir. CCL2 üretimini stimüle eden sitokinler, PsA'lı hastaların eklemlerinde ve lezyonlu deride mevcuttur. PsO'de, aktive olan keratinositler IL-8, IL-1 β ve TNF- α üretirken makrofajlar IL-1 β üretimini indüklerler. PsA sinovyası da IL-1 β ve TNF- α içerir, PsA'lı hastaların sinovyal doku kültürlerinde de IFN- γ üretildiği tespit edilmiştir (270).

Makrofaj kaynaklı kemokinler olan (MDC)/CCL22, CC ailesinin bir üyesidir. Makrofajlar, dentritik hücreler, osteoklastlar, tarafından sentez edilebilirler. CCL22 ve CCR4'ün, akciğer ve deri dahil çeşitli organ hastalıklarında önemli bir rol oynadığı; in vivo ortamda CCL22 injeksiyonunun T hücrelerinde CCR4 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (107). Geleneksel olarak T hücrelerinin, tercihen Th2 subpopulasyonunun CCR4 ekspresyonu gösterdiği tanımlanmıştır. Son çalışmalar, regülatör T hücreleri (Treg) kadar Th17 hücrelerinden de CCR4 ekspresyonu olduğunu göstermiştir (107). T hücre sitokinleri immünomodülatör tedavi alan az sayıda PsA hastasının sinovyasında tespit edilmiştir. Bu çalışma immünomodülatör tedavi almayan hastalarda artroskopik olarak alınan PsA sinovyal biyopsi muhtevasında, hem T hücre hem de MDC (CCL22) ekspresyonunu sistemik olarak ölçen ilk çalışmadır (263).

de Jager ve ark.ları JIA'lı hastalarda TNF- α , CCL2, CCL3, CCL11, CCL22 ve CXCL9 plazma seviyesini, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı buldular (275). Flytlie ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada plazma CCL22 düzeylerini RA, osteoartrit (OA) ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yüksek gözlemlemişlerdir; oysa PsA hastalarında istatistiksel bir artış gözlemlenmemiştir. İnflame sinovyal dokularda CCL22 seviyesinde artışlar gözlemlenmiştir (107). Çalışmamızda CCL22 düzeylerini

düşük bulduk, PsA, PsO ve kontrol grubu arasında yapılan korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlıydı; ayrıca PsA ve kontrol grubu arasında yapılan korelasyonda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulduk. CCL22 regülasyonu konusunda bilgiler azdır; fakat p38 MAP kinaze yolağı ile CCL22 mRNA senteziyle ilişkili bulgular gösterilmiştir (107). TNF- α and IL-1'in her ikisi p38 aktivasyonuna yol açabilmekle beraber ve CRP ve IL-6 indüksiyonunu uyarabilir. Son çalışmalarda sitokin üretiminde posttranskripsiyon regülasyonundan dolayı özellikle RA tedavisinde p38 inhibitörlerin zayıf etkileri gösterilmiş, böylelikle CRP ve CCL22 arasında korelasyon yokluğu açıklanabilmiştir. (107, 275, 276). Biz de çalışmamızda CCL22 ve CRP arasında anlamlı korelasyon bulamadık.

RA'lı hastalarda inflamasyonlu sinovyal membranların içinde CCR4 ekprese eden hücreler ve çevresinde bu hücrelerle etkileşim gösteren kemokinlerin reseptörüne bağlı CCL22 pozitif hücreler tespit edilmiştir. İnflamasyonlu PsA sinovyumunu daha vaskülarizedir ve RA'dan daha çok makrofaj içermektedir, bununla birlikte T hücrelerin miktarı RA ile aynıdır (277). Flytlie ve ark.ları CCL22 ve CCR4 arasında etkileşimin inflame PsA sinovyumunu içinde de benzer kemotaktik etki oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir. Buradan yola çıkarak CCR4'ün eklem ve deri hastalıkları arasında bir bağlantı sağladığı sonucu çıkarılabilir. CCR4 ekspresyonu ile CRP arasında korelasyon tespit edilememesi bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir (107).

Van Kuijk ve ark.larının PsA'lı hastalar üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, adalimumab tedavisi alan hastaların sinovyal sıvılarında MMP-13 ekspresyonunun ve T hücre infiltrasyonunun belirgin oranda azaldığını tespit etmişlerdir. Adalimumab tedavisi alan PsA'lı hastaların plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada, IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı; ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. MMP-3 ve MMP-13 seviyeleri açısından değerlendirildiğinde adalimumab tedavisi alan PsA'lı hastaların plaseboyla grubuyla olan karşılaştırmalarında bu düzeylerin plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı da saptanmıştır (231). Biz de çalışmamızda PsA'lı hastaların serum IL-1 β , IL-6, MMP-3 ve MMP-13 seviyelerinde plaseboya göre belirgin azalma saptadık. TNF- α tedavisi alan hastalarda serum IL-1 β , IL-6, MMP-3 ve MMP-13 biyolojik tedavi almayanlara göre düşüktü; ayrıca TNF- α

tedavisi alan hastalarda almayanlara göre serum IL-1 β seviyesi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı saptadık.

