

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSÖRİAZİS, PSÖRİYATİK ARTRİT VE ROMATOİD ARTRİTTE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE KARDİOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ÖZLEM ÖZKUL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSÖRİAZİS, PSÖRİYATİK ARTRİT VE ROMATOİD ARTRİTTE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE KARDİOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ÖZLEM ÖZKUL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. AYTEN YAZICI

KOU KAEK: 2014/122 7/8

2015

İçindekiler

1. KISALTMALAR DİZİNİ	v
2. TABLOLAR DİZİNİ	viii
3. GİRİŞ VE AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER.....	2
4.1. Psoriasis	2
4.1.1. Tanımı	2
4.1.2. Tarihçesi.....	2
4.1.3. Epidemiyoloji.....	2
4.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler	3
4.1.4.1. Genetik Yatkınlık	3
4.1.4.2. Fiziksel Travma	4
4.1.4.3. Enfeksiyonlar	4
4.1.4.4. Stres	4
4.1.4.5. İlaçlar	4
4.1.4.6. İklim	5
4.1.4.7. Endokrin Faktörler	5
4.1.5. Patogenez	5
4.1.6. Histopatoloji.....	6
4.1.7. Klinik özellikler	7
4.1.8. Tanı.....	8
4.1.9. Prognoz	8
4.1.10. Klinik Skorlama	9
4.1.11. Tedavi.....	9
4.2. Psoriatik Artrit.....	10

4.2.1. Tanımı	10
4.2.2. Tarihçesi.....	10
4.2.3. Epidemiyolojisi	11
4.2.4. Etiyopatogenez.....	11
4.2.4.1. Genetik Faktörler	11
4.2.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar	12
4.2.4.3. Enfeksiyonlar	13
4.2.5. Klinik Özellikler	13
4.2.5.1. Artrit Paternleri	14
4.2.5.2. Ekstraartiküler Bulgular	15
4.2.5.3. Radyolojik Bulgular	16
4.2.5.4. Laboratuvar Bulguları.....	17
4.2.6. Tanı.....	17
4.2.7. Tedavi.....	18
4.2.7.1. Klasik İlaçlar	18
4.2.7.1.1. NSAİİ ve Glukokortikoidler	18
4.2.7.1.2. Metotreksat	19
4.2.7.1.3. Sulfasalazin	19
4.2.7.1.4. Leflunomid.....	19
4.2.7.2. Biyolojik Ajanlar	20
4.3. Romatoid Artrit.....	20
4.3.1. Epidemiyoloji.....	21
4.3.1.1. İnsidans-Prevalans	21
4.3.1.2. Risk Faktörleri	21
4.3.2. İmmunpatogenez ve Patoloji.....	23
4.3.2.1. Hücresel İmmünite.....	23

4.3.2.2. Hümorale İmmünite	24
4.3.2.3. Otoantikolar	24
4.3.3. Tanı ve Klinik	25
4.3.3.1. Tanı Kriterleri	25
4.3.3.2. Klinik	27
4.3.3.2.1. Eklem Bulguları	27
4.3.3.2.2. Eklem Dışı Tutulum	27
4.3.3.3. Radyolojik Bulgular	29
4.3.3.4. Hastalık Aktivitesinin Ölçülmesi	30
4.3.4. Tedavi	31
4.3.4.1. Kortikosteroidler	31
4.3.4.2. Konvansiyonel DMARD'lar	31
4.3.4.3. Biyolojik Tedaviler	32
4.3.5. Prognoz	33
4.4. Metabolik Sendrom	33
4.4.1. Tanım	33
4.4.2. Etiyoloji ve Patogenez	35
4.4.3. Tanı Kriterleri	35
4.4.4. Tedavi	36
4.4.4.1. Diyet ve Egzersiz	37
4.4.4.2. Farmakolojik Tedavi	37
4.5. Psöriatik Artrit ve Metabolik Sendrom	38
5. YÖNTEM VE GEREÇ	39
6. BULGULAR	41
7. TARTIŞMA	47
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	52

