

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ
ÜNİVERSİTESİ

PSÖRİATİK ARTRİT HASTALARINDA SERUM PERİOSTİN
DÜZEYİ VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Burak DEMİREL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emine Figen TARHAN

İZMİR-2016

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ
ÜNİVERSİTESİ

PSÖRİATİK ARTRİT HASTALARINDA SERUM PERİOSTİN
DÜZEYİ VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Burak DEMİREL

İZMİR-2016

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve asistanlığım süresinde bana desteğini, samimiyetini, sabrını esirgemeyen, bir hoca olduğu kadar zor zamanımızda bir abla gibi içten danışabileceğimi hissettiren Doç. Dr. Emine Figen TARHAN'a

Tezimin biokimya çalışmalarında desteğini hiç esirgemeyen hocamız Prof. Dr. Didem Kozacı'ya,

Eğitim süresi içerisinde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, kendileriyle çalışma şansını yakaladığım için kendimi bahtiyar saydığım, bölümümüzün değerli hocalarım Prof. Dr. Belkıs Ünsal, Doç. Dr. Yüksel Küçükzeybek, Doç. Dr. Ahmet Alacacıoğlu, Doç. Dr. Fatih Aslan, Doç. Dr. Cem Çekiç, Doç. Dr. Barış Önder Pamuk, Doç. Dr. Dilek Ersil Soysal, Yrd. Doç. Dr. Zeki Soypaçacı ve Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar'a

Berber çalıştığım, aslında her birinin ismini bu sayfada zikretmek istediğim, zor mesaiyeri, nöbetleri paylaştığımız hemşire, ve destek personeli tüm arkadaşlarıma,

Uzun nöbetlerde, yeri geldiğinde grevde, yeri geldiğinde görevde, birbirimizden başka dayanak bulamadığımız anlarda sabrını, sevgisini, lokmasını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma hepsine,

Meslek hayatımın çeşitli dönemlerinde karşılaştığım ve mesleğimde mevcut konumuma gelmemde değerli katkıları olduğunu düşündüğüm rol modellerim Prof. Dr. Gönül OĞUR, Doç. Dr. Erhan TATAR, Uzm. Dr. Özgür ECEMİŞ, Uzm. Dr. Ayşe Ayzıt ATABEK ve Uzm. Dr. Sabri DERELİ ve amcam Enver DEMİREL'e

Umutsuzluğa ve kaygıya kapıldığımız her anda sırtımızı yasladığımız, bilgi ışığıyla bize destek olduğu gibi insanlığı ile de katkılarını esirgemeyen, kişiye duyulan saygının, kişiye hissedilen sevgi ile korele olduğunun kanıtı, saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Servet AKAR'a

Doğumumdan itibaren eğitimimin her aşamasında değerli bilgilerimi

benimle paylaşmış olan saygıdeğer hocalarıma, komşularıma, akrabalarım, arkadaşlarıma

Cenneti görmem için ayaklarının altına bakmama gerek bırakmayacan, varlığı cennet; şefkat ve sevgisini kilometrelerce uzaklarda bile hissettiren annem Emine Demirel'e

Söylediği her bir kelimenin anlamını her geçen gün daha fazla hissettiğim ancak aramızdan erken ayrılan, en büyük rol modelim, babam İlhan Demirel'e

Aynı karnı paylaşıp aynı duyguları hissettiğim, bedenlerimiz ayrıyken bile olsa kalplerin bir attığını bildiğim kardeşlerim Selami Buğra ve Tuğra Demirel'e

Hayatımızı birleştirip, beraber her geçen günü daha anlamlı hale getiren, ondan bir adım uzakta iken kalp yetmezliğinde hissettiğim, ne duran ne de unutan ruhumla sevdiğim, iyi dost, iyi hekim arkadaşım, eşim Dr. Yasemin Ceren Demirel'e

Varlığı ile hayatımıza renklerin en güzellerini katan, bir eser ortaya koymanın ve onu korumanın değerini hissettiren; bu güzel duyguları bana karşı hissedilen insanlara saygımın daha da artmasına neden olan, oğlum İlhan Mete Demirel'e

Görerek sevdiğimiz kadar görmeden de sevebileceğimizi öğreten, bize miras bıraktıkları "Vatanını en çok seven, görevini en iyi yapandır" "Tek bir şeye ihtiyacımız vardır o da çalışkan olmak" "Zorlaştırmayın, kolaylaştırın" gibi değerli; topluluğu, bireyselliğin önünde tutan ve cesaretlendiren cümleleri ve eserleri için Mustafa Kemal Atatürk ve Hz. Muhammed'e

Ve adını yazmakla bitiremeyeceğim tüm sevdiğime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Burak DEMİREL İZMİR-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	- 1 -
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİAZİS	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.3. ETİYOLOJİ VE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER	3
2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	5
2.1.6. TANI	7
2.2. PSÖRİATİK ARTRİT	8
2.2.1 TARIHÇE	8
2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ	9
2.2.3. PATOGENEZ	9
2.2.3.1. GENETİK FAKTÖRLER	9
2.2.3.2. İMMÜNOLojİK MEKANİZMALAR	10
2.2.3.3. ANORMAL KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASI VE RANKL YOLAĞI	11
2.2.3.4. BMP	13
2.2.4.1. ARTRİT GÖRÜNÜMLERİ	16
2.2.4.2. TIRNAK LEZYONLARI	19
2.2.4.3. PITTING ÖDEM	19
2.2.4.4. GÖZ TUTULUM	20
2.2.5. RADYOLOJİK GÖRÜNÜMLER	20
2.2.7. AYIRICI TANI	23
2.2.8. SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ	25
2.2.9. TEDAVİ	27
2.2.9.2. KORTİKOSTEROİDLER:	- 27 -
2.2.9.3. SULFASALAZİN:	- 27 -
2.2.9.4. METHOTREKSATE:	- 28 -
2.2.9.5. SIKLOSPORİN A:	- 29 -
2.2.9.6. AZATIOPRİN:	- 29 -
2.2.9.7. LEFLUNOMİDE:	- 29 -
2.2.9.8. ANTİMALARYALLER	- 30 -
2.2.10.9 ETANERCEPT	- 30 -
2.2.10.10. İNFLİXİMAB	- 31 -
2.2.10.11. ADALİMUMAB	- 32 -
2.2.10.12. GOLİMUMAB	- 32 -
2.2.10.13. USTEKİNÜMAB	- 32 -
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	- 33 -
3.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALAR	- 33 -
3.2. LABORATUVAR ANALİZLERİ	- 34 -
3.3. İSTATİSTİKİ ANALİZLER	- 35 -
4. BULGULAR	- 36 -
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	- 40 -

Tablo 1. Psöriazis'in Klinikte Sınıflandırılması

Tablo-2 PsA' da Radyolojik Bulgular

Tablo-3. PsA Tanısında CASPAR Kriterleri

Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik ve bazı klinik özellikleri

Tablo 5. Komorbid Hastalıklar

Tablo 6. Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Periostin ve Diğer belirteçlerin Verilerinin Karşılaştırılması



KISALTMALAR

PsA	Psöriatik Artrit
CASPAR	Classificaton Criteria for Psoriatic Arthritis
HAQ	Health Assessment Questionnaire
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
DAS28	Disease Activity Score 28
OPG	Osteoprotegrin
Dkk-1	Dickkopf WNT sinyal yolağı inhibitörü 1
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C reaktif protein
PASI	Psoriasis Area Severity Index
anti-CCP	Anti- Cyclic Citrullinated Peptide
ANA	Anti nükleer antikor
RF	Romatoid faktör
DIF	Distal interfalngial eklem
PIF	Proksimal interfalngial eklem
HIV	Human immune defieny virus
MHC	Major Histocompatibility Complex
DNA	Deoksiribonükleik asid
VEGF	Vasküler endotelial growth faktör
RA	Romatoid artrit
KIR	Killing Inhibitor Receptor
TNF	Tumor necrozing factor
NK	Natural Killer
ICAM	Intraceluler Adhesion Molecule
MMP	Matriks metalloproteinaz
TGF	Transforming growth factor
OCP	Osteoklast prekürsör
HCV	Hepatit C virüs
AS	Ankilozan Spondilit
DMARD	Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
AAÜ	Akut anterior üveit
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
	MTF
MKF	Metakarpofalngial eklem
NSAİİ	Non steroid anti inflamatuvar ilaç
COX	Siklooksijenaz
KS	Kortikosteroid
SLZ	Sülfasalazin
MTX	Methotrexate

CsA	Siklosporin A
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
ACR	American Collage of Rheumatology
FDA	Food and Drug Administration
VAS	Vizüel Ağrı Skalası
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
BK	Beyaz Küre
Hb	Hemoglobin
PLT	Trombosit



ÖZET

DEMİREL B.: Psöriatik artrit hastalarında serum periosti düzeyi ve etki eden faktörlerin araştırılması

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir-2016

Giriş: Psöriatik Artrit (PsA) kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Karakteristik olarak aksiyal ve periferal (artrit, entezit ve daktilit) eklemlerin ikisini birden tutabilir. Kemik kaybı bu hastalıkta hem sistemik hem de local faktörler ile olmaktadır. Ek olarak yeni kemik formasyonu hem periferal hem de aksiyal iskelette gözlenmektedir. Bütün bu süreçlerde rol alan mekanizmalar ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Periostin ise osteoblast diferansiasyonunda ve kemik formasyonunda erken dönemlerde gözlenen bir matriselüler proteindir. Bu çalışmada kemik formasyonu üzerine periostin ve çeşitli belirteçleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Toplamda 70 PsA [49 kadın (%69), median yaş (interquartile range-IQR) 43 (17 yıl)], 35 psöriazis [15 kadın (%42), median yaş (IQR) 44(20)] ve 36 sağlıklı kontrol grubu [23 kadın (%63), median yaş (IQR) 38(16)] çalışmaya dahil edildi. Serum periostin, Dkk-1 ve sklerostin seviyeleri ELİSA kiti ile ölçüldü. Aynı zamanda hastalardan high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) ölçümü alındı. Hastalık ilişkili değerlendirme amacıyla BASDAI, BASFI, HAQ, DAS28 ölçümleri yapıldı. Veriler heterojen dağılımı nedeniyle sonuçlar median ve interquartile range olarak verildi, grup karşılaştırmalarında non parametrik testler kullanıldı.

Bulgular: PsA grubunda, psöriazis median (IQR) süresi 13 (20), psöriatik artrit median süresi (IQR) 6 (8) yıl idi. Psöriazis hastalarında psöriazisin median süresi (IQR) 10 (11) yıl idi. Toplamda 27 hasta kortikosteroid, 4 hasta methotrexate, 12 hasta leflunomide ve 23 hasta tumor nekrozis faktör alfa inhibitörleri kullanmakta idi. Serum periostin düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Serum DKK-1 ve sklerostin düzeyleri ise PsA ve psöriatik artrit hastalarında kontrol grubuna

kıyasla istatistiki anlamlı düşük saptandı.

Tartışma: Azalmış DKK-1 ve sklerostin seviyeleri PsA ve psorizasis hastalarında tespit olup bu belirteçler aktif inflamasyon ve yeni kemik oluşumu ile ilgili olabilir.



ABSTRACT

DEMIREL B: Level of serum periostin, and investigation of affecting factors in psoriatic arthritis patients

Izmir Katip Celebi University Medicine Faculty Atatürk Education and Research Hospital Thesis in Internal Medicine ; Izmir-2016

Background : Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease. It is characteristically associated both peripheral (arthritis, enthesitis and dactylitis) and axial skeletal involvement. A range of bone pathologies is common in PsA. Bone loss, either locally (erosions) or systemically, may present. Additionally, new bone formation may also occur in both peripheral and axial skeletons. However, molecular mechanisms underlying these processes have not yet been fully understood. Secreted Wnt receptor antagonists, dickkopf-1(Dkk-1) and sclerostin, are negative regulators of bone formation. And it has been shown that periostin, as a matricellular protein, is involved in the early stages of osteoblast differentiation and bone formation. Therefore the aim of the present study was to evaluate bone formation markers in patients with with PsA.

Methods: In total 70 consecutive PsA patients [49 females (69%); with a median age (interquartile range, IQR) of 43 (17) years] according to the CASPAR criteria, 35 psoriasis patients [15 females (%42); with a median age (IQR) 44(20) years] and 36 healthy control subjects [(23 females [63%]; with a median age (IQR) 38 (16) years] were included in the study. Serum periostin, Dkk-1 and sclerostin levels were measured by commercially available ELISA kits. We also assessed serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Disease related characteristics of patients were evaluated by using BASDAI, BASFI, HAQ, DAS28. Because the data were not distributed homogenously the results are presented as median and interquartile range (IQR) and non-parametric tests were used for group comparisons.