PsA'lı hastalarda inflame sinovyum üzerine medikal tedavi protokollerinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kısa ve uzun vadeli dönemde biyolojik ajanların (adalimumab, etanersept, infliksimab) ve DMARD (sülfasalazin, MTX) tedavilerinin PsA'lı hastaların sinovyal sıvılarında çeşitli adezyon moleküllerinin, kemokinlerin, sitokinlerin, MMP'lar ve lökositlerin üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmında medikal tedavi alan PsA'lı hastaların deri ve eklemlerinde klinik iyileşmeyle birlikte sinovyumlarında da MMP'ların, adezyon moleküllerinin, proinflamatuar sitokin ekspresyonunun ve lökosit sayısının (makrofaj ve T hücreleri içeren) azaldığı ve sinovyal inflamasyonun gerilediği gösterilmiştir (255, 263, 278-282). Hücrel değişiklikler, adezyon molekülleri ve kemokinlerin ekspresyonunun azalması ve neoanjiogenezin gerilemesi hücre migrasyonundaki kısmi değişiklikleri açıklayabilir (255, 263, 280). Çalışmaların büyük bir kısmında her ne kadar medikal tedavi ile kemokin ve sitokinler gibi biyolojik markerların düzeyinde azalmalar tespit edilse de çoğu markırda bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bundan dolayı plasebo-kontrollü daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışmada biyolojik ajan kullanan PsA hastalarının tümünde MMP'ler, kemokin (CXCR4 hariç) ve sitokinlerin markırları biyolojik ajan kulanmayan hastaların serum seviyelerinden daha çok azalma tespit ettik, bu parametrelerden sitokinler (IL-1 β , IL-17A) ve MMP (MMP-1 ve MMP-2) istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Gu ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada CCR1, IL-8, İntegrin- β 1, JAK3, MRP8, MRP14, IL-1 β ve CXCR4 ekspresyonu artışının RA, SpA ve PsA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. (283). Bizim çalışmamızda CXCR4 düzeyi; PsA hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulduk, fakat biyolojik ajan kullanan hastalarda kullanmayanlara göre CXCR4 seviyesi yüksek bulduk.

IL-17A nın fonksiyonları arasında CCL2, CCL20, CXCL8 gibi kemokinlerin ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin indüklemesi, kartilaj hasarı yaratan MMP'nin artışında rol alması, kondrositlerden yeni matriks oluşumunu azaltması sayılabilir, bununla beraber RANKL eksprese ederek osteoklastogenezisin artmasına

yol açar. RA'da IL-17A ve TNF arasındaki sinerjizm sinovyal fibroblast ve kondrositleri içeren hedef hücrelerle ilişkili olarak görülmektedir. IL-17A ve TNF'in her ikisi de romatoid sinovyal fibroblast kültürlerinde vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını stimüle etmişlerdir. Th17 diferansiyasyonu IL-6'nın dışında birçok sitokin tarafından uyarılmaktadır. Bundan dolayı IL-6 varlığı PsA gelişiminde vazgeçilmez değildir. Bu durum AS ve PsA hastalarında IL-6 blokajının etkin sonuç vermemesinin önemli bir sebebi gibi gözükmektedir. İnsanlarda Th17 farklılaşmasını uyaran IL-6 dışında IL-23, IL-1 β , TGF- β 1 gibi sitokinler bulunmaktadır (61,71,80,82).

Çalışmamızın kısıtlılığı, uzun süreli takip çalışması olmamasından dolayı, sitokin ve kemokin parametrelerinin tedavi öncesi seviyeleri hakkında bilgi sahibi olamamamızdır. Bu durum yorumlarımızın kısıtlı olmasına yol açmaktadır.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda kemokinler (CCL22) ve MMP (MMP-9) parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılmasını istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk; bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve hastalık progresyonunun takibinde yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Bunun için plasebo kontrollü ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Gladman DD. Psoriatic Arthritis. In: Textbook of Rheumatology. Kelley WN, Ruddy, Harris ED, Sledge CB(eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1997 p:999-1005.
2. Breathnach SM: Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. In Rheumatology. Eds: Klippel JH, dieppe PA (eds) Mosby, London, 2nd edition 1998: 6.22.4.
3. Köse MM, Karkucak M, Capkın E, ve ark.ları. Psoriasis Hastalarında Psöriyatik Artrit' in Sıklığı ve Klinik Özellikleri. Selçuk Tıp Derg 2014; 30(2): 46-49.
4. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2:ii14-7.
5. Gladman DD, Natural history of psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8 (2): 379-94.
6. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 2003;4(7):441-7.
7. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. Eur J Dermatol 2005;15 (4): 279-83.
8. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of “soluble” receptor activator of nuclear factors-B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). Rheumatology (Oxford) 2006;45(10):1197–200.
9. Kayıkçı Ö. Psoriatic artritte T hepler-17 sitokin profili ve klinik bulgularla ilişkisi. Uzmanlık tezi. Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD. Romatoloji BD. Edirne 2010.
10. Sing TP, Lee CH, Farber JM. Chemokine receptors in psoriasis: Review. Expert Opin Ther. Targets 2013; 17(12):1405-1422.
11. Lynde CW, Yves P, Ronald V, Bourcier M, Khall S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis: Review. J Am Acad Dermatol. 2014; 71(1): 141-150.