9. ÖZET	53
10. ABSTRACT	55
11. KAYNAKLAR	57



1. KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	5 Aminosalisilik Asit
ACPA	Anti Sitrulinize Protein Antikoru
ACR/EULAR	The American College of Rheumatology/Avrupa Romatizma Birliği
AHA/NHLBI	The American Heart Association /National Heart,Lung, and Blood Institute
ANA	Anti Nukleer Antikor
ANTI CCP	Anti Siklik Sitrulinize Peptid
AS	Ankilozan Spondilit
ASH	Antijen Sunan Hücre
ATP 3	Adult Treatment Panel 3
BASDAI	BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CASPAR	Classification of Psoriatic Arthritis
CRP	C Reaktif Protein
CTLA	Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein
DAS 28	Disease Activity Score 28
DIF	Dıstal Interfalangial Eklem
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
DNA	Deoksiribonukleik asit
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
ELIZA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FC	The Fragment Crystallizable Region
GIS	Gastrointestinal Sistem
HAQ	Hastalık Değerlendirme Anketi
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	High Density Lipoprotein
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus 1
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOMA	The Homeostatic Model Assessment
HQ	Hidroksiklorokin
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diabet Cemiyeti
IFN	İnterferon
IG	Immunglobulin
IL	İnterlökin
IRF	Interferon Düzenleyici
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KIR	Kıller Reseptor
LCE	Late Cornified Envelope
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
MDHAQ-RAPLD	The Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire-Routine Assessment of Patient Index Data Scores
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MHC	Major Histocompatibility Complex
MKF	Metakarpofalangingial Eklem
MR	Manyetik Rezonans
MTF	Metatarsofalangingial Eklem

MTX	Metotreksat
NCEP-ATP3	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3
NFkB	Nukleer Faktor Kappa B
NHANES 3	The National Health and Nutrition Examination Survey
NK	Naturel K�ller
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAD	Peptidylarginine Deiminase
PAI	Plazminojen Aktivator İnhibitor
PASI	Psoriasis Area Severity İndex
PIF	Proksimal İnterfalangial Eklem
PsA	Psöriatik Artrit
PSORS 1	Psoriazis Susceptibility 1 Locus
PUVA	Psoralen Ultraviöle A
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktor
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF	Tumor Nekrozis Faktor
TRAF	TNF Reseptor Associated Factor
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasculer Endothelial Growth Factor
VIP	Vasoaktif İntestinal Polipeptid
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık �rg�t�

2. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Psöriazis Sınıflaması (26).....	7
Tablo 2. PsA eklem tutulum tipleri (73)	14
Tablo 3. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı (89).....	18
Tablo 4. ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri (120).....	26
Tablo 5. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri (167)	36
Tablo 6. Psöriazis, PsA ve RA'nın demografik özellikleri.....	41
Tablo 7. Psoriasis, PsA ve RA gruplarının metabolik sendrom ve kardiovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması	42
Tablo 8. Psöriazis, PsA ve RA hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .	43
Tablo 9. Psöriazis, PsA ve RA'da cinsiyete göre farklılık gösteren parametreler	45
Tablo 10. Psöriazis, PsA ve RA'da kullanılan ilaçlar.....	46

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis dünya nüfusunun %1'lik kısmını etkileyen, klinik olarak gümüşi mika benzeri skuamla kaplı, eritemli, düzgün sınırlı papüller ve yuvarlak plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Psoriatik artrit (PsA) karakteristik olarak psoriasisli hastalarda ortaya çıkan, spondiloartropati grubunda yer alan inflamatuvar artrit verilen isimdir. (2). Romatoid artrit (RA) ise nedeni bilinmeyen, kronik, çok sayıda sistemi ilgilendiren, çevre eklemleri simetrik tutan inatçı inflamatuvar bir sinovit tablosudur (1).

Literatürde yapılan araştırmalarda metabolik sendrom-psoriasis-psoriatik artrit birlikteliğine değinen çalışmalar bulunmaktadır. 2010 yılında Çelik ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada 100 psoriasis vulgarisli hasta 100 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak ATP3 metabolik sendrom kriterleri kullanılarak metabolik sendrom birlikteliği araştırılmıştır. Sonuç olarak psoriasis ve sağlıklı kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark bulunmamış; ancak psoriasisli hasta grubunun ortalama trigliserid düzeyi kontrol grubuna oranla daha yüksek ve HDL kolesterol düzeyi ise daha düşük bulunmuştur (3). 2014 yılında yapılan bir çalışmada 50 psoriasis ve 50 sağlıklı kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı karşılaştırılmış olup psoriatik olguların %62'sinde metabolik sendrom saptanmış; sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %24 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (4). Malkıç Salıhbegovic ve ark.'larının 70 psoriasis hastasında yaptıkları bir çalışmada da ciddi psoriasis hastaları ile metabolik sendrom sıklığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (5).