Results: In our PsA group, median (IQR) duration of psoriasis and psoriatic arthritis were 13(20) and 6 (8) years, respectively. In total 27 patients were using corticosteroids, 41 methotrexate, 12 leflunomide and 23 tumor necrosis factor inhibitors. Some of the clinical and laboratory characteristics of patients and control subjects were shown in table. As expected serum CRP levels were significantly higher in PsA patients in comparison with control subjects. Serum periostin levels

were not statistically different between study groups. However, we found that circulating Dkk-1 and sclerostin levels were significantly lower in PsA patients. Serum Dkk-1 levels were associated with serum sclerostin levels ($r=0.872$ and $P<0.001$) and age ($r=0.312$ and $P=0.008$). Serum periostin, Dkk-1 and sclerostin levels were not different between PsA patients with and without axial involvement.

Conclusion: Our results suggested that circulating Dkk-1 and sclerostin may have a role in disease susceptibility. Decreased Dkk-1 and sclerostin levels may contribute to the new bone formation, seen in the disease course, in patients with PsA. Periostin have no any significant relationship between PsA, psoriasis and control groups.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis; sık görülen, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Cilt lezyonları iyi sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerine yerleşmiş parlak sedefi beyaz skuamlarla karakterize olup halk arasında Sedef Hastalığı adıyla da adlandırılır. Hastalığın seyri sırasında her iki cinste de görülebilen, kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan Psöriatik artrit (PsA) gelişebilir.[1–3]

Spondiloartritler (SpA) grubundan hastalık olan psöriatik artrit(PsA) aksiyal iskelet, periferik eklemler ve entezis bölgelerini tutan, psöriazis'in eşlik ettiği ve tırnak değişiklikleri yapabilen inflamatuvar, romatizmal hastalıklardır. PsA da kas iskelet sistemi bulguları(aksiyel hastalık, entesit, daktilit, periferik artrit) değişik dereceleri ile mevcut olabilir ve bu alanlarda kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu görülür.[4]

PsA'da entesit oluşumunda endokondral kemik oluşumunun varlığı gösterilmiştir. Erken dönemde bu kemik oluşumu sklerostin tarafından inhibe edilirken, geç dönemde Dickkopf ilişkili protein 1 (DKK-1) başta olmak üzere bir takım inhibitörleri gösterilmiştir[5].

Periostin ise osteojenik profile sahip, kalp kapağı gelişimi ve allerjik deri reaksiyonları üzerinde etkinliği gösterilen bir moleküldür. Kalsifik kapak gibi dejeneratif süreçlerde osteogenezise katkısı gösterilmiştir. Ayrıca kemik kırıklarındaki iyileşme üzerine yapılan çalışmalarda periostinin erken dönemde zirve düzeylere ulaşmış olması nedeniyle osteogenik dönemde etkinliği düşünülmektedir[6].

Ankilozan spondilit üzerine yapılan bir çalışmada periostin düzeylerinin yeni kemik oluşumuna katkıda bulunacağı yönünde kanıtlar gözlenmiştir. Deneysel fare modellerinde meme kanseri kemik metastazını çevreleyen stroma ile sağlıklı kemik yapımı karşılaştırıldığında serum periostin düzeyleri artmış bulunmuştur. Benzer şekilde insan çalışmalarında ise serum sklerostin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır[7].

Bu veriler ile değerlendirildiğinde alışmamızda Psöriatik Artrit hastalarının serum periostin düzeylerinin ve bu düzeylere etkili olabilecek faktörlerin; sağlıklı ve psöriazis tanılı hastalar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRIAZİS

2.1.1. Tanım

Psöriazis; sık görülen, remisyon ve relapslarla seyreden genetik, kronik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Cilt lezyonları iyi sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerine yerleşmiş parlak sedefi beyaz skuamlarla karakterize olup halk arasında Sedef Hastalığı adıyla da adlandırılır[2].

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın şekilde görülen psöriazisin prevalansı %1-3 arasında değişmektedir. Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen hastalığın sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Psöriazise yatkınlık, beyaz ırkta daha belirgindir[8].

Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilmesine rağmen 30-39 ile 50-69 arasında iki dönemde pik yapar. Çok genç ve ileri yaşlarda başlaması nadirdir. Psöriazisin kadın ve erkekteki prevalansı hemen hemen eşittir. Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada psöriazisin kadınlarda 1.5 kat daha sık olduğu bildirilmiştir.[1]

2.1.3. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler

Genetik ve çevresel faktörler Psöriazis oluşumunda etkindir.

Psöriazis gelişiminde 6. kromozomun 21. kısa bacağında bulunan major histocompatibility complex (MHC) PSORS1 lokusunun major genetik etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir.[9] HLA-Cw6 ise erken başlangıçlı psöriazis olgularında en önemli alel olarak suçlanmaktadır. [10] IL-12 ve IL-23 reseptörlerinin subuniti ile ilişkili genlerin lokusları, psöriazis patogeneğinde suçlanmakta ve bu moleküllere karşı tedavi alternatifleri geliştirilmektedir. Bunun dışında TNIP1 ve TNFAIP3 gen ürünleri, TNF-alfa

ve Nükleer Faktör kappa beta sinyal yolağı ile ilişkisi nedeniyle etiolojide rol aldığı düşünülmektedir.[2]

Sigara, obezite, ilaçlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, alkol kullanımı ve vitamin D eksikliği psöriazis ile ilişkilendirilmiş faktörlerdir. [11,12]

2.1.4. Patogenez

Psöriazis temel olarak hiperproliferasyon hastalığı olarak tanımlanmış olsa da T lenfositlerin ve dendritik hücrelerin merkezde rol aldığı kompleks immune system ilişkili bir hastalıktır.

Tipik bulgulardan eritem ve pullanma aşırı inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vasküler değişiklikler, epidermisin anormal farklılaşması ve hiperproliferasyonun sonucu oluşur. Bu hiperproliferatif durum normal epidermisle karşılaştırıldığında epidermal hücre sayısında artış, hücrelerde DNA sentezi artışı, keratinositlerde kısalmış hücre siklus süresi, epidermal değişim süresinin kısaldığı görülmektedir[13].

Psöriazis patogenezinde dendritik hücreler, T hücreler, keratinositler, nötrofiller ve immün hücrelerden salgılanan sitokinler tarafından meydana gelen kutanöz bir inflamasyon rol alır. Interlökin (IL) 12, IL-23, TNF-alfa gibi sitokinler psöriazis patogenezinin major elemanlarıdır. Dendritik hücreler plazmositoid ve myeloid dendritik olarak alt başlıkta değerlendirilmektedir. Her iki tip hücre de psöriatik ciltte artış göstermekte ve erken psöriaziste interferon (IFN) alfa ve çeşitli kemokinleri salgıladığı bilinmektedir. Bu moleküllere karşı geliştirilen ajanlar hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır[2,3,13,14].

Myeloid dendritik hücreler TNF-alfa ile T hücre aktivitesini artırır, IL23 üreterek CD4 pozitif T hücrelerin Th17 dönüşümüne, IL12 ile Th1 hücreler ve efektör CD8 pozitif hücrelerin oluşmasına neden olmaktadır. Makrofaj ve nötrofillerin psöriaziste tam olarak rolü belirlenememekle beraber cilt lezyonlarının sayılarının arttırdığı görülmüştür.

Nötrofillerin epidermiste toplanması sonucu Munro mikroabseleri oluşmaktadır. Tip 1 interferon erken psöriazis hastalığında artış göstermektedir. IFN alfa sistemik tedavisi verilen hastalarda psöriazisin alevlenmesi bu bilgiyi desteklemektedir.

TNF-alfa, aktif dendritik hücre, Th17, Th1 hücreleri ve keratinositler tarafından salgılanır. Artmış TNF-alfa düzeyleri psöriatik cilt lezyonlarında gösterilmekle beraber TNF-alfa inhibitörü farmakolojik tedaviye yanıt alınmaktadır.

IL 23, Th17'nin hayatta kalma ve proliferasyonundan sorumludur. IL23 enjekte edilen normal fare cildinde histolojik olarak psöriazise benzer tablo ortaya çıkmıştır. IL23'ün Th17 etkisini inhibe eden bir monoklonal antikor olan Ustekinumab, psöriazis tedavisinde büyük etki göstermektedir. Keratinosit derive antimikrobiyal peptidler (defensin, cathelicidin ve psoriasin) travma tarafından indüklenebilir ve psöriazis gelişiminde upregüle olmaktadır[13,15]. IL20 ve IL 22 psöriatik ciltte yüksek oranda sentezlenerek epidermide maturasyon defektleri ve antimikrobiyal peptidlerin artışına yol açmaktadır, bu durum keratinositlerin etkin rol aldığını göstermektedir.

2.1.5. Klinik Özellikler

Psöriazis tanısı genellikle kolay konulur fakat atipik veya klasik olmayan formların tanı ve tedavisi zordur. Aynı hastada değişik psöriazis alt tipleri aynı zamanda bulunabilir. Psöriaziste çeşitli klinik bulgular Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Psöriazis'in Klinikte Sınıflandırılması

Psöriazis Vulgaris	Tüm yaş gruplarında en sık görülen form olmakla beraber plak psöriazisli hastalar genellikle gençtir. Lezyonlar simetrik olarak kafa, dirsek ekstansör yüzü, diz, sırt, göbek ve sakral bölgede görülür. Plaklar normal deriden kabarık, sert kenarlı ve eritematözdür. Ayrı ayrı duran küçük lezyonlar
-------------------------------	---

birleşerek büyük plaklar oluştururken harita benzeri bir görünüm oluşturabilir (psoriasis geographica).

**Guttat
Psöriazis**

Guttat psöriaziste kaba görünümlü multipl 1cm.den küçük psöriatik lezyonlar vardır. Daha önce psöriatik aile öyküsü olmayan çocuk ve gençlerde akut erüpsiyon oluşumu tipiktir. Sıklıkla streptokoksik enfeksiyonlar lezyonları tetikler. Lezyonlar yaygındır, daha önceden farklı tipte psöriazisi olan hastalar guttat psöriazis olarak alevlenebilir. Çocuklarda genelde haftalar aylar içinde gerilerken, erişkinlerde kronikleşebilmektedir.

**Eritrodermik
Psöriazis**

Eritrodermik psöriazis sık olarak görülmeyen akut ve kronik formların olduğu, eritemin en baskın özellik olarak gözlendiği psöriazis tipidir. Vücudun% 80 ve daha fazlasını tutan yaygın formdur. Baştan ayağa kadar yaygın eritem ve pullanma ile karakterizedir. Bazı hastalarda koruyucu bariyer kaybına bağlı enfeksiyon, sıvı kaybı, elektrolit anormallikleri ölüme varan riskler taşır

**Palmoplantar
Psöriazis**

El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşim gösteren, keskin sınırlı, eritemli ve kalın yapışık skuamli plaklarla karakterizedir. Sıklıkla el ve ayaklarda fissürler oluşturur ve buna ağrı eşlik eder. Palmoplantar psöriaziste eritem baskın değildir. Kimi zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir Şiddetli seyrettiğinde el hareketlerini kısıtlayıp sabah tutukluğu benzeri semptomlara neden olabilir.

Tırnak Psöriazisi

Psöriazisteki tırnak değişiklikleri tırnak matriks tutulumu (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatağı tutulumu (onikoliz, yağ damlaları veya salmon lekeleri, splinter hemoraji ve hiperkeratoz) bulgularını içermektedir. Çok şiddetli tırnak tutulumu onikomikozla karıştırılabilen kalınlaşmış, dökülebilen tırnakla sonuçlanır. Psöriatik tırnak topikal tedaviye dirençlidir ve çoğu zaman sistemik tedavi ya da subungual steroid enjeksiyonuna ihtiyaç duyulur.

Püstüler Psöriazis

Püstüler psöriazis yaşamı tehdit edebilen komplikasyonları olabilen steril püstüllerle seyreden psöriazisin şiddetli bir formudur. Yaygın halsizlik, ateş, diare, lökositoz ve hipokalsemi görülebilir. Karaciğer anormallikleri ile beraberliği gösterilmiştir.

Psöriazis HIV enfeksiyonu olan kişilerde daha şiddetli ve daha sık görülmesine rağmen nadiren mortal seyrederek (yaygın püstüler ve eritrodermik psöriazis)[2]. Ciddi hastalıkta mortalite sistemik tedavinin yan etkisi olarak da görülebilmektedir[13].