12. Mezentsev A, Nikolaev A, Bruskin S. Matrix metalloproteinases and their role in psoriasis: Review. *Gene* 2014;540 (1): 1–10.
13. Tüzün F. Psoriatik artrit. Arasil T(çeviri editörü). Kelley Romatoloji. 7. Baskı, Ankara Güneş Kitapevi Ltd. Ştd, 2006 s. 1155-1165.
14. Bodur H. Psoriatik Artrit Tedavisi. *Türk Fiz Tıp ve Rehabil Dergisi* 2008; 1: 31-3.
15. Erdem R. Psoriatik artrit'in klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15(1); 31-38.
16. Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956; 15 (4): 348-56
17. Gladman DD. Criteria for psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9 (2): 319-29.
18. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(2):245-61.
19. Dönmez S. Psoriatik artrit'li eklem tutulum tipleri ve klinik özellikleri. Uzmanlık tezi. Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD. Romatoloji BD. Edirne, 2012.
20. Köseoğlu HK, Yücel EA. Psoriatik artrit. *T Klin İmmünol Romatol* 2004;4(1):44-53
21. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32(3):181-201.
22. Taurog JD. Spondiloartritler (çeviri: M. Çınar, A. Dinç). Soy M (Editör). Harrison Romatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s.139-57.
23. Eastmond CJ. Genetics and HLA antigens. *Ballieres Clin Rheumatol* 1994;8 (2): 263-76.
24. Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA C-locus alleles in psoriatic arthris (PsA). *Human Immunol* 1999; 60 (3): 259-261.
25. Veale D, Fitzgerald O. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum* 2002;15(4):523-35.
26. Richlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25(8): 1544-52.

27. Panayi GS. Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8 (2):419-27.
28. Sivamani RK, Correa G, Ono Y, Bowen MP, Raychaudhuri SP, Maverakis E. Biological therapy of psoriasis. *Indian J Dermatol* 2010;55(2):161-70.
29. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982;25(6):677-84.
30. Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997;137(6):851-5.
31. Gladman DD. Toward unravelling the mystery of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (7):881-4.
32. Veale DJ, Barnes L, Rogers S, FitzGerald O. Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53 (7): 450-4.
33. Grilington FM, Skinner MA, Birchall NM, Tan PL. Gamma delta +T cells from patients with psoriatic and rheumatoid arthritis respond to streptococcal antigen. *J Rheumatol* 1993; 20 (6): 982-7.
34. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H: CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
35. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Seleznick M. There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18 (1): 257-66.
36. Scarpa R, Puente A, Girolamo C, Valle G, Lubrano E, Oriente P. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(1):78-9.
37. Kabasakal Y. Spondylartritler. Gümüşdiş G. (Editör). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası;1999. s.441-67.
38. Bruce IN, Silman AJ. The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):363-6.

39. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and Psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2): 127-133.
40. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:821–52.
41. Doisne J-M, Becourt C, Amniai L, Duarte N, Le Luduec J-B, Eberl G, et al. Skin and peripheral lymph node invariant NKT cells are mainly retinoic acid receptor-related orphan receptor (γ)^{t+} and respond preferentially under inflammatory conditions. *J Immunol*. 2009;183(3):2142–9.
42. Martin B, Hirota K, Cua DJ, Stockinger B, Veldhoen M. Interleukin-17-producing gammadelta T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals. *Immunity* 2009;31(2):321–30.
43. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):95-100.
44. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007;8 (9):950-7.
45. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiochia G, Hosmalin A, et al. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity* 2013;38 (2):336-48.
46. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010;129 (3):311-21.
47. Fischer-Stabauer M, Boehner A, Eyerich S et al. Differential in situ expression of IL-17 in skin diseases. *Eur J Dermatol* 2012; 22 (6):781–4.
48. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011; 187 (1):490–500.
49. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE et al. Induction of IL-17⁺ T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; 181(7):4733–41.