Son zamanlarda metabolik sendromun kronik, düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu saptanmış olup biz de bu çalışmada psoriasis ve PsA olgularında metabolik sendrom sıklığını RA hastalarıyla kıyaslayarak metabolik sendrom sıklığının artmış olduğu hipotezini desteklemek ve metabolik sendrom kriterlerini oluşturan parametreler ile ilgili değişken verilere katkıda bulunmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Psoriasis

4.1.1. Tanımı

Psoriasis; sık görülen, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etiyolojide rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (6).

4.1.2. Tarihçesi

Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Psoriasisin tanımlandığı ilk yazılı belgeler Hipokrates'e ait (M.Ö. 460-377) olup eserinde "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır. Yunancada "psora" terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıkları için kullanılmaktadır (7). Ferdinand von Hebra (1816-1880), 1841'de hastalığı ayrıntılarıyla tanımlamış ve bu hastalığa "psoriasis" adını vermiştir (8,9).

4.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasisin sıklığı çeşitli ülkelerde ve ırklarda %0,5-4,6 oranlarında değişmektedir (8).

Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen hastalığın sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (6). Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermektedir (8). Psoriasis, kuzey Amerika ve batı Avrupa'da sık görülmekte olup Japonlar ve Çinliler gibi sarı ırkta, Latin Amerikalılarda, Kızılderililerde, Eskimolarda ve zencilerde ise daha az görülmektedir (10).

En yüksek prevalans Norveç'tedir. Hastalığın prevalansı İngiltere'de %1,5-1,6, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,5-2,5 ve Çin'de %0,2'dir. Kundakçı ve ark.'ları Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada, psoriasis sıklığını %1,3 olarak belirlemişlerdir (11).

Hastalık en sık üçüncü dekat olmak üzere herhangi bir yaşta başlayabilir (11). Fernandiz ve ark.'ları (12), ispanyol populasyonunda yaptıkları çalışmada, erkek ve kadın dağılımının eşit, etkilenen hasta yaşının ise 20-50 olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Kundakçı ve ark.'nın yaptığı çalışmada, psoriasisin kadınlarda 1,5 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda hastalık daha erken yaşta başlama eğilimindedir (11).

4.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler

4.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Yaşam boyu psoriasis olma riski, anne veya babada hastalık varlığında %14, her ikisi de etkilenmişse %41, bir kardeş etkilenmişse %6 olarak bulunmuştur. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda psoriasis görülme oranı tek yumurta ikizlerinde %64, çift yumurta ikizlerinde ise %15 olarak bulunmuştur (6). Genetik çalışmalarda psoriasis için bazı özgün loküsler tanımlanmıştır. 6p21 kromozomu üzerinde majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içindeki psoriyazise yatkın (PSORS1) gen kümesi, psoriasisin ana genetik kaynağı olarak düşünülmektedir (13,14).

Psoriasis ile insan lökosit antijen (HLA) tipleri arasındaki ilişki de genetik yatkınlığı desteklemektedir. Erken başlangıçlı psoriasis tipinde (40 yaşından önce) HLA-Cw6, -B57 ve -DR7 genel populasyondan daha sık saptanmış olup ailesel kalıtım söz konusudur (15). HLA-B17 şiddetli fenotip ile ilişkilidir (16). Geç başlangıçlı tipte ise (40 yaşın üzerinde başlar), HLA birlikteliği zayıftır. En sık birliktelik HLA-Cw2 ile bildirilmiştir (17).

Epidermal hücre farklılaşmasında önemli olan zar proteinlerini kodlayan 1q21 kromozom üzerindeki "Late Cornified Envelope" (LCE) gen kümesi psoriasis için kabul edilen gen kümesidir (18).