2.1.6. Tanı

Psöriaziste tanı; detaylı anamnez, klinik muayene ve taklit eden durumları dışlamak için yapılan histopatolojik inceleme ile konur. Tanı koymada laboratuvar parametrelerinin yeri yoktur. Fizik muayenede tırnak, umblikus, intergluteal kıvrım, aksiller bölge ve saçlı deri gibi sıklıkla gözden kaçabilen alanlar iyi değerlendirilmelidir. Lezyonlarda minimal kaşıntı olması veya hiç kaşıntı olmaması ve aile öyküsünün varlığı psöriazis tanısını

destekleyici özelliklerdir. İntergluteal eritem, diffüz saçlı deri tutulumu ve travma alanlarında lezyonların gelişmesi (Koebner fenomeni) psöriazis için karakteristiktir. Klinik muayene ile tanı konulamadığında en az 4mm boytunda alınan punch biyopsi yapılması önerilmektedir.[2]

2.2. PSÖRİATİK ARTRİT

Psöriatik artrit (PsA) genellikle tırnak ve deri bulguları olan, entesit, daktilit ve sinovit ile karakterize spondilarit grubu bir hastalıktır. Distal interfalangeal (DIF) eklem tutulumu, daktilit (kapsül, tendon ve ligamentlerin enflamasyonu), entesit (tendonun kemiğe giriş yerinde enflamasyon), görüntülemelerde asimetrik sakroiliit, kaba sindesmotitler, rezorbsiyon ve yeni kemik oluşumu tipik özellikleridir.[16]

2.2.1 Tarihçe

Psöriazis ve eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından tarif etmiştir. “Psöriazis artrit” terimi ise 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888’de Bourdillon, psöriazis ve artrit birlikteliğini ayrıntılı şekilde genişletmiş ve DIF eklem karakteristik tutulumunu vurgulamıştır. Fakat uzunca bir süre çoğu otör psöriazis ve romatoid artrit (RA) rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünmüş, PsA'nın ayrı bir antite olduğunu kabul etmemiştir.

1948’de serumda RF’ nin tespiti ile yeniden PsA kavramı üzerinde durulmaya başlanmıştır.

1959 yılında Wright, psöriazisli ve eroziv artritli hastalarda RF pozitifliğinin çok düşük olduğunu belirtmiştir. DIF eklem tutulumu, terminal falankların absorpsiyonu, sakroiliit ve artrit mutilans gibi özelliklere dikkat çekerek PsA teriminin kullanımını önermiştir. 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) Wright’ ın katkılarını temel alarak PsA’i ayrı bir klinik antite olarak tanımlamıştır. Daha sonraları ise Moll ve Wright seronegatif spondilartropatiler kavramı üzerinde durmuşlar ve PsA’in bu grup

hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır[3][4].

2.2.2 Epidemiyoloji

Genel popülasyonda artrit prevalansı %1-2 iken, psöriazisli hastalarda prevalans %4-30 arasında değişmektedir. Psöriazis prevalansı ise genel popülasyonda %0.1 ile 2.8 arasında iken artritli hastalarda %2.6 ile 7.2 arasındadır. Şiddetli deri tutulumu olan vakalarda özellikle püstüler psöriazisde, PsA oranı %30-40' a kadar yükselmektedir.

RA'nın aksine genellikle erkek ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenmektedir. Bu hastalığın subgruplarında farklıdır. Aksiyel ve DIF tutuluğu gösteren grupta erkek, simetrik poliartiküler tutuluğu olan grupta ise kadın baskınlığı göze çarpmaktadır[2].

2.2.3. Patogenez

Psöriazis ve PsA'in etiyolojisi henüz tam olarak tanımlanmamasına rağmen çeşitli çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır

2.2.3.1. Genetik Faktörler

PsA veya psöriazis bulunan hastaların yaklaşık %40'ının birinci derece yakınlarında aile öyküsü mevcuttur. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere oranla daha yüksek saptanması, genetik faktörlerin etkin olduğunu düşündürmektedir. HLA B13, HLA B17, HLA B57 ve HLA Cw*0602 PsA'da genel popülasyona göre artmıştır. HLA B27, ankilozan spondilit ya da reaktif artritteki kadar yüksek oranda saptanmasa da PsA'da aksiyal tutulumu olanlarda yüksektir.

HLA-DR7 varlığında HLA-B27, HLA-DR7 yokluğunda HLA-DQ3 ve HLA-B39 hastalık progresyonunu gösterebilir. HLA-B22 hastalıktan koruyucu özellik göstermektedir[17,18].

2.2.3.2. İmmünolojik mekanizmalar

PsA ile ilişkili olabilen bazı immunglobulin genleri gösterilmiştir. Natural Killer hücrelerin üzerindeki Immunglobulin benzeri reseptörler (KIR gen ürünleri) HLA class I molekülleri ile etkileşir. Çeşitli KIR reseptörlerin mutasyonu artmış PsA riski ilişkili bulunmuştur. NK hücreleri MHC class I için aktifleşmekte ve PsA'li hastaların periferik kanında, sinoviyuma oranla daha düşük NK hücre aktivitesi bulunmaktadır.

Psöriatik Artritte aktive olmuş T hücreler genellikle hem eklem hem de ciltte gözlenmektedir. Aktive T hücrelerden ve mononükleer hücrelerden salınan sitokinler sonucu sinovyum ve epidermal fibroblast aktivasyonu olur.

Hastalık patogeneğinde Th1 ve Th17 önemli bir role sahiptir. Th 17 hücre altgruplarından IL17, IL21, IL23 ve TNF alfa sitokimlerinin salgılanması, inflamatuvar kaskadı tetikleyerek psöriazis ve psöriatik artrit kliniklerinin oluşması ile sonuçlanarak doku değişikliklerine neden olur. Kemik erozyonları ve kartilaj dokunun harabiyeti konusunda ise IL17 ve TNF alfa sinerjistik bir etkiye sahiptir. Ek olarak psöriatik sinoviyumda, ciltte ve entezis bölgelerinde Th17 hücreler gösterilmiştir. Bu durum IL23/IL17 yolağının, PsA'da TNF tarafından uyarılmış inflamasyonun anahtar noktalardan biri olduğunu göstermektedir. Th17 gelişiminde IL1, IL6, TGF beta ve IL21 erken dönemde etkilidir. IL23 p19 ve p40 olmak üzere iki subnite sahip olup Th17 gelişiminde kritik bir role sahiptir. IL12 ise p40 ve p35 olarak heterodimer bir yapıya sahip olup IL23 ile ortak bir subnite sahiptir. Ancak IL12, Th1 yönünde diferansiasyona katkıda bulunmaktadır. Psöriatik plaklarda IL23 ve IL12p40 overexpresyonu gösterilmiştir. Yine bu yolak, osteoklast aktivasyonu ve kemik destrüksiyonunda aktif görülmektedir. Bu yolağı bloke etmek hastalığın tedavisinde etkin bir yöntem olarak gözlenmiştir[4,13,15,19–22].

Entezal bölge, cilt ve sinovyal doku patolojilerinde yoğun lenfositik infiltrasyon görülmüştür. Her üç bölgede B hücreleri odakları görülmekle beraber bu fokal infiltratların rolü belirsizdir. CD4+ T hücreleri,

inflamasyonlu psöriatik deri ve sinovyal dokuda en sık görülen hücre tipidir. Entezis ve sinovyal sıvıda ise CD8+ T hücreleri sık görülmektedir. Her ne kadar CD8+ hücreler PsA'da RA'dan daha az yükseldiği gösterilse de, sinovyal sıvıda CD8+ hücrelerin varlığı ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile C-Reaktif protein (CRP) yüksekliği ile orantılı olarak gözlenmiştir[4,13].

2.2.3.3. Anormal kemiğin yeniden yapılanması ve RANKL yolağı

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan primer sorumlu hücreler olup monosit/makrofaj prekürsörlerinden köken almaktadır. Osteoklast farklılaşması ve osteoklastogenez, osteoblastlar ve kemik mikroçevresindeki stromal hücreler ile etkileşim ile olur. Osteoblast ve stromal hücreler, osteoklast farklılaşması için iki farklı molekül salgılar. Birincisi monosit koloni stimulator faktörüdür (M-CSF) ve c-fms reseptörüne bağlanır. İkinci olarak reseptör activator of NF- κ B liganddır (RANKL) ve prekürsör hücrelerin yüzeyindeki RANK reseptörüne bağlanır. RANKL ekspresyonu ise osteoklastogenezin doğal antagonisti olan osteoprotegerin tarafından inhibe edilir[23].

PsA kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. Kemik rezorpsiyonu bulunan hastaların serumlarında osteoklast prekürsörlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Immunohistokimyasal olarak subkondral kemik ve sinovyum örneklerinde RANK+ perivasküler mononükleer hücreler ve osteoklastlar gösterilmiştir. RANK Ligand ekspresyonunun dramatik olarak sinovyal dokuda upregüle olması ve endotelde osteoprotegrin immun boyanmasının azalması agresif kemik erozyonları patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur[24].

Embriyogenez, kanser ve kemik homeostazisinde rol alan hücreler arasındaki ilişkiyi Wnt proteinlerinin düzenlediğine inanılmaktadır. Wnt protein ailesi farklı sinyalizasyon olaylarını aktive edebilir ve bunlar arasında en iyi anlaşılana standard (kanonik) Wnt yolağıdır. Standard yolağın

aktivasyonu Wnt ve Frizzled (Fz) gibi hücre yüzey reseptörlerinin ve ko-resöptörlerin (low-density lipoprotein receptor-related protein [LRP] 5/6 gibi) etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Söz konusu reseptör kompleksinin ligandı ile etkileşimi fonksiyon göreceğ olan β -catenin'in nukleusa translokasyonuna olanak sağlamaktadır[24,25].

Tümör nekrozis faktör (TNF)- α nın Wnt inhibitörü olan Dkk-1 ekspresyonunu indüklediği RA'li insan ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bu indüksiyon rezorbsiyonu tetikler, kemik yapımı ve tamir mekanizması bloke olmaktadır. Dkk-1'in antikorlar tarafından bloke edilmesi ise katobolik fazı anabolik faza çevirdiği ve osteofit oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir[5].

Erken iskelet gelişimi ile kemiğin remodeling süreçlerinde Wnt sinyalizasyon yolağının önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Wnt/ β -catenin yolağı osteoblast diferansiasyonuna ve maturasyonuna ve sonuçta kemik formasyonuna yol açmaktadır. Başlıca perikondrium ve periostta üretilen, Dkk1 ve sclerostin(Wnt reseptör antagonistleri) ise yeni kemik oluşumunun negatif düzenleyicileridir. Wnt yolağı antagonistlerinin AS hastalarında yeni kemik oluşumunda önemli rolü olduğu yolunda giderek artan bulgular vardır. AS çalışmasında; fonksiyonel ELISA ile ölçülen Dkk1 düzeylerinin sindesmofitli AS hastalarında, sindesmofiti olmayanlar ile kıyaslandığında, daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca serum sklerostin düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre, AS hastalarında daha düşük bildirilmiştir[7,24,26].

Ankilozan spondilit hayvan modellerinde, Dkk-1 inhibisyonuyla osteofit, kemiksi çıkıntı, eklem füzyon oluşumu gösterilmiştir. Deneysel sakroiliitlerde Dkk-1 inhibisyonunun inflamasyona etkisi olmayıp, kemik erozyonunu ve osteoklast sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, Wnt yolağının aktivasyonunun yeni kemik oluşumunu indüklediği ve artritli eklemlerde osteofit oluşumunu stimule ettiğini ortaya koymaktadır[18,24,26].

Sklerostin osteositler tarafında sekrete edilir. LRP 4, 5, 6' ya bağlanarak Wnt ilişkili kemik yapım formasyonunu bloke eder. OA ve AS hastalarında sklerostin ekspresyonunun azaldığı, RA hastaları ve sağlıklı

bireylerde yüksek olduğu gösterilmiştir. AS hastalarında düşük sklerostin seviyelerinin yeni kemik oluşumu ile bağlantılıdır. AS hastalarında sindezmozit gelişim riskini belirlemek için sklerostin bir biyomarker olarak kullanılabilir[27].

2.2.3.4. BMP

Kemik oluşumunda BMP,progenitor hücrelerden kondrosit oluşması sırasında, Wnt yolağı ile sinerjik etkileşim gösterir. BMP'in mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini indüklediği düşünülmektedir. Aşırı kemik yapımı ile seyreden hayvan modellerinde BMP sinyalizasyonunun arttığı ve BMP inhibisyonunun ise bu proliferatif yanıtı engellediği gösterilmiştir[26,28].