50. Johansen C, Usher P, Kjellerup R, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009; 160 (2):319–24.
51. Johansen C, Funding AT, Otkjaer K, Kragballe K, Jensen UB, Madsen M, et al. Protein expression of TNF-alpha in psoriatic skin is regulated at a posttranscriptional level by MAPK-activated protein kinase 2. *J Immunol* 2006;176 (3):1431-8.
52. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011;131 (3): 677-87.
53. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Kreuger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (5):1207–11.
54. Zaba LC, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Nograles K, Guttman-Yassky E, Cardinale I, Lowes MA, Kreuger JG. Effective treatment of Psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not “immediate-response” TNF genes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (5):1022–10.
55. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159 (5):1092–1102.
56. Homey B, Dieu-Nosjen MC, Wiesenborn A et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 α /CCL-20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol* 2000; 164 (15):6621–32.
57. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009;129 (9):2175-83.
58. Melton AC, Melrose J, Alajoki L, et al. Regulation of IL-17A production is distinct from IL-17F in a primary human cell co-culture model of T cell-mediated B cell activation. *PLoS One*. 2013;8(3):e58966.

59. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203 (10):2271–9.
60. Hueber W, Patel DD, Dryja T et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin- 17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010; 2 (52):52ra72.
61. Spuls PI, Hooft L. Brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor antibodies for psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012 Oct;167(4):710-3.
62. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem* 2012; 359 (1-2):419–29.
63. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Canete JD, Baeten D. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (1):99–109.
64. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):515-9.
65. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014;63(4):567-77.
66. Wallis DEJ, Waldron NM, Korendowych E. Ustekinumab for resistant psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(2):207.
67. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Investig Dermatol* 2002;119(5):1096–102.

68. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204 (13): 3183–94.
69. Wallis DEJ, Waldron NM, Korendowych E. Ustekinumab for resistant psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(2):207
70. Ionescu MA, Lipozencić J. Could anti IL12/23 therapy replace anti-TNF biologics?. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17(3):166-9.
71. Hwang SY, Kim JY, Kim KW, Park MK, Moon Y, Kim WU, Kim HY. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther* 2004; 6 (2):R120–8.
72. Shahrara S, Pickens SR, Mandelin AM II, Karpus WJ, Huang Q, Kolls JK, Pope RM. IL-17-mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/ monocyte chemoattractant protein-1 induction. *J Immunol* 2010; 184 (4):4479–87.
73. Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2000;12 (7):1092–9.
74. Koenders MI, Joosten LAB, van den Berg WB. Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)-17 and its relation to tumor necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl. 3):iii29–33.
75. Sato K, Suematsu A, Okamoto K et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203 (12):2673–82.
76. Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, Laface D, Blumenschein W, Iwakura IE, McClanahan T, Bowman EP. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (1):R29.

77. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, Miossec P. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (5):963–70.
78. Van Bezooijen RL, van der Wee-Pals L, Papapoulos SE, Löwik CW. Interleukin 17 synergizes with tumor necrosis factor α to induce cartilage destruction in vitro. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (10):870–6.
79. Goldberg M, Nadiv O, Luknar-Gabor N, Agar G, Beer Y, Katz Y. Synergism between tumor necrosis factor α and interleukin-17 to induce IL-23 p19 expression in fibroblast-like synoviocytes. *Mol Immunol* 2009; 46 (8-9):1854–9.
80. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, Jayaraj DM, Filer A, Kirkham BW, Taams LS. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLoS One* 2010; 5 (9): pii: e12516.
81. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebocontrolled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013; 168 (2):412–21.
82. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, Murata M, Shimizu M. Role of increased production of monocytes TNF- α , IL-1 β and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *Journal of Dermatological Science* 1997; 14(2): 145–153.
83. Costello P, Bresnihan B, O’Farrelly C, Fitzgerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1999; 26 (5) :1117–1124.
84. Rielly DD, Rahman P. Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2011; 7 (12): 718–732.
85. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *Journal of Experimental Medicine* 1998; 187 (4): 461–468.
86. Kagari T, Doi H, Shimozato T. The importance of IL-1 β and TNF- α , and the noninvolvement of IL-6, in the development of monoclonal antibody-induced arthritis. *Journal of Immunology* 2002;169 (3):1459–1466.

87. Nakajima A, Matsuki T, Komine M, et al. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Il1rn*^{-/-} mice. *Journal of Immunology* 2010; 185 (3): 1887–1893.
88. Apakan Aksu S, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001;31:332-342.
89. Reel B. Matriks metalloproteinaz enzimleri ve ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26: 527-537.
90. Gordon JL, Drummond AH, Galloway WA. Metalloproteinase inhibitors as therapeutics. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1993; 11 (suppl 8): S91-94.
91. Evans CH. The role of proteinases in cartilage destruction. *Agents Actions Suppl* 1991; 32: 135-52.
92. Ennis BW, Matrisian LM. Matrix degrading metalloproteinases. *Journal of Neurooncol* 1994;18 (2): 105-9.
93. Nagase M, Fields GB. Human matrix metalloproteinase specificity studies using collagen sequence-based synthetic peptides. *Biopolymers* 1996;40 (4): 399-416.
94. Evans JD, Ghanch P, Kawesha A, Neoptolemos JR. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58 (6): 520-8.
95. Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, et al. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Experimental Rheumatol* 2004; 22 (3): 335-338.
96. Nagase H, Woessner JF Jr Matriks metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274 (31): 21491-4.
97. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366 (13): 1190-9.
98. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366 (13): 1181-9.
99. McCully ML, Moser B. The human cutaneous chemokine system. *Front Immunol* 2011; 2:33.