4.1.4.2. Fiziksel Travma

Travma psoriasisde en önemli tetikleyici faktörlerden biridir (8). Travma sonucu psoriatik hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması Köbner fenomeni olarak tanımlanmıştır (19). Çok değişik tipte hasarlar psoriasisde Köbner cevabına sebep olabilsede en iyi tanımlananlar çizikler, ısırık, yanık, enjeksiyon yerleri, güneş yanığı, tatuaj ve aşı yerleridir. Köbner fenomeni (izomorfik cevap olarak da bilinir) genellikle travmadan 7-14 gün sonra ortaya çıkar ve cilt lezyonlarının alevlenmesine neden olabilir (20).

4.1.4.3. Enfeksiyonlar

Guttat psoriasis, A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonu ile alevlenebilmektedir (21). İnsan immün yetmezlik tip 1 virüsü (Human immunodeficiency virus I; HIV-I) psoriasisde ciddi alevlenmelere sebep olabilir. HIV pozitif kişilerde psoriasis insidansı artmış olup HIV ilişkili psoriasis standart tedavilere daha dirençlidir (22).

4.1.4.4. Stres

Uzun süreli ağır stres durumları da psoriasisde sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir. Stresin, substans P ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyararak etkili olduğu bildirilmiştir (23). Alkol ve sigara da hastalığı alevlendirebilir (24).

4.1.4.5. İlaçlar

Psoriasisde alevlenmesine en sık sebep olan ilaçlar beta-blokerler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ajanlar ve anjiyotensin konverting enzim inhibitorleridir. Daha nadir olarak klonidin, olanzapin, amiodaron, digoksin, doksisisiklin, gemfibrozil, simetidin, imiquimod, α ve β interferon, penisilin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlar da psoriasisde tetiklenmesine sebep olabilir (22).

Sistemik kortikosteroid tedavisi almakta olan psoriatik hastalarda tedavinin kesilmesi de psoriasis lezyonlarının alevlenmesine yol açabilir (8).

4.1.4.6. İklim

Ultraviyole ışınları, orta ve ciddi psoriasisde kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. Ekvatora yakın ülkelerde psoriasisin daha az sıklıkta olması, doğal ultraviyolenin psoriasis üzerindeki pozitif etkisini gösterse de hastaların küçük bir kısmında şiddetli güneş ışığına maruz kalmak tetikleyici rol oynayabilmektedir. Bu hastalarda yaz aylarında lezyonlarda alevlenmeler görülebilir (25).

4.1.4.7. Endokrin Faktörler

Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasis düzeltilmesine rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirebilir. Gebelikte generalize püstüler psoriasis gelişebilir (26). Genel olarak psoriasis seyrinde gebelik döneminde düzelmeye, sonrasında ise kötüleşme oluyor denebilir (27).

4.1.5. Patogenez

Psoriasis patogenezini tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle T lenfosit aktivasyonu ve keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde durulmaktadır. Bu hiperproliferatif durum normal epidermisle karşılaştırıldığında aşağıdaki değişikliklerle karakterizedir:

- Artmış epidermal hücre sayısı
- Hücrelerde artmış DNA sentezi
- Keratinositlerde kısalmış hücre siklus süresi
- Epidermal değişim süresinin kısalması

Psoriatik deride hücre siklusunda G1 faz oldukça kısalmakta ve normal deride istirahat halindeki G0 ve G2 fazlarındaki hücreler de mitoz olayına katılmaktadırlar. Birçok bulgu psoriasisin immünolojik bir hastalık olduğunu desteklemektedir (28).

Patogenezde en çok üzerinde durulan mekanizma immün sistemde T hücrelerinin aktivasyonudur. T hücrelerinin patogenezindeki önemini destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

- ❖ Köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye göçüdür.
- ❖ İnterferon (IFN)- γ intradermal olarak enjekte edildiği bölgede lezyon oluşumuna yol açar.
- ❖ Spesifik T hücre süpresörleri psoriasis tedavisinde etkilidir.
- ❖ Psoriasis lezyonlarından izole edilen T hücre klonları keratinosit proliferasyonunu indükler.
- ❖ Psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliği, alıcıda psoriasis lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır.
- ❖ İmmün yetmezlikli fareye, T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriatik deri lezyonlarının geliştiği görülmüştür (29, 30, 31).

Birkaç çalışmada vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artışının psoriasis patogenezinde erken ve önemli bir basamak olduğu gösterilmiştir. VEGF, angiogenezi direkt olarak; endotelial hücrelerin proliferasyonunu ve endotel hücrelerinin permeabilitesini indirekt olarak artırır (32).