2.2.3.5. Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen bir matriks proteindir. Kemikte en bol bulunan nonkollajenöz protein olup kemiğe oldukça spesifiktir. Osteokalsin kalsiyumu kemik matriksine bağlayan bir proteindir. Osteokalsin gelişen kemikte mevcuttur ve kemik oluşumuna katkıda bulunur. Osteokalsin mineral depolanmasında ve kemiğin remodellinginin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hızlı kemik dönüşümü ile karakterize durumlarda serum osteokalsin düzeyi yükselir. Bazı durumlarda alkalen fosfataz düzeyi ile korelasyon gösterilmişse de sıklıkla bağımsız yanıt vermektedirler. Serum oskeokalsin düzeyi kemiği ilgilendirmeyen hastalıklarda tamamen normaldir[5].

2.2.3.6. Periostin

Orijinal olarak osteoblast spesifik faktör şeklinde isimlendirilmiş olan periostin, ilk fare osteoblast hücre dizisinde preosteoblastlar için bir adezyon proteini olarak tanımlanmıştır. Daha sonra periostinin, periosteumda lokalize olduğu gösterilmiştir. Periostin sadece kemikle sınırlı olmayıp ağırlıklı olarak kollajenden zengin fibröz dokuda, özellikle de mekanik strese maruz kalan

periodantal ligament, kalp kapakçıkları ve tendonlarda bulunur. Periostin salınımının erişkin farelerde kalp, vasküler ve çizgili kas hasarı ile kemik kırıklarından sonra arttığı gözlenmiştir. Ayrıca periostinin; kolon, mesane, meme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, baş/boyun, ağız ve pankreas gibi çeşitli tümörlerde arttığı gösterilmiştir. Periostindeki artışın, tümörlerin agresif seyirli ve mortalitenin yüksek olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[29].

Periostin geni fare, tavşan, tavuk gibi farklı türlerde gösterilmiş olup, insanda 13q13.3 kromozomunda lokalizedir. Periosteum kemiğin diameter yoğunluğunu, kortikal kalınlığını, kemik boyunu değiştirerek kemiğin güçlenmesini sağlar. Gelişen uzun kemikte immun lokalizasyonla periostinin iki izoformu gösterilmiştir. Izoform 3 periosteum, ameloblast ve odontoblast mezenşimal pre-osteoblastlarında tanımlanmıştır. Izoform 2 perikondriumdaki mezenşimal hücrelerde lokalizedir. Izoform 3 hücrelerin nükleus ve stoplazmasında bulunurken, izoform 2 sadece stoplazmadadır. Bu periostin izoformları, osteogenezde çeşitli proteinlerin farklı rollerinin olduğunu desteklemektedir[30].

Kemirgenlere bakıldığında, embriyonik kemikte çeşitli periostin protein çeşitleri üretilirken, neonatal, genç ve erişkin kemirgenlerde bu daha azdır. Periostin protein (özellikle izoform 3) mezenşimal hücrelerde, alkelen fosfataz üreten periosteumdaki preosteoblast ve osteoblastlar ile trabeküler alandaki osteoblastlarda tespit edilmiştir. Benzer şekilde insan kemik immunohistokimyasal incelemelerinde periostinin çoğu varyantı N-terminal parçasını tanıyan antikorla, kalvaria ve uzun kemiklerdeki periosteumun ekstrasellüler matriksinde tespit edilmiştir. Fakat periostin mRNA'sı sadece periosteum hücrelerinde tespit edilmiş olup, esas kemik hücreleri olan osteoblast ve osteositte gösterilememiştir. Sonuç olarak periostin yüksek olarak embriyogenez ve kemik büyümesinde oluşmaktadır. Erişkinlerde mekanik strese ve kırık iyileşmesindeki kemik oluşumunda, periostin salınımında artış olması da önemlidir[31]

Kanser araştırmalarında periostinin oluşumunda birkaç faktörün etkili olduğu gösterilmiştir. Bunların arasında bulunan transkripsiyon faktörleri

osteoblast farklılaşmasında da yer alır. Runx2/cbfa 1, Wnt/ β -catenin ve osterix yolakları esasen pluripotent osteoblastik mezenşimal hücrelerle bağlantılıdır. MC3T3-E1 osteoblast benzer hücreler Runx 2 üretir ve bu faktör preosteoblastlarda periostinin erken kemik hücreleri farklılaşmasında, düzenlenmesinde pozitif etki gösterir. Kemiğin mekanik strese uğramasını takiben Wnt yolağının periostin regülasyonu üzerindeki etkisi henüz net gösterilememiştir. Sadece Wnt 3 sinyal yolağının periostinin azalttığı gösterilebilmiştir[25]. Twist-1 transkripsiyon faktörünün calvaria osteojenik farklılaşmasında rolü vardır ve bu osteoblast farklılaşmasının inhibisyonunda periostin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Fibröz displazili kemik dokusu olan hastalarda c-Fos artışıyla beraber yüksek periostin salınımı arasında ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde transgenik farelerde sklerotik lezyon varlığında aşırı miktarda c-Fos yanında, osteoblastlarda periostin salınımı da gösterilmiştir. Böylelikle c-Fos yolağının periostin up regülasyonunda rol oynayan mekanizmlardan biri olduğu gösterilmiştir[6].

Parathormon (PTH) ve seks steroidleri kemik periosteumu hedefleyen anabolik ajanlardır. PTH infüzyonuna maruz kalan kemirgenlerde kemik turnoverının artışı yanında periostin mRNA seviyeleri de yüksek bulunmuştur. İn vitro PTH'un, fare kalvaria osteoblastlarında, periostin ekspresyonunun up regülasyonuna yol açabildiği gözlenmiştir[32]. PTH periosteal hücrelerde diferansiyasyonu, in vivo ve in vitro BMP ve Wnt sinyal yolaklardaki erken progenitör proliferasyonu düzenler. PTH'un periostin üzerindeki etkisi bu yolakların biri üzerinden olabilir. Ayrıca PTH sklerostin ve osteosit spesifik proteini inhibe ederek osteoblastogenezisi aktive eder. Sklerostin, Wnt ve BMP sinyal yolağını inhibe ederek kemik formasyonunun potent antagonistidir, ayrıca periostinin down regülasyonuna neden olur. PTH osteoblast sentezini ve kemik remodelingini periostin üzerinden farklı yollarla etkileyebilir[28].

Osteoblast progenitörlerinin farklılaşmasını aktive eden, kemik gelişmesinde önemi iyi bilinen iki regülatör faktör TGF- β ve BMP'dir. TGF- β , BMP-2, activin ve retinoik asit osteoblastlarda periostin salınımını sitümüle ediyor olabilir[6,30]. Aynı zamanda TGF- β reseptör aktivasyonunun

veya fokal adezyon kinaz (FAK) yolağının bloke edilmesi, periostin mRNA salınımını azalttığı da gösterilmiştir. Ayrıca insan periodantal ligaman fibroblastlarında FAK/src inhibisyonu twist-1 ve periostin mRNA translokasyonunu azaltır. TGF- β , TGF- β reseptör aktivasyonu ve FAK /src sinyal yolağı üzerinden periostin salınımını regüle edebilir. FAK aktivasyon sinyal molekülleri öncelikle twist-1'in nükleer translokasyonunu sonrasında periostin aktivasyonunu sağlar[6]. Activin ve TGF- β mineralizasyonu engeller ve periostin salınımı mineralizasyon üzerinde negatif etkili olup, sonuç olarak TGF- β ve activin mineralizasyon başlangıcını kısmen periostin salınımının up regülasyonu üzerinden kontrol edebilir[6,29].

Kanser hücrelerinde yapılan çalışmalarda trombosit kökenli büyüme faktörü (*Platelet Derived Growth Factor*; PDGF), FGF1-2 ve anjiotensin II'nin periostini up regüle ettikleri gösterilmiştir. Fakat henüz bu faktörlerin, periostin üzerindeki etkilerinin kemikteki yansımaları gösterilememiştir[31].

İnorganik fosfat; hidroksiapatit formasyonu görevi dışında, hücre fonksiyonlarını ve gen ekspresyonunu etkileyebilir. Aslında mineralizasyon başlangıcındaki inorganik fosfat artışı periostin gen ekspresyonunu down regüle eder ve bu durum osteoblast farklılaşmasında, kemik formasyonunun erken fazında periostinle ilişkisini güçlendirir[6].

Periosteum mekanik ve hormonal sitümülasyona duyarlıdır ve kemiğin güçlenmesi ile ilişkilidir. Periosteal osteoblast mekanik etkilere yüksek duyarlılık gösterir. Mekanik sitümülasyonla periosteumda yeni kemik oluşumu kemiğin gücünü artırır. Periosteumdaki periostin salınımının kemik mikromimarisi ve gücüyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

2.2.4. Klinik

2.2.4.1. Artrit Görünümleri

1- Arthritis mutilans; yaklaşık %5 oranında görülür ve kadınlarda daha siktir. El ve ayak eklemlerinde proksimalde osteolizis, distalde yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Parmakta kemik kaybına bağlı kısalma olur. Parmak çekildiği zaman boyu uzar. Buna teleskopik parmak adı verilir.

Radyolojik olarak da hokka içinde kalem görüntüsü oluşur. Sakroiliit eşlik edebilir.

2- Simetrik poliartrit; %60 PsA' nın en sık görülen tipidir ve RA' dan ayırıcı tanısı zordur. Kadınlarda daha sıktır. DIF tutulumu, DIF ve proksimal interfalangeal eklemlerde (PIF) görülen ankiloz sonrasında gelişen pençe eli deformitesi ile RA' dan ayrılır.

3- Asimetrik oligoartrit; %15-40 PsA' da görülen en tipik eklem tutulumudur. Büyük eklem tutulumu, asimetrik interfalangeal oligoartrit, el ve ayak parmaklarında daktilit (sosis parmak) görülür. DIF tutulumu sıktır.

4- Spondilartropati; %15-40 hastada görülür. Erkeklerde daha sıktır(6 kat). Genellikle erken dönemde görülmez. Periferik eklem hastalığından uzun süre sonra oluşur. İzole spondiloartropati ise oldukça nadir görülür(%1-4). Hastaların 1/3'ünde asimetrik sakroiliit ve vertebralarda atipik sindesmofitler (kaba sindesmofitler) görülür. PsA' da %40 spondilit, %21 sakroiliit görülmektedir. PsA' lı hastalar ankilozan spondilitli (AS) hastalar ile karşılaştırıldığında semptomatik boyun ve bel ağrısı, lomber lordozda azalma ve spinal mobilite kaybı daha az sıklıkla görülmektedir. Çoğu olguda olaya periferik artrit de katılmış olması, PsA' yı AS' den ayıran bir diğer özelliktir (103). Ayrıca servikal omurga tutuluşu. subaksiyel subluksasyonlar, servikal omurganın füzyonu AS' ye göre daha sık ve daha erken dönemde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda servikal tutulumun, uzamış hastalık ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Servikal omurga tutuluşu saçlı deride psöriazisi olan olgularda daha sık görülebilmektedir [16].

Hastalık seyri sırasında bir klinik görünümünden diğerine geçebilir. Kane ve ark. PsA' da ilk başvuru sırasında en sık poliartrit görüldüğünü, hastalığı modifiye eden ilaçların (DMARD) kullanımı sonrasında klinik tablonun oligoartrit olarak devam ettiğini göstermişlerdir[33].

5-Distal interfalangeal Eklem Tutulumu(DIF); %5-10 oranında görülür. Sadece DIF eklemleri asimetrik olarak tutar. Tırnakta psöriatik değişiklikler ve daktilit ile birlikteliği sıktır.

Daktilit; Eklem çevresi tendon, kapsül ve ligamentlerin inflamasyonu ile karakterizedir(sosis parmak). PsA önemli bir özelliğidir(%30). Ayaklar daha sık etkilenir. Daktilit, etkilenen parmakta daha fazla erozyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Entesit; tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyondur ve seronegatif spondiloartropatilerin (SpA) karakteristik özelliklerindedir. PsA’ da aşıl tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma bölgeleri, pelvis bağlarının yapıştığı yerler entesitlerin sık geliştiği bölgelerdir. Yapılan çalışmalarda PsA’ lı vakalarda %30-40 sıklıkta entesopati geliştiği bildirilmiştir. Entesopati, hastalığın oligoartiküler formunda daha sık ve genellikle simetrik olarak görülür[34].

Görüntüleme çalışmaları ile entesitin komşu yumuşak dokularda ödem, kalsifikasyon, subentezal osteopeni gibi değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. McGonagle ve ark. “Entezis organ” konseptini öne sürmüşlerdir[35]. Aşıl tendonu bu hipotez için prototip olarak alınabilir. Aşıl tendonunun ön cidarını oluşturan ve kalkaneusu saran fibrokartilajinöz yapı, retrokalkaneal bursa ve retromalleolar mesafedeki yağ dokusunu saran sinoviyal dokudan oluşan anatomik yapı “sinovyo-entezeal kompleks” (SEC) olarak tanımlanmış ve bu yapıların fonksiyonel olarak aynı süreçte görev aldıkları öne sürülmüştür [35–37]. Bu hipotez, entesitis ve sinovit birlikteliğine ışık tutabilir.