- 100.Reiss Y, Proudfoot AE, Power CA, et al. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin. *J Exp Med* 2001;194 (10): 1541-7.
- 101.Tubo NJ, McLachlan JB, Campbell JJ. Chemokine receptor requirements for epidermal T-cell trafficking. *Am J Pathol* 2011; 178 (6): 2496-503.
- 102.Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 1999;400 (6746): 776-80.
- 103.Uchida T, Suto H, Ra C, et al. Preferential expression of T(h)2-type chemokine and its receptor in atopic dermatitis. *Int Immunol* 2002;14 (12): 1431-8.
- 104.Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, et al. Expression of the T-helper 2-specific chemokine receptor CCR4 on CCR10 positive lymphocytes in atopic dermatitis skin but not in psoriasis skin. *Br J Dermatol* 2003; 149 (3): 457-63.
- 105.Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009; 119 (12): 3573-85.
- 106.Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th 22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (5): 1373-83.
- 107.Flytlie HA, Hvid M, Lindgreen E, et al. Expression of MDC/CCL22 and its receptor CCR4 in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Cytokine* 2010; 49 (1): 24-9.
- 108.Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2010 May-Jun;28(3):304-10
- 109.Şahin N, Nas K. Psoriatic artritite tanı ve klinik takip. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation* 2014; 7(3):44-50.
- 110.Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, Maclver H et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (10): 3150-5.
- 111.Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii3-8.

112.Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (10): 1218-27.

113.McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (6): 1080-6.

114.Fournie B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66 (10): 446-56.

115.Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (8): 1560-3.

116.Nas K, Karkucak M, Durmuş B, Ulu MA, Karatay S, Capkin E et al. The performance of psoriatic arthritis classification criteria in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2013; 1-5.

117.Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 .p.1165-76.

118.Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris E, Budd R, Freistein G (Eds.). *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p.1156-64

119.Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii4-7.

120.Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic arthritis outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (9): 834-9.

121.Gladman DD, Shuuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-- an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62 (238): 127-141;

122.Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (2): 133-8.

123. Hanly J, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: A long term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47 (5): 386.
124. Haddad A, Thavaneswaran A, Toloza S, Chandran V, Gladman DD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1367-73
125. Helliwell P, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, Psoriasis and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57 (3): 135-40.
126. Helliwell P, Hetthen J, Sokoll K, Green M, Marchesoni A, Lubrano E, et al. Joint symmetry in early and late rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (4): 865-71.
127. Jones SM, Armas J, Cohen M, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (9): 834-9.
128. Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatol* 1999; 38 (4): 332-7.
129. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999;26(8):1752-6.
130. Sandre MK, Rohekar S. Psoriatic arthritis and nail changes: exploring the relationship. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):162-9.
131. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheumatol Scand* 1969;15(4):316-26.
132. Sandre MK, Rohekar S, Guenther L. Psoriatic Nail Changes Are Associated With Clinical Outcomes in Psoriatic Arthritis. *J Cutan Med Surg*. 2015 Mar 5. pii: 1203475415573663. [Epub ahead of print]
133. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352 (9134): 1137-40.

134.Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1524-8.

135.Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (3): 291-6.

136.Goupille P, Laulan J, Vedere V, Kaplan G, Valat JP. Psoriatic onychopariostitis. Reported of three cases. *Scand J Rheumatol* 1995; 24 (1): 53-4.

137.Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *J Rheumatol* 1999 Aug;26(8):1831-4.

138.Mulherin DM, FitzGerald O, Bresnihan B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(5):350-6.

139.Laurent MR, Panayi GS, Sheperd P. Circulating immune complexes, serum immunoglobulins and acute phase protein in Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40 (1): 66-9.

140.Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): clinical immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991; 30 (4): 245-50.

141.Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000; 6 (1): 6-9.

142.Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatol (Oxford)* 1999; 38 (4): 332-7.

143.Van Romunde LK, Cats A, Hermas J, Valkenburg HA, de Vries E. Psoriasis and arthritis. III: A cross-sectional comparative study of patients with psoriatic arthritis and seronegative and seropositive polyarthritis: radiological and HLA aspects. *Rheumatol Int* 1984; 4 (2): 67-73.

144.Sudoł-Szopinska I, Urbanik A.Diagnostic imaging of sacroiliac joints and the spine in the course of spondyloarthropathies. *Pol J Radiol.* 2013 Apr;78(2):43-9.

145. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in Psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Derm Venereol* 1998; 78 (6): 463-5.
146. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk K, Cook RJ. HLA antigens and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25 (4):730–3.
147. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: Results from a single center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41 (6):1103–10.
148. Wong K, Gladman DD, Husted J et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (10): 1868-1872.
149. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O' Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27 (5): 1247-50.
150. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 6 (Suppl 2): ii49-54.
151. Taylor WJ. Assessment of outcome in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16 (4):350-356.
152. Rahman P, Gladman DD, Cook Rj, et al Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37 (7): 760-5.
153. Wassenberg S, Fischer-Kahle V, Herborn G, et al. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2001; 60 (3): 156-166.
154. Husted J, Gladman DD, Cook RJ, Farewell VT. Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 (11): 21-46.
155. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001;45 (2): 151-158.
156. Sokoll KB, Helliwel PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28 (8): 1842-1846.
157. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of Psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System

Physician's Global Assessment. *British Journal of Dermatology* 2006;155 (4):707–13.

158.Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 51(1):14-9.

159.Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (1):1-19.

160.Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Haris ED, Budd RC, Firesten GS, Genoves MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge BC editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2005. p. 1155-64.

161.Van Der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2): ii61-64.

162.Uğur M, Bavli Eren Y. psoriatic artrit: klinik özellikleri. *Romatoloji; Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). 4. Baskı, Veri Medikal yayıncılık, Ankara, 2011, s.1165-1175.*

163.Bodur H. Psoriatik artrit. Ataman Ş, Yalçın P (Eds), *Romatoloji*, 1. Baskı, MN Medical & Nobel Ltd. Şti, Ankara, 2012, s.607-615.

164.McLaughlin M, Ostör A. Early treatment of psoriatic arthritis improves prognosis. *Practitioner* 2014 Dec;258(1777):21-4, 3.

165..Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22(4):675-9.

166.Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(4):344-9.

167.Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1103-10.

168.Şanal Top C, Duruöz MT. Psoriatik artrit tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine rehabilitation* 2014; 3: 51-58.

169.Nash P. Psoriatik artrit için geleneksel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç tedavileri. Özgoçmen S, Duruöz MT (Eds), *Psoriatik ve reaktif artritler*. 1. Baskı. Ankara, Rotatıp Kitapevi, 2013, s.97-102.

170. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of Psoriasis and psoriatic arthritis: An interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (3 Suppl 2): S85-91.
171. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii74-7.
172. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New biological treatments for psoriatic arthritis. *Isr Med Assoc J* 2014; 16 (10): 643-645.
173. Richlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (9):1387-94.
174. Gossec L, Smolen JS, Ganjoux-Viala C, et al. European league against rheumatism. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71 (1):4-12.
175. Mease PJ. Psoriatic arthritis treatment update. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2011;69(3):243-9.
176. Jani M, Barton A, Ho P. Pharmacogenetics of treatment response in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jul;17(7):518.
177. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 ;24 (Suppl 2):31-5.
178. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1356-63.
179. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):43-7.
180. Clegg DO, Reda Dj, Mejas E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12): 2013-20.
181. Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriatic arthritis. A prospective multi-centre study. *Br J Dermatol* 1996; 135(5): 752-7.

182. Mesae PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014; 74 (4): 423-441.

183. Gupta AK, Grober JS, Hamilton T A, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22(5):894-8.

184. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 22(5): 618-27.

185. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman DD, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and Psoriasis: a leflunomide, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6): 618-27.

186. Nash P, Thaci D, Behrens F, et al. Leflunomide improves Psoriasis in psoriatic arthritis : an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006; 212(3): 238-49.

187. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(3): 319-26.

188. Menter A, Korman NJ, Elments CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(3):1586-96.

189. Gur A, Koçyiğit BF. Anti-TNF'ler Etanersept. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical medicine Rehabilitation* 2014; 7(4): 67-73.

190. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham, Tutuncu Z, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52(4) : 1227-36.

191. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. IMPACT 2 Trial investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1150-7.

192. Kılıç G, Özgöçmen S. Ankilozan spondilitte medical tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation* 2014; 7(4); 35-43.

193. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1126-36.

194. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1216-23.

195. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007;56 (12):4005-14

196. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):95-100.

197. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1051-7.

198. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337(3):147-7.

199. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762-84

200. Mease PJ, Kivits AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264-72

201. Tekeoğlu İ, Sağ MS. Anti-TNF'ler: adalimumab. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation 2014; 7(4):74-80.
202. Mease PJ, Gladman DD, Ritchin CT, et al. Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(10): 3274-89.
203. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. M02-570 Study Group Safety and Efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol 2007; 34(5): 1040-50.
204. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. Arthritis Rheum 2007; 56(2): 476-88.
205. Durmuş B. Anti-TNF'ler: Golimumab ve sertolizumab pegol. Türkiye Klinikleri Journal of Physical medicine Rehabilitation 2014; 7(4):81-87.
206. Mazumder S, Greenwald D. Golimumab. MAbs 2009; 1(5): 422-31.
207. Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF-alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evid 2010; 15(4): 159-70.
208. Fleischmann R. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. Expert Opin Biol Ther 2010; 10(7): 1131-43.
209. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study: Arthritis Rheum 2009; 60 (4):976-86.
210. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). J Rheumatol Suppl 2012; 89: 90-93.
211. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. MAbs 2010; 2(2): 137-47.
212. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3

doubling-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 48-55.