2.2.4.2. Tırnak Lezyonları

Psöriazisinde tırnak tutulumu % 20-40 iken PsA da %60-80'lere çıkar. Psöriazisin tırnak bulguları arasında sıklıkla pitting, yüksük tırnak, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji, yağ damlası görünümü, paronişi, salmon lekeleri, lökonişi ve şiddetli onikodistrofi bildirilmiştir. Pitting, psöriazisin en sık tırnak bulgusudur ve tırnak matriksinin distal kısmındaki küçük parakeratotik odaklara denk gelmektedir. Pitting tırnak yatağındaki hücre yitimine sekonder gelişen tırnak üzerindeki çöküklüklerdir. Pittingler genellikle aynı tırnakta çok sayıdadır ve birçok tırnağı birden tutar. Onikoliz ise tırnağın tamamını veya bir kısmını tutabilir. Bu tip tutulum fungal enfeksiyonlarla karışabileceğinden örnekleme yapıp ayrıca tanıya gidilmelidir. Lökonişia lunulada kırmızı noktalanmalar ve tırnak yatağında dökülmeyi içerir[36,38].

Deri hastalığının yaygınlığı eklem hasarının şiddeti ile paralel olmasa da PsA' da eklem ve cilt şikayetlerinde % 30-40 oranda senkronize alevlenme görülür. Psöriatik tırnak tutulumunun şiddeti ise hem deri hem de eklem hastalığının şiddeti ile yakın ilişkilidir ve bu hastalarda DIF eklem tutulumu daha yaygındır. Anatomik olarak tırnak entezislere benzer şekilde kemiğe bağlı Sharpey lifleri aracılığıyla distal falanksla yakın ilişkidir. Deri hastalığıyla karşılaştırıldığında tırnak tutulumu ile artrit arasına daha eş zamanlı bir ilişki tanımlanmış olup (yaklaşık 1-2 yıl gibi) tırnak tutulumu ile PsA ilişkisi özellikle DIF artritinde belirgindir ve DIF arriti olanların % 80-100'ünde tırnak tutulumu bulunmaktadır. Tırnak lezyonları daha fazla DIF arritiyle, DIF arriti ise daha şiddetli tırnak tutulumuyla ilişkilendirilmiştir[36,37].

2.2.4.3. Pitting Ödem

El ve ayak sırtında şişme ile giden pitting ödem PsA' da görülebilen bir özelliktir. Ödem sıklıkla asimetriktir ve eklem tutulumundan önce görülür. Sıklıkla alt ekstremiteleri etkiler, klinik ve radyolojik olarak ekstansör tenosinovit ve lokal entesitle ilişkilendirilmiş olup tendon seyri boyunca

ödem görülür. Aşık kronik lenfödem psöriatik artrit nadir ekstraartiküler bulgusudur. Bazı hastalarda lenfosintigrafi kullanılarak lenfatik obstrüksiyon görülebilir[16].

2.2.4.4. Göz Tutulumu

Görme bozukluğu, akut kırmızı göz ve üveit görülebilir. Yapılan çalışmalarda göz tutulumu olan psöriazis hastalarının aynı zamanda eklem tutulumu olduğu bildirilmiştir. Göz bulguları genellikle deri lezyonlarının ortaya çıkmasından sonra gelişmektedir. Ancak nadiren göz bulgularının deri lezyonlarından önce gelişebileceği bildirilmiştir. En yaygın olarak bildirilen bulgular blerafit ve konjunktivitir. Ayrıca üveit, episklerit, keratokonjunktivitis sikka, keratit, korneal apse, katarakt, orbital miyozit, semblefaron, Brown sendromu, trikiyazis ile birlikte skatrisyel ektrapiyon ve madarozis de psöriazisli hastalarda bildirilen göz bulgularındandır. Üveite bağlı arka sineşi, hipopiyon ve kistoid maküler ödem gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Üveit, daha sıklıkla sakroiliit ve spondiliti olan hastalarda görülmektedir. PsA' lı hastalar arasında AAÜ sıklığı yaklaşık %10 kadardır[16].

2.2.5. Radyolojik Görünümler

PsA'nın eklemlerdeki radyolojik bulguları dekstrüktif ve proliferatif değişiklikler olarak sıralanabilir.

Dekstrüktif değişiklikler: Osteoliz ağır hastalarda görülür; bir falanksın yontulmuş görünümü (whitting) veya kalemleşmesi (penciling) ile sonuçlanabilir. Bu durum tek başına görülebileceği gibi komşu falanksda yeni kemik oluşumu "hokka içi kalem belirtisi" ile birlikte de bulunabilir. Bu artrit mütillansın tipik paternidir.

Proliferatif değişiklikler: Periostit proliferatif kemik formasyonu, metatarsal ve metakarpal kemik shaftı boyunca görülebilir, erozyonla beraber olunca bu görünüme saçaklanma (whiskering) adı verilir. Fildişi falanks,

kemik ankilozu ve eklem füzyonu görülebilen diğer proliferatif değişikliklerdir.

En sık görülen radyolojik bulgu DIF ve PİF eklemlerde daralma ve erezyondur. Çoğunlukla MKF ve el bilekleri tutulmaz ve periartiküler osteoporoz görülmez.

Tendon bağlanma yerinde yeni kemik oluşumları ve kemik shaftında yeni kemik oluşumunu(periostit) görebiliriz.

PsA'de el ve ayaklardaki distal falankslarda taft rezorbsiyonu oluşabilmektedir(akroosteoliz) Osteoliz ve ankiloz aynı elde ve hatta aynı parmakta bile olabilmektedir. Marginal erozyonlar, sıklıkla proliferatif yeni kemik oluşumu ile birlikte görülür. Kemik büyümesi saçaklı, aşınmış ve fırça görünümündedir. Ayak başparmağının osteoperiostiti, PsA' de sık görülmektedir ve tırnak distrofisi ile ilişkilidir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) periartiküler ve artiküler yumuşak doku inflamasyonunu taramada konvansiyonel radyografiden daha sensitiftir. Klinik olarak entesit saptanmayan olgularda da MRG' de entesal bölgelerde inflamasyonun tespit edilebilir bu primer lezyonun entesit olduğunu düşündürmektedir.

Psöriatik artrit aynı zamanda azalmış kemik mineral dansitesi ile ilişkilidir. Bu da osteoporoz ve artmış kırık riskine yol açar.

Spinal değişiklikler: Sakroiliak eklem AS'de simetrik olarak tutulmasına rağmen PsA da tipik olarak asimetrik tutulum görülür. Ankilozan spondilitin bir çok klasik bulgusu psöriatik artritte de görülebilir, ancak psöriatik artritli hastalarda zigapofizeal eklem tutulumu ile şiddetli ve lomber vertebra tutulumuna eğilim daha azdır. Servikal vertebra daha erken dönemde ve daha sık tutulur. Vertebralarda kaba nonmarjinal, birbiri ile birleşme eğilimi göstermeyen, nonmarjinal sindesmofitler görülür Paravertebral ossifikasyon görülür[18,35,39,40].

PsA'daki radyolojik bulgular Tablo 2'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo-2 PsA' da Radyolojik Bulgular

Periferik Eklem Bulguları

DİF ve PİF eklem aralığında daralma

Terminal falanks taftlarında erezyon

Eklem distalinde erezyon, proksimalde yeni kemik oluşumu(hokka içinde kalem görünümü)

Kemik ankiloz

Periartiküler osteoporozun az olması

Temperomandibüler eklemde erezyon ve osteoliz

Omurga Bulguları

Sakriliak eklem asimetrik tutulumu

Kaba, nonmarginal, birbiri ile bağlantılı olmayan sindesmofitler

İntervertebral disk aralığında daralma ve ankiloz Apofizyal skleroz

İnterspinöz ve diğer ligamanlarda kalsifikasyon

Servikal vertebralarda ankiloz

C1-C2 subluksasyonu

2.2.6 Laboratuvar Bulguları

Psöriatik artritte tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimantasyon (ESH) yüksekliği ve lökositoz vakaların ancak üçte birinde görülür, nonspesifiktir. Özellikle simetrik poliartiküler alt grupta ESH ve CRP gibi akut faz yanıtları aktif hastalıkta yükselebilir. Fibrinojen, IgG ve A ve gamaglobulin yüksekliği gözlenebilir, Ig A da yükselme aksiyel tutulum alt grubunda daha sık görülür. Anemi; kronik hastalık anemisi veya NSAID kullanımı sonucu görülebilir.

PsA hastalarının %2-10' unda RF pozitifliği saptanabilir. Antinükleer antikor (ANA) bazı çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında düşük titrede pozitif (> 1 / 40) bulunurken, %14' ünde yüksek titrelere (> 1/180) pozitif bulunmuştur. Anti-TNF naif PsA' lı hastaların ise yaklaşık % 3'ünde anti-ds DNA pozitifdir. RF ve ANA' nın artrit ile komplike olmamış psöriazisli hastalarda da görülmesi bu hastalığın immünolojik reaksiyon sonucu

oluşturduğunu düşündürür[14,23,41].

PsA' da anti-CCP (cyclic citrullinated peptid) pozitiflik oranı ve klinik önemini değerlendiren 102 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların % 16' sında anti-CCP pozitif saptanmış, anti-CCP ile eroziv artrit vepoliartiküler eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir[16,20,38].

PsA' da sinovial sıvı incelemesinde özellikle nötrofiller başta olmak üzere lökosit sayısının arttığı inflamatuvar karakterde sıvı gözlenir. Kompleman düzeyi, tanısal önem taşımamakla birlikte kontrol grubundan yüksek olma eğilimindedir. PsA' da artmış sinovial sıvı kompleman düzeyleri PsA' i RA' den ayırmada yardımcı olabilir.

Psöriazis ve PsA' lı hastaların %50' sinden fazlasında dolaşan immünkompleksler tespit edilmiştir (En sık IgA). Poliklonal hipergamaglobülinemi görülebilir.

Deri lezyonunun şiddeti ile orantılı olarak %10-20 vakada hiperürisemi tespit edilir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre döngüsüne bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçlar da hiperürüsemi yapabilir[16].

Histokompatibilite antijenleri (HLA-B27 vs) tanının şüpheli olduğu vakalarda yararlı olabilir. PsA' da HLA B27 %40 oranında pozitif görülür[17,18,20].

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Psöriazis varlığında artrit ile gelen hastada tanı koymak kolaydır ancak deri lezyonları olmayan fakat tipik PsA eklem tutulumu olan olgularda psöriatik cilt lezyonları gizli bölgelerde (saçlı deri, umblikus, perine, kasıklar, koltuk altı gibi) aranmalıdır[16].

Sebaroik dermatit saçlı derideki psöriazise benzer. Mantar enfeksiyonu psöriazisin tırnak tutulumunu taklit edebilir[2].

Psöriazis lezyonu olmayan PsA hastaları diğer enflamatuvar

romatizmal hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Örneğin asimetrik oligoartrit, entesit, daktilit ve inflamatuvar bel ağrısı SpA hastalarının ortak özelliklerindedir. Ancak genitoüriner lezyon varlığı, karakteristik deri lezyonları reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı varlığı enteropatik artrit, psöriazis varlığı PsA'ya yönlendirir[2,16,18,35,42].

Diğer yandan simetrik poliartriti olan hastalar RA'yi taklit edebilir. Daha spesifik olan DIF eklem tutulumu, asimetrik patern, aksiyel tutulumun olaya eşlik etmesi, daktilit, radyografide yeni kemik formasyonu, psöriatik cilt ve tırnak bulguları gibi özelliklerin hepsi PsA'yı, RA' dan ayırmaya yardımcı olur.

Psöriatik spondilitle ankilozan spondilittin ayırımı güç olabilir. PsA'nın AS' den ayırmada kullanılabilecek başlıca radyolojik ipuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Asimetrik sakroiliak eklem tutulumu mevcuttur.
2. Sindesmofitler;daha az sayıda olup daha çok kaba, nonmarginal, ardışık olmayan
3. Paravertebral ossifikasyon görülür. 4.Servikal omurga daha sık tutulur.

Psöriatik artrit düşündürülen başlıca klinik ve radyolojik özellikler:
Klinik özellikler

- Psöriazis varlığı,
- Primer osteoartrit yok iken, DIF eklemlerin tutulması,
- Asimetrik oligoartiküler tutulum
- Fleksör tenosinovit ve sosis parmak,
- RF ve subkutan nodüllerin yokluğu,
- Pozitif aile öyküsü,

- Psöriazise özgü tırnak değişiklikleri

Radyografik özellikler

•Aksiyel radyografi: asimetrik sakroiliit, atipik sindesmofitler ve paravertebral ossifikasyonlar,

•Periferik radyografi: osteoporozun olmaması, eroziv artrit, özellikle terminal falanks tabanının genişlemesi ve terminal falangeal osteolizis görülür[16,17,34,43].

PsA hastalarında hiperürüsemi görülebilir. Bu nedenle kristal artropatiler ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Gut tipik olarak yaşlı popülasyonda alkol, obezite, renal hastalık, travma gibi predispozan faktörlerin varlığında görülür. Gut artriti daha akut gelişir, lokal hassasiyet daha belirgindir ve genellikle artrit renklidir. Ataklar ile seyreder, ataklar arası semptomsuzdur Ayrıca tedavi edilmezse bile 1-2 hafta içinde tümüyle gerileyebilir. Psöriazis olan hastalarda travma sonucu PsA tetiklenebilir bu travmatik artropatilerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır[16].

Eroziv osteoartrit ile ayırıcı tanısında radyografi bize yardımcı olabilir. Tipik psöriatik artrit vakalarındaki radyolojik fare kulağı görünümü (erozyon+proliferatif periostit), OA'daki martı kanadı (eklemin bikonkav kontürü) görünümünden farklıdır. Eroziv OA, meta-karpofalengeal (MKF) eklemleri etkileyip eroziv değişikliklere yol açmaz ve kalkaneal erozyonlar yapmaz[4].

2.2.8. Sınıflandırma Kriterleri

Tarihsel olarak ilk sınıflandırma Moll ve Wright tarafından yapılmıştır. Daha sonra Helliwell, Oriente, Bennett, Vasey-Espinoza, McGonagle, Fournie ve arkadaşları gibi birçok yazar tarafından yeni klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. En son Clasification Criteria for Psoriatic Arthritis(CASPAR)sınıflama kriteri önceki kriterleri göre spesifitesi daha yüksektir[16]. CASPAR kriterleri tablo 3 te belirtilmiştir.

Tablo-3. PsA Sınıflandırmasında CASPAR Kriterleri

Psoriasis	<p>Klinik muayenede: Romatoloji ve dermatoloji uzmanı tarafından deri veya saçlı deride psöriatik plakların saptanması</p> <p>Öyküde: Hasta, aile hekimi, romatoloji ve dermatoloji uzmanından alınan psöriazis öyküsü alınması</p> <p>Aile öyküsü: Hastanın birinci ve ikinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü olması</p>
Psoriasis ait tırnak değişiklikleri:	<p>Fizik muayenede gözlenen, onikolizis, pitting ve hiperkeratozisi içeren tipik distrofik tırnak değişikliklerinin tespit edilmesi</p>
Romatoid faktör negatifliği:	<p>Lateks dışında tercihen ELISA veya nefelometri olmak üzere herhangi bir yöntem ile yapılmış ve lokal referans değerlerinde saptanmış olmalı</p>
Daktilit	<p>Klinik muayenede: tüm parmağın şişmesi</p> <p>Öyküde: romatoloji uzmanı tarafından saptanan daktilit öyküsünün olması</p>
Radyolojik olarak jukstaartiküler yeni kemik formasyonu:	<p>El ve ayak konvansiyonel grafilerinde osteofit formasyonunu dışladıktan sonra eklem kenarlarına yakın şişlik ve ossifikasyonlar</p>

2.2.9. Tedavi

2.2.9.1. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar:

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), hem periferik hem de aksiyel tutulumu olan hastalarda etkilidir. NSAİİ'lerin etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmaların sayısı az olup bu ilaçların hassas, şiş eklem sayısı ve ağrı skorları üzerine plaseboya üstün oldukları, ancak hastalık seyri üzerine etkileri olmadığı gösterilmiştir (143). Bazı çalışmalarda nonspesifik ve spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile deri bulgularında kötüleşme gözlenirken diğer kontrollü çalışmalar bunun aksini belirtmektedir[44].

2.2.9.2. Kortikosteroidler:

Genellikle temel etkili tedavi başlarken köprü tedavisi amacıyla sistemik düşük doz KS kullanılabilir. Dikkat edilmesi gereken unsur steroid aşamalı olarak kesilmez ise püstüler psöriazis aktivasyonuna neden olabilir. Oligoartritli veya monoartritli hastalarda intraartiküler kortikosteroid (KS) tedavisi uygulanabilir[45].

2.2.9.3. Sülfasalazin:

Sülfasalazinin (SLZ) RA ve diğer periferik eklem tutulumlu seronegatif artritlerdeki etkinliği, PsA' da da kullanımına yol açmıştır. Genellikle 2-3 g/gün dozlarında kullanılmaktadır. Etkinliği ilk olarak pilot çalışmalarda ve birkaç kontrollü çalışmada gözlenmiştir. Bu çalışmalarda özellikle poliartiküler tutulumlu hastalarda, sabah tutukluğu ve ağrılı eklem sayısında anlamlı iyileşme sağlandığı, klinik cevabın 4 hafta gibi kısa bir sürede görüldüğü tespit edilmiştir. Daha sonraki geniş ve uzun süreli çalışmalarda sülfasalazin ile ağrılı ve şiş eklem sayısında azalma, ESH' de anlamlı düşme, hekim ve hasta değerlendirmelerinde iyileşme gözlenmiştir. SLZ' nin etkinliği periferik artritli sınırlı gibi görünmekte, aksiyel hastalıkta yararına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. SLZ psöriazisi kötü yönde etkilemediği gibi bazı hastalarda deri lezyonlarında iyileşme

sağlayabilmektedir. SLZ genellikle iyi tolere edilmektedir[44].

2.2.9.4. Methotreksate:

Methotreksate (MTX), PsA tedavisinde geleneksel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olarak sıklıkla ilk başvuru olan tedavi seçeneğidir. Artrit ve deri bulgularına iyi geldiği düşünülür. Bununla birlikte etkinliğini kanıtlayan az sayıda randomize klinik çalışma vardır. Mtx 7.5-15 mg/hafta ile 12 hafta tedavi edilen 37 PsA' lı hasta 'hekimin hastalık aktivitesini değerlendirmesi' ile değerlendirilmiş ve MTX' in plaseboya üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Retrospektif bir çalışmada ise 12 yıl süreyle ortalama 11.2 mg/hafta MTX kullanan 40 hastanın 38'inde eklem semptomları, 36'si ise deri semptomları iyi yanıt vermiştir. 2 hasta yan etki nedeniyle tedaviyi kesmiştir (lökopeni ve stomatit). MTX' in eklem erozyonunu önleyip önlemediği konusunu araştıran bir çalışmada ise 24 aylık süre içinde MTX ile tedavi edilen 38 hastada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında radyolojik progresyonda iyileşme gözlenmemiştir. PsA' da RA' ya göre daha yüksek MTX dozlarına (15-25mg/hafta) gereksinim bulunmaktadır. 17.5 mg/haftayı aşan dozlarda parenteral uygulama yönünde eğilim vardır. Folik asit MTX' in alındığı günden sonraki günlerde haftada bir dozdan 6 doza kadar verilebilir, folik asit desteğiyle birlikte kullanıldığında daha az yan etki görülmektedir. MTX kullanan hastaların olası yan etkiler açısından periyodik olarak hematolojik, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Amerikan Dermatoloji Derneği MTX tedavisi öncesi karaciğer biyopsisi ve toplam doz 1,5 grama ulaştığında biyopsi tekrarı önerirken, Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tedavi öncesi biyopsiyi persistan enzim yüksekliği, hepatit B ve C infeksiyonu, aşırı alkol alımı öyküsü bulunması durumunda önermektedir. Biyopsi tekrarına ise enzim testleri sonuçlarına göre karar verilmelidir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı belirgin azalmış olan (GFR<20ml/dk, serum kreatinini> 3,4mg/dl) hastalarda MTX verilmemelidir[46].

2.2.9.5. Siklosporin A:

Siklosporin A (CsA) cilt ve eklem bulgularına etkili olan bir ajandır. Psöriatik artrit tedavisinde CsA kullanımı ile ilgili yapılmış fazla randomize kontrollü klinik çalışma yoktur. İtalya'da yapılan 99 hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. 1. grup standart tedavi (NSAİİ ve düşük doz kortikosteroid tedavisi) 3-5mg/kg/gün CsA, 2. grup standart tedaviye 2 g/gün SLZ eklenmiş, 3. grup ise tek başına standart tedavi uygulanmıştır. 6. ayın sonunda CsA ağrı azalmasında diğer iki gruba göre anlamlı oranda fayda sağlamıştır. Ancak hastaların birçoğu yan etkiler nedeni ile ilaca devam edememiştir. Siklosporin A, PsA' da deri ve eklem bulgularına etkili olmakla birlikte yan etkileri nedeniyle tolere edilemeyebilir. En sık yan etkisi hipertansiyon ve nefrotoksitedir. Bu nedenle siklosporin A, SLZ ve MTX tedavisine yeterli yanıt vermeyen veya şiddetli deri lezyonları olan vakalara saklanmalıdır. MTX yanıtız vakalarda MTX ile kombinasyonu iyi sonuçlar verebilmektedir[41].

2.2.9.6. Azatioprin:

Azatioprin, psöriazis ve PsA tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi sonuçları ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, yapılan çalışmalar küçük hasta gruplarını içermektedir ve plasebo kontrollü değildir. 3 mg/kg/gün azatioprin ile 6 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tüm hastalarda eklem tutulumunda anlamlı veya orta derecede düzelme, 4 hastada ise kutanöz lezyonlarda iyileşme gözlenmiştir. Ancak 5 hastada lökopeni gelişmesi nedeni ile ilaç dozu azaltılmıştır. Metotreksat ve siklosporinin etkisiz olduğu vakalarda tercih edilmelidir[45,47].

2.2.9.7. Leflunomide:

Leflunomide, de novo pirimidin sentezini inhibe ederek, T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe eden, cilt ve eklem tutulumlarında etkili iyi tolere edilen bir ilaçtır. Aktif T hücreleri PsA' da deri ve eklem tutulumunda önemli rol oynadığı için, leflunomidin PsA' da kullanımı gündeme gelmiştir. 190 PsA' lı hastayı içeren çok merkezli çift kör,

randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada leflunomide alan grubun eklem tutulumu, deri lezyonları ve CRP değerlerinde önemli derecede düzelmeye sağlandığı gösterilmiştir[45]. Bu nedenle leflunomide PsA' lı hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir.

2.2.9.8. Antimalaryaller

Antimalaryal ilaçların psöriatik deri lezyonlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir. Klorokin<3,5mg/kg/gün, hidrosiklorokin<6,5mg/kg/gün dozlarında kullanılır. Hidrosiklorokinin retinal toksisite riski daha az olmakla beraber kılavuzlarda yıllık görme alanı değerlendirilmesi önerilmektedir. Antimalaryal ilaçlara cevabın geç ortaya çıkacağı ve hastalarda güneşe karşı hassasiyete neden olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır[21,47].

2.2.10.9 Etanercept

Etanercept, İg G'nin Fc kısmına bağlı iki adet P75 TNF reseptör parçasından oluşan çözünebilir füzyon proteindir, tümü insan kaynaklıdır, dolaşan TNF- α 'yı bağlar ve onun hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanıp inflamasyonu başlatmasını engeller. FDA tarafından PsA' da onay alan ilk anti- TNF ajandır. Yapılan faz 2 randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, psöriazis ve PsA olan 60 hastada etanercept ve plasebonun etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Hastalara etanercept 25 mg/hafta subkutan veya plasebo 25 mg/hafta subkutan uygulanmıştır. 12 haftanın sonunda etanercept grubunda % 87, plasebo grubunda ise %13 hastada PsA cevap kriterlerine (PsARC) göre yanıt alınmış, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ACR 20 yanıtlarına bakıldığında, etanercept grubunda %73, plasebo grubunda ise %13 hastada yanıt elde edilmiştir (p<0.0001)[48]. Bu çalışmanın sonrasında 205 hastayı içeren faz 3 çalışması yapılmıştır. 101 hastaya etanercept, 104 hastaya ise plasebo uygulanmış, 12 hafta sonunda etanercept grubunda ACR 20 skorunda %59, plasebo grubunda ise %15 yanıt alınmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmaya alınan

hasta grubunun yaşam kalitesi başka bir çalışma ile değerlendirilmiştir. 24 hafta sonunda etanercept grubunda plaseboya göre yaşam kalite skorlarında anlamlı iyileşme görülmüş ve bu etki 72. haftaya kadar devam etmiştir[49]. Bir diğer çalışmada ise etanerceptin radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir. Tüm çalışmalarda ilaç güvenli bulunmuştur. Faz 2 ve faz 3 çalışmalarını takiben 2002’de FDA (Food and Drug Administration) onayı alan ilaç Türkiye’de Sağlık Bakanlığı onayını ise 2004 yılında alabilmiştir. Subkutan 50 mg/hafta olarak uygulanır. Çok merkezli faz 3 çalışmada cilt lezyonları yaşam kalitesi ve fonksiyonlarda önemli düzelme ve radyolojik progresyonda inhibisyon izlenmiştir [44,50,51].