213. Alison M. Gizinski AM, Fox DA Emerging therapeutic targets: IL-15, IL-17, IL-18, and IL-23. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Eds. *Rheumatology* 5th ed. Elsevier Ltd, Philadelphia 2011, p.571-6

214. van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümig PP, Driessen RJ et al. 'Happy' Drug Survival of Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab in Psoriasis in Daily Practice Care - Results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2015; 17(5): 1189-96.

215. Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014; 23(7): 173–179

216. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Rybak-d'Obyrn J, Wygonowska E. Influence of ustekinumab on body weight of patients with psoriasis: an initial report. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 Feb;31(1):29-31

217. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1020-6.

218. Mease P. Is there a role for rituximab in the treatment of spondyloarthritis and psoriatic arthritis?. *J Rheumatol* 2012; 39 (2): 2235-7.

219. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367 (6): 508-19.

220. Fleischmann R, kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 495-507.

221. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013; 168(2): 412-21.

222. McInnes IB, Sieper J, Braum J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate –

to-severe psoriatic arthritis: a 24 week, randomized, double-blind placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2): 349-56.

223.Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 12;370(24):2295-306.

224.de Vlam K, Lories RJ, Janssen S. Sustained improvement in clinical measures of psoriatic arthritis in etanercept: 3-year results in an inception cohort (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2008; 67(suppl II):525

225.Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:48.

226.Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150.

227.Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373:633.

228.Myers A, Lakey R, Cawston TE, et al. serum MMP-1 and TIMP-1 levels are increased in patients with psoriatic arthritis and their siblings. *Rheumatology* 2004; 43: 272-276.

229.Alenius M, Jonsson S, Wallberg Jonsson S, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(6): 760.

230.Ahrens D, Koch AE, Pope RM, et al. Expression of matrix metalloproteinases 9 (92-kd gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (9): 1576-87.

231.Van Kuijk AWR, Gerlag DM, Vos K, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (8): 1303-1309.

232.Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, Versendaal J, Breedveld FC, Tak PP. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38 (11):1074–80.

233.Baeten D, Steenbakkers PG, Rijnders AM, et al. Detection of major histocompatibility complex/human cartilage gp-39 complexes in rheumatoid arthritis synovitis as a specific and independent histologic marker. *Arthritis Rheum* 2004;50 (2): 444–51.

234.Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum* 2000;43 (12):2619–33.

235.van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (12):1551–7.

236.Tak PP. Lessons learnt from the synovial tissue response to anti-rheumatic treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39 (8):817–20.

237.Boyle DL, Rosengren S, Bugbee W, Kavanaugh A, Firestein GS. Quantitative biomarker analysis of synovial gene expression by real-time PCR. *Arthritis Res Ther* 2003;5 (6):R352–60.

238.Tak PP, van der Lubbe PA, Cauli A, Daha MR, Smeets TJ, Kluin PM, et al. Reduction of synovial inflammation after anti-CD4 monoclonal antibody treatment in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (10):1457–65.

239.Smeets TJ, Kraan MC, Galjaard S, Youssef PP, Smith MD, Tak PP. Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage-pannus junction in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (6):561–5.

240.Smeets TJ, Barg EC, Kraan MC, Smith MD, Breedveld FC, Tak PP. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 (7):635–8.

241.Kraan MC, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Breedveld FC, Tak PP. Measurement of cytokine and adhesion molecule expression in synovial tissue by digital image analysis. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (3):296–8.

242.Haringman JJ, Vinkenoog M, Gerlag DM, Smeets TJ, Zwinderman AH, Tak PP. Reliability of computerized image analysis for the evaluation of serial synovial biopsies in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7 (4):R862–7.

243.Conover WJ, Iman RL. Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics* 1982;38:715–24.

244.Fitzgerald O, Chandran V. Update on biomarkers in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* 2012 Feb;39(2):427-30.

245.van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39 (1):34–40.

246.McInnes IB, Illei GG, Danning CL, Yarboro CH, Crane M, Kuroiwa T, et al. IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol* 2001;167:4075–82.

247.Ribbens C, Parros MM Franchiment N, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic disease: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum dis* 2009; 61: 161-166.

248.Taylor DJ, Cheung NT, Dawes PT, et al. Increased serum proMMP-3 in inflamastory arthritides: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53 (11): 768-72.

249.Chandran V, Shen H, Remy A, et al. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2013; 40 (6):866-871.

250.Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al. Decreased levels of metalloproteinase-9 and angiogenic factors in skin lesions of patients with psoriatic

arthritis after therapy with anti-TNF- α . *Journal of Autoimmune Diseases* 2006 Oct 5; 3:5.

251.Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, et al. Cytokine profiles during inflixmab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2005; 153 (3): 531-536.

252.van Kuijk AWR, DeGroot J, Koeman RC, et al. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. *PLoS One* 2010 Sep 3;5(9): pii e12556.

253.Kruithof E, De Rycke L, Roth J, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52(12): 3898-909.