2.2.10.10. İnfliximab

İnfliximab, spesifik olarak solubl ve membrana bağlı TNF- α ’ ya bağlanıp aktivitesini nötralize eden, sabit insan ve değişken sıçan bölgelerinden oluşan, kimerik monoklonal bir antikordur. İntravenöz infüzyon şeklinde 5 mg/kg dozlarında 0, 2 ve 6. haftalarda takiben her 8 haftada bir uygulanmaktadır. Yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 5mg/kg/infüzyon dozunda infliximab kullanan PsA’ lı hastalarda 16 hafta sonunda ACR 20 skoru %69 iken, plasebo grubunda %8 saptanmıştır. Ayrıca daktilit ve entesit olan hastalarda anlamlı iyileşme gözlenmiştir.. Bu çalışma infliximabın, PsA’ da daha önce kullandığı temel etkili ilaçlardan bağımsız olarak deri ve eklem tutulumunda etkin olduğunu göstermiştir[52]. PsA’ da infliximab kullanımı ile ilgili yapılmış faz 3 Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial (IMPACT 2) çalışmasında ise 14. haftada ACR 20 cevabının infliximab grubunda %58, plasebo grubunda %11 olduğu, PASI 75 skorunun ise sırasıyla %65 ve %2 olduğu görülmüştür. İnfliximabın progresyonu azalttığı gösterilmiştir[53]. PsA için 2005 yılında Sağlık Bakanlığı onayı almıştır

2.2.10.11. Adalimumab

Adalimumab, tamamı insan kaynaklı anti-TNF monoklonal antikordur. Subkutan olarak 2 haftada bir kez 40 mg dozunda uygulanmaktadır. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) çalışmasında 6. ayda ACR 20 skorunun MTX grubunda % 50, adalimumab grubunda % 57 ve plasebo grubunda % 15 olduğu görülmüştür ($p<0.001$)[54]. Adalimumab grubunda radyolojik progresyon daha az, yorgunluk ve yaşam kalitesi ise diğer gruplara göre daha iyi bulunmuştur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı onayı 2006 yılında alınmıştır.

2.2.10.12. Golimumab

Golimumab insan anti TNF-alfa monoklonal antikordur. Subkutan 50 mg/ay dozunda kullanılır. 405 PsA hastasının katıldığı uluslararası, çift kör plasebo kontrollü GO-REVEAL çalışmasında golimumabın PsA' da etkili olduğu gösterilmiştir. Tırnak lezyonları, daktilit ve entesit ve cilt lezyonlarında belirgin düzelme olmuştur[55].

2.2.10.13. Ustekinumab

İL-12 ve İL-23 p40 subünitine karşı insan monoklonal antikordur. İnflamasyonu Th17 ve Th1 yolu üzerinden etkileyerek İL-12 ve İL-23' ü inhibe eder. Psöriazisde 0-4 ve takiben her 12 haftada bir subkutan olarak onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda PsA'de de etkili görülmüştür[15,20,22].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmaya alınan hastalar

Psöriatik Artrit hastaları: Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi- Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran, modifiye CASPAR kriterlerine göre psöriatik artrit olarak sınıflandırılan 71 ardışık hasta dahil edildi.

Psöriazis hastaları: Çalışmaya hastanemiz Dermatoloji, Romatoloji ve İç Hastalıklarına başvurmuş, dermatoloji hekimi tarafından psöriazis tanısı olarak taramıza yönlendirilen ya da patolojik olarak psöriazis tanısı almış, CASPAR kriterlerini karşılamayan, inflamatuvar eklem şikayeti belirtmeyen 35 hasta dahil edildi.

Sağlıklı kontrol grubu: Çalışmaya hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 36 sağlıklı gönüllü kontrol alındı.

Dışlama Kriterleri:

1. Gebelik ve emzirme
2. Ciddi karaciğer (Karaciğer fonksiyon testlerinde 3 kat ve daha fazla artış, İç Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ya da Gastroenteroloji kliniğinde kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takipli olmak)
3. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <60 mL/dak) hastaları dahil edilmedi.

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar etik kurulu'ndan onam alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Etik kurul onam numarası:82) Çalışmaya uygun tüm hastalar ve kontrollere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller yapılandırılmış bir anket formu ile değerlendirilmiştir. Söz konusu form kullanılarak aşağıdaki veriler toplanmıştır:

- Sosyo-ekonomik ve demografik veriler (yaş, cinsiyet, sosyal güvence, medeni hal, çalışma durumu, eğitim seviyesi vb)
- Sağlıkla ilgili davranışlar (sigara, alkol tüketimi vb)
- Semptom başlangıç yaşı
- Tanı yaşı
- Komorbid hastalık varlığı
- Geçmiş ve mevcut tedaviler.

Yüz yüze yapılan görüşmeyi takiben tüm hasta ve kontrollerin sistemik muayeneleri.

Muayene sonrası tüm hastalardan Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*; BASDAI), Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (*Bath ankylosing spondylitis functional index*; BASFI), geçen hafta için hastanın global hastalık değerlendirmesi (PGA), ankilozan spondilit yaşam kalite ölçeği (*Ankylosing spondylitis quality of life*; ASQOL) formları dolduruldu. Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis disease activity score; ASDAS)-CRP kayıtlardan hesaplandı. Tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27 durumu kaydedildi.

3.2. Laboratuvar Analizleri

Tüm hastalardan sabah açlığı ile 08.00 ve 10.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınıp 4000 devir/dakika, 10 dakika santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C'de, muhafaza edildi. Serum hsCRP, periostin, DKK-1, sclerostin, VEGF-A, VEGF-R2, ve osteocalcin düzeyleri ticari olarak bulunabilecek enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak, üreticinin önerileri takip edilerek çalışıldı.

Serumda Dickkopf 1 (DKK1) tayini, human DKK1 sandviç ELISA kiti (SunRedBio Kat No:201-12- 0631) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm'de kaydedildi. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, < %9 ve < %11 idi. IL-

6 için minimal saptanabilir düzey 0.412 ng/mL idi.

Serumda periostin (POSTN) tayini, human POSTN sandviç ELISA kiti (SunRedBio Kat No:201-12- 4519) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm'de kaydedildi. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, < %10 ve < %12 idi. IL-6 için minimal saptanabilir düzey 0.625 ng/mL idi.

Serumda “sklerostin domain containing protein 1” (SOSTDC1) tayini, human SOSTDC1 sandviç ELISA kiti (SunRedBio Kat No:201-12- 4868) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm'de kaydedildi. İntraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, < %10 ve < %12 idi. IL-6 için minimal saptanabilir düzey 0.151 ng/mL idi.

3.3. İstatistik Analizler

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 hazır paket programı yardımıyla yapılmıştır. Kontrol grubu verilerinin normal dağılmadığı görüldüğünden tüm sürekli değişkenlere ait özet veriler median (interquartile range; IQR) olarak verildi. Aynı nedenle gruplar arası karşılaştırmalarda non-parametrik test istatistikleri kullanıldı. Sürekli değişkenler median ve interquartile range (IQR), kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilecektir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, post hoc analiz için Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analiz yöntemleri kullanıldı. Gruplar arasında dolaşan periostin, sklerostin ya da DKK-1 açısından fark saptanacak olursa tek veya çok değişkenli regresyon analizleri ile bu farklılık üzerinde etkili olabilecek klinik, demografik ve laboratuvar değişkenlerin ortaya konulmasına çalışıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve bazı klinik özellikleri tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik ve bazı klinik özellikleri

	Psöriatik Artrit (n=70)	Psöriazis (n=35)	Kontrol (n=36)
Yaş, median (IQR)	43 (17)	44 (20)	38(16)
Kadın n (%)	49 (69)	15 (%42)	23(%63)
Eğitim süresi, median (IQR)	8(7)	8(7)	15(4)
Sigara, Halen kullananlar n (%)	24 (%33,8)	15(%42)	13(%36)
Kullanım süresi, median (IQR)	9(17)	10(19)	16(13)
PSA başlangıç yaşı, median (IQR)	6 (8)	N/A	N/A
Psöriazis başlangıç yaşı, median (IQR)	15(20)	10(11)	N/A

IQR: interquartile range

Gruplar arasında yaş ($p=0,07$), cinsiyet ($p=0,24$) sigara kullanımı($p=0,57$) açısından fark saptanmadı. Psöriazis hasta grubunda, psöriazis başlangıç yaşının sayısal daha erken olduğu dikkatimizi çekti ancak iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı($p=0,124$). Eğitim süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubunda yüksek bulundu.

Grupların komorbid hastalıklarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo’5 de belirtilmiştir. Gruplar arasında diyabet PsA ve Psöriazis grubunda nümerik olarak daha çok görülmesine rağmen fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. PsA grubunda 2, Psöriazis grubunda ise 1 hastanın malignite tanısı vardı.. Takip oldukları klinikler tarafından kür/remisyon kabul edilmiş olup hastalar herhangi bir tedavi almıyordu. Bu durum gruplar arasında ise istatistik anlamda bir fark oluşturmamaktadır.

Tablo 5. Komorbid Hastalıklar

	Psöriatik Artrit (n=70)	Psöriazis (n=35)	Kontrol (n=36)	P
Hipertansiyon, n (%)	8 (11,3)	7 (20)	1 (2,8)	,022
Diabetes Mellitus, n (%)	7(9,9)	3(8,6)	0	,155
Kardiyovasküler Hastalık, n (%)	1 (1,4)	1(2,9)	0	,311
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	1(1,4)	1(2,9)	0	,311
Hiperlipidemi, n (%)	1(1,4)	2(5,7)	2(5,6)	,988
Obezite, n (%)	4(5,6)	0	2(5,6)	,252
Gebelik, n (%)	0	0	0	
Malignite, n (%)	2(2,8)	1(2,9)	0	,403

IQR: Interquartile Range

PsA hasta grubu ile diğer gruplarla karşılaştırıldığında; BASDAI (p=0,000), BASFI (p=0,000), DAS28 (p=0,000), ASQOL (p=0,000), hasta yorgunluk düzeyi(p=0,000), hasta ağrı düzeyi(p=0,000), HAQ skoru, Dermatolojik yaşam kalite skoru (p=0,02) ile PASI skoru (p=0,028) diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarının bazı laboratuvar verileri tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Temel Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Psöriatik Artrit (n=70)	Psöriazis (n=35)	Kontrol (n=36)	P
CRP,median (IQR)	0,5(1,4)	0,3(0,6)	0,2(0,35)	,003
AST,median (IQR)	18(7)	19(7)	18(8,8)	,08
ALT,median (IQR)	21(16)	21,5(16,5)	18(12,8)	,10
Total Kolesterol,median (IQR)	204(65)	190(45)	183(36)	,14
Trigliserit,median (IQR)	123(74)	135(108)	92(64)	,03
HDL,median (IQR)	47(14)	42(16)	52(18)	,02
LDL,median (IQR)	122(55)	117(44,5)	108(40)	,09
Ürik asit,median (IQR)	4,4(1,9)	5,3(1,9)	4,7(1,9)	,03
Kreatin,median (IQR)	0,67(0,1)	0,8(0,1)	0,7(0,2)	,47
Romatoid Faktör,median (IQR)	N/A	N/A	N/A	N/A
Kreatin Kinaz(CK), median (IQR)	65,5(46)	128,5(545,3)	87(42,8)	,25
Laktik Dehidrogenaz(LDH), median (IQR)	165(44)	164(44,5)	179(49)	,44
Alkalen Fosfataz,median (IQR)	77(25,5)	71(25)	55(21,8)	,000
Kalsiyum,median (IQR)	9,3(0,4)	9,3(0,5)	9,1(0,3)	,03
Albumin,median (IQR)	4,2(0,3)	4,3(0,4)	4,3(0,38)	,8
CCP ,median (IQR)	0(0)	N/A	0(0)	,72

Laboratuvar verilerinde gruplar arasında CCP antikoru, albumin, LDH, CK, RF, LDL, Total Kolesterol, AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

CRP değeri Kruskal-Wallis ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında, kontrol grubu CRP değeri PsA ve psöriatik artrit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük CRP değerine sahipti. PsA ve psöriazis grupları arasında ise istatistiki anlamlı bir fark saptanmadı.

Ürik asit, Psöriazisli hastalarda, PsA'lı hastalara göre anlamlı yüksek saptanırken(p=,011) kontrol grubu ile PsA grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Psöriazis ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında trigliserit anlamlı olarak yüksek (p= 0,01) HDL anlamlı olarak düşük (p=0,006) olarak gözlemlendi. Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiki anlamlı bir fark oluşmadı.

Kreatin ise psöriazis grubunda diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubu ile PsA arasında ise bir fark yoktu.

Alkalen Fosfataz kontrol grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak (p=0,000) düşük saptanırken, hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Kalsiyum kontrol grubunda Psöriazis grubu ile karşılaştırılınca anlamlı (p=0,000) bir fark mevcuttu. Bu fark kalan grup karşılaştırmalarında ise saptanmadı.

Çalışmada araştırdığımız serum periostin, DKK-1 ve sklerostin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 7'te belirtilmiştir.

Tablo 7. Periostin ve Diğer belirteçlerin Verilerinin Karşılaştırılması

	Psöriatik Artrit (n=70)	Psöriazis (n=35)	Kontrol (n=36)	P
DKK-1 median (IQR)	59,1 (33,3)	55,8(43,7)	137,5 (101,2)	0,001
Periostin median (IQR)	92,9 (91,6)	89,9 (85,0)	98,5 (178,8)	0,782
Sclerostin median (IQR)	19,2 (11,8)	18,8 (16,2)	47,3 (30,7)	0,000

IQR: interquartile range

Periostin serum düzeyleri, üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,782).

DKK-1; kontrol grubu ile PsA karşılaştırıldığında(p=,003) ve kontrol grubu ile psöriazi karşılaştırıldığında (p=,000) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. PsA ve psöriazis grupları karşılıklı incelendiğinde ise bu fark istatistiki bir anlamlılığa ulaşmadı (p=0,141).

Sklerostin;kontrol grubu ile PsA karşılaştırıldığında (p=0,000) ve kontrol grubu psöriazis ile karşılaştırıldığında(p=,000)istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. PsA ve psöriazis serum sklerostin düzeyleri arasında ise istatistiki anlamlı bir fark gözlenmedi (p=514).

Psöriatik artritli grup içerisinde AntiTNF kullanan 23 hasta mevcut idi. Bu hastalar dışlandığında kalan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında periostin düzeylerinde istatistiki bir fark oluşmadı (p=0,473).

Serum periostin düzeyi ile sclerostin, Dkk-1 düzeyleri arasında; psöriatik artritli hastalar arasında istatistiki anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kemik formasyonunda ve artrit patogenezinde, Wnt yolağının önemine dair çeşitli yayınlar bulunmaktadır[24,56]. Periostin ise fibröz displazili hastalarda intramembranöz ossifikasyon için önemli bir belirteç olarak gösterilmiştir[6].

Çalışmamızda serum Sclerostin ve Dkk-1 düzeyleri psöriatik artritli hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Periostin düzeyi ile ilişkili anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Bu moleküller ile ilgili psöriatik artrit alanında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Dalbeth N. ve arkadaşları yaptığı çalışmada serum Dkk-1 düzeyini sağlıklı kontrol grubu ve psöriazis hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptamıştır[56].

Çalışmamızda istatistiki olarak düşük saptanılan Dkk-1 düzeyleri Dalbeth'in çalışması ile korele değildir. Diğer çalışmada alınan hasta ve kontrol grubunun sayısal olarak sınırlı olması, hiç biyolojik ajan alan hastanın dahil edilmemiş olması nedeniyle kısıtlı olmakla beraber, Dkk-1 ve diğer moleküller açısından veri sağlamaktadır.

PsA hastalarında sclerostin ve periostin ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Mevcut veriler ışığında sclerostin, PsA hastalarında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Periostin düzeyi ile PsA arasında bir ilişki saptanmamıştır.

PsA' daki yeni kemik oluşumu patogenezinde rol oynayan moleküllerin tespit edilmesi ve bu moleküllere yönelik geliştirilecek olan tedaviler, eklem ve omurga hareketlerinin korunmasında etkin bir araç olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;133:377–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.339>
2. , Clinical Manifestations, and Diagnosis of Psoriasis [Internet]. 2016. p. 1–21. Available from: www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?source=search_result&search=psoriasis&selectedTitle=2%7E150
3. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. *Psoriasis - A Systemic Disease* [Internet]. 2012;57–68. Available from: <http://www.intechopen.com/books/psoriasis-a-systemic-disease/psoriasis-history-definition-and-treatment-through-centuries>
4. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis research & therapy* [Internet]. 2009;11:214. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2688229&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature medicine* [Internet]. 2007;13:156–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237793>
6. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, Shimazaki M, Kii I, Grigoriadis AE. Periostin , a novel marker of intramembranous ossification , is expressed in fibrous dysplasia and in c-Fos – overexpressing bone lesions ☆. *Human Pathology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;40:226–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2008.07.008>
7. Akar S, Uslu S. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM PERİOSTİN DÜZEYİ VE ETKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLER. 2015.
8. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;133:287–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.434>
9. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. NIH Public Access. 2009;41:199–204.

10. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *The Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 1997 [cited 2016 Apr 9];109:183–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9242505>
11. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK, Pilkington SM, Massey KA, Bennett SP, et al. Diet in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2016 Apr 9];71:1053.e1–1053.e16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214015771>
12. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S, Lowes MA, et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2016 Apr 9];67:931–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962212001429>
13. Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis. *UpToDate* [Internet]. 2015;1–10. Available from: www.uptodate.com
14. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1973;3:55–78.
15. Helliwell P, Coates L. Interleukin-17 inhibition in psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2015;386:1114–6.
16. Gladman DD, Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. *UpToDate* [Internet]. 2014;1–12. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriatic-arthritis>
17. Editor S, Gladman DD, Ritchlin C, Editor D, Romain PL. Pathogenesis of psoriatic arthritis *Pathogenesis of psoriatic arthritis*. 2013;1–10.
18. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 33:S31–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471338>
19. Medical C, Evaluation E. C LINICAL AND E XPERIMENTAL R HEUMATOLOGY S UPPLEMENT 2015 – P SORIATIC A RTHRITIS. 2015;4–6.
20. Mortezaei M, Thiele R, Ritchlin C, Thiele R. The joint in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33:22–5.

21. Schett G. Apremilast in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 2015;33:S98–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472278>
22. Johnsson HJ, McInnes IB. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 33:115–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471946>
23. Ritchlin C, Haas-Smith S. Mechanisms of TNF- α -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *Journal of Clinical ...* [Internet]. 2003;111:821–31. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/abstract/111/6/821>
24. Schett G, Zwerina J, David J. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nature clinical practice. Rheumatology*. 2008;4:473–80.
25. Alfieri CM, Cheek J, Chakraborty S, Yutzey KE. Wnt signaling in heart valve development and osteogenic gene induction. *Developmental Biology* [Internet]. 2010;338:127–48. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2814915&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *The Journal of clinical investigation* [Internet]. 2005;115:1571–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1090472&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Carlinfante G, Vassiliou D, Svensson O, Wendel M, Heinegård D, Andersson G. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. *Clinical & experimental metastasis* [Internet]. 2003;20:437–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14524533>
28. Lories RJU, Luyten FP. Bone Morphogenetic Protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2005. p. 287–98.
29. Yoshida N, Yoshida K, Hosoya A, Saito M, Yokoi T, Okiji T, et al. Association of TIMP-2 with extracellular matrix exposed to mechanical stress and its co-distribution with periostin during mouse mandible development. *Cell and Tissue Research*. 2007;330:133–45.

30. Kruzynska-Frejtag A, Machnicki M, Rogers R, Markwald RR, Conway SJ. Periostin (an osteoblast-specific factor) is expressed within the embryonic mouse heart during valve formation. *Mechanisms of Development*. 2001;103:183–8.
31. Rios H, Koushik S V, Wang H, Wang J, Zhou H, Lindsley A, et al. Periostin Null Mice Exhibit Dwarfism, Incisor Enamel Defects, and an Early-Onset Periodontal Disease-Like Phenotype. *Molecular and cellular biology*. 2005;25:11131–44.
32. Angelica MD, Fong Y. NIH Public Access. *Current Rheumatology Reports*. 2008;141:520–9.
33. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A prospective , clinical and radiological study of early psoriatic arthritis : an early synovitis clinic experience. *Arthritis Rheumatism [Internet]*. 2003;42:1460–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523223>
34. Veale D, FitzGerald O. Psoriatic arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology [Internet]*. 2002;16:523–35. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41130840\nhttp://dx.doi.org/10.1053/berh.2002.0248\nhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=15216942&id=doi:10.1053%2Fberh.2002.0248&atitle=Psoriatic+arthritis&stitle=Best+>
35. McGonagle D, Tan AL, Tan AL. The enthesis in psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;8–11.
36. McGonagle D. Enthesitis: An autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009. p. 9–13.
37. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70 Suppl 1:i71–6.
38. Acosta Felquer ML, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clinical and experimental rheumatology [Internet]*. 33:S26–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471860>
39. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33:55–9.
40. Lubrano E, Perrotta FM, Kavanaugh A, Kavanaugh A. An overview of low disease activity and remission in psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental*

Rheumatology.

41. Soriano A, Pipitone N, Salvarani C. Cyclosporine in psoriatic arthropathy.

Clinical and experimental rheumatology. 2015;33:101–3.

42. Feldman SR, Dellavalle RP, Ofori AO, Duffin KC. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis [Internet].

[http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-)

[psoriasis?topicKey=DERM%2F5664&elapsedTimeMs=8&source=search_result&searchTerm=psoriasis&selectedTitle=2~150&view=print&displayedView=full](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?topicKey=DERM%2F5664&elapsedTimeMs=8&source=search_result&searchTerm=psoriasis&selectedTitle=2~150&view=print&displayedView=full). 2016.

p. 1–21. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-)

[manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?topicKey=DERM/5664&elapsedTimeMs=8&source=search_result&searchTerm=psoriasis&selectedTitle=2~150&view=print&displayedView=full](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?topicKey=DERM/5664&elapsedTimeMs=8&source=search_result&searchTerm=psoriasis&selectedTitle=2~150&view=print&displayedView=full)

43. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis:

epidemiology, clinical features, course, and outcome. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2005;64 Suppl 2:ii14–7. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1766874&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

44. Gossec L, Smolen JS. Treatment of psoriatic arthritis: management

recommendations. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 2014;33:73–7.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471459>

45. Romain PL. Treatment of psoriatic arthritis Treatment of psoriatic arthritis.

2014;1–18.

46. Singh YN, Verma KK, Kumar A, Malaviya AN. Methotrexate in psoriatic

arthritis. The Journal of the Association of Physicians of India. 1994;42:860–2.

47. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic

diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations

of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 1964;33:82–93. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472658>

48. Woolacott N, Vergel YB, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al.

Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [Internet]. 2006;10:iii – 78. Available from:

[\[49. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics : targets & therapy* \\[Internet\\]. 2014;8:169–82. Available from:\]\(http://sfx.leidenuniv.nl:9003/sfx_local?sid=OVID:Embase&issn=1366-5278&isbn=&volume=10&issue=31&spage=iii&date=2006&pid=%3Cauthor%3E Woolacott+N.%3C%2author%3E</p></div><div data-bbox=\)](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed7&AN=2006533267\nhttp://sfx.leidenuniv.nl:9003/sfx_local?sid=OVID:Embase&issn=1366-</p></div><div data-bbox=)

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4000175&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

50. Köhm M, Burkhardt H, Behrens F. Anti-TNF α -therapy as an evidence-based treatment option for different clinical manifestations of psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 33:S109–14. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472504>

51. Mease P. A short history of biological therapy for psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* [Internet]. 2015;33:104–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472182>

52. Mease P. Infliximab (Remicade) in the treatment of psoriatic arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006;2:389–400.

53. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial for the IMPACT 2 investigators. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150–7.

54. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van Den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). 2008 [cited 2016 Jul 30]; Available from: <http://>

55. Kavanaugh A, Van Der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis*

and Rheumatism. 2012;64:2504–17.

56. Dalbeth N, Pool B, Smith T, Callon KE, Lobo M, Taylor WJ, et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis research & therapy* [Internet].

2010;12:R164. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2945067&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