254.Pedersen SJ, Hetland ML, Sørensen IJ, et al. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNF α inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2010 Nov;29(11):1301-9.

255.van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, et al.: A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1303–1309.

256.Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, et al. Cytokine profiles during inflixamb monotherapy in psoriatic arthritis. *Br. J. Dermatol* 2005;153: 531– 536.

257.Parks WC, Wilson YC, Lopez-Boado LS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Immunol. Rev* 2004; 4: 617–629.

258.Mackay AR, Hartzle RJL, Pelina MD, Thorgeirsson UP. Studies on the ability of 65-kDa and 92-kDa tumor cell gelatinases to degrade type IV collagen. *J Biol Chem* 1990; 265 (35): 21929-21934.

259.Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P, Veale D. Matrix metalloproteinase-9, apoptosis and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (9): 2024–2028.

260.Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et al. 2004. Distinct contribution of IL-6, TNF- α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin. Invest* 2004; 114 (4): 582–588.

261. Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JN, et al. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol.* 1991 138: 129–140.

262. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, Bordignon V, Mussi A, Ardigo M, et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann NY Acad Sci* 2007 Sep; 1110: 578-89.

263. Kane D, Gogarty M, O'leary J, et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct;50(10):3286-95.

264. Çağlar M, Kansu E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. *ANKEM* 2004; 18: 164-168.

265. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43 (6):1244–56.

266. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cauppuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25 (8):1544–52.

267. Youssef PP, Kraan M, Breedveld F, Bresnihan B, Cassidy N, Cunnane G, et al. Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthritis Rheum* 1998;41:663–9.

268. Bresnihan B, Cunnane G, Youssef P, Yanni G, FitzGerald O, Mulherin D. Microscopic measurement of synovial membrane inflammation in rheumatoid arthritis: proposals for the evaluation of tissue samples by quantitative analysis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:636–42.

269. Kirkham B, Portek I, Lee CS, Stavros B, Lenarczyk A, Lassere M, et al. Intraarticular variability of synovial membrane histology, immunohistology, and cytokine mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:777–84.

270. Ross EL, D'Cruz D, Morrow WJ. Localized monocyte chemotactic protein-1 production correlates with T cell infiltration of synovium in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Oct;27(10):2432-43.
271. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Regulation of serum chemokines following infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):529-33.
272. Vergunst CE, van De Sande MG, Lebre MC, Tak PP. The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 415-25.
273. Haringman JJ, Ludikhuizen J, Tak PP. Chemokines in joint disease: the key to inflammation?. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1186-94.
274. Pulsatelli L, Dolzani P, Piacentini A, et al. Chemokine production by human chondrocytes. *J Rheumatol* 1999; 26: 1992-2001.
275. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):589-98.
276. Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, et al. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (2): 335-44.
277. Saklatvala J. The p38 MAP kinase pathway as a therapeutic target in inflammatory disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(4): 372-7.
278. Kruihof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(3): R569-80.
279. Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, Goedkoop AY, Smeets TJ, de Rie MA, et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:277-84.

280. Kruithof E, De RL, Vandooren B, De KF, Fitzgerald O, McInnes I, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1795–804.

281. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, Picavet DI, de Rie MA, Bos JD, et al. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:769-73.

282. Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DI, de Rie MA, Teunissen MB, Bos JD, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R326–34.

283. Gu J, Märker-Hermann E, Baeten D, Tsai WC, Gladman D, Xiong MA et al. 588-gene microarray analysis of the peripheral blood mononuclear cells of spondyloarthropathy patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jul;41(7): 759-66.



Özgeçmiş

Prof. Dr. Kemal NAS

01.02.1964 Kızıltepe’de doğdum.

Üniversite: 1984-1990 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum.

Uzman:1993-1996 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D’da uzmanlık eğitimi tamamladım 1996-1998 yılları arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında Uzman olarak çalıştım.

Yard. Doç. Dr.:1998-2004 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.

Doç. Dr.: 2004 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.

Prof. Dr. : 2010-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D’de çalıştım.

Algoloji Yandal: 2011 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.

Prof. Dr.: 2014 yılından beri Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D çalışıyorum.

İmmünoloji Doktora: 2011 yılından beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıklar AD’da İmmünoloji doktorasına devam ediyorum.

Almanya’nın Erlangen Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Dahiliye Romatoloji ve İmmunoloji kliniği ve laboratuvarında 3 ay çalıştım.

Uluslararası 100’den fazla yayınım mevcut, bu yayınların çoğu romatoloji ve İmmünoloji ile ilgilidir. Ulusal dergilerde yayınlanmış yaklaşık 80 makalem var. Ulusal ve uluslararası birçok ödül aldım. İlgi alanım, romatizmal hastalıklarda spondiloartropatiler ve özel olarak “psoriatik artrit” üzerinde çalışıyorum. Ulusal ve uluslararası birçok dergide hakemlik ve editorial bordunda görev yapıyorum.

Web of Science göre makalelerime 1250 atıf ve h-index 19 olarak görülmektedir.