4.1.6. Histopatoloji

Psoriasisde dermatopatolojik inceleme dışında tanıya götürecek rutine girmiş bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Erken psoriasis lezyonlarında ilk değişiklik üst dermiste yüzeysel perivasküler lökosit infiltrasyonu ile dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem gelişimidir. Papiller dilatasyon konjesyon ve ödem ilk 24 saatte tespit edilebilir. Dermal papilla ucunda bulunan nötrofillerin epidermise ilerleyerek parakeratotik bölgelerde toplanmalarıyla "Munro mikroabseleri" oluşur. Parakeratotik tabakanın hemen altında bulunan epidermal hücreler stratum spinosumun üst yarısında toplanan nötrofillerle karışık bir şekilde sponjiyiform bir püstül oluşturur; bu sponjiyotik püstül içinde nötrofillerin birikimi "Kogoj'un sponjiyiform püstülü" olarak adlandırılır. Bu iki bulgu, psoriasis için

patognomoniktir (6, 10, 33).

4.1.7. Klinik özellikler

Psoriasis, klinik olarak püstüler ve non-püstüler psoriasis olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir (Tablo 1) (26).

Tablo 1. Psoriasis Sınıflaması (26)

Püstüler Psoriasis	Non-Püstüler Psoriasis
Generalize Püstüler Psoriasis	Psoriasis Vulgaris
Lokalize Püstüler Psoriasis	Guttat Psoriasis
	Psöriatik Artrit
	Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisli hastaların yaklaşık %90'ı plak psoriasisli (Psoriasis vulgaris) hastalardır (34).

Plak Psoriasis: Tüm yaş grupları içinde en yaygın görülen klinik form psoriasis vulgaristir. Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Lezyonlar simetrik olarak kafa, dirsek ekstansör yüz, diz, sırt, göbek ve sakral bölgede görülür (34, 35, 36).

Guttat Psoriasis: Özellikle çocuklarda sık görülen bir psoriasis tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde kırmızı-pembe renkli papüller şeklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psoriasisini tetikleyen en önemli etkidir. Psoriasisin bu tipinde uzun yıllar içinde spontan düzelmeye izlenebilmektedir (8, 26).

Eritrodermik Psoriasis: Eritemin en baskın özellik olarak gözlendiği psoriasis tipidir. Vücudun %80 ve daha fazlasını tutan yaygın formdur. Baştan ayağa kadar yaygın eritem ve pullanma ile karakterizedir. İritan topikal tedavilere yanıt olarak generalize Köbner cevabı şeklinde de ortaya çıkabilir (37).

Palmoplantar Psoriazis: Palmoplantar psoriazis ise el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir (38). Sıklıkla el ve ayaklarda fissürler oluşturur ve buna ağrı eşlik eder. Palmoplantar psoriaziste eritem baskın değildir; daha çok skuam hâkimdir (7,8).

Tırnak Psoriazisi: Tırnak tutulumu hastaların %10-70'inde bildirilmiştir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Psoriazisteki tırnak değişiklikleri tırnak matriks tutulumu (pitting, lökonişi, lanulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatağı tutulumu (onikoliz, yağ damlaları veya salamon lekeleri, splinter hemoraji ve hiperkeratoz) bulgularını içermektedir (34).

Püstüler Psoriazis: Yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonları olabilen steril püstüllerle seyreden psoriazisin şiddetli bir formudur. Yaygın halsizlik, ateş, diare, lökositoz ve hipokalsemi görülebilir. Hepatik anormalliklerle beraberliği gösterilmiştir. Gebelik, enfeksiyonlar, oral glukokortikoidler püstüler psoriazis için tetikleyici olabilir. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (26).

4.1.8. Tanı

Psoriaziste tanı detaylı anamnez, klinik muayene, hastalığa özgü fenomenler ve nadiren diğer tanıları ekarte etmek için başvuru histopatolojik inceleme ile konur. Nonspesifik olarak C-reaktif protein (CRP), makroglobülin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hastalığın aktivitesine, yaygınlığına ve artrit varlığına bağlı olarak artmaktadır. Lezyonlarda minimal kaşıntı olması veya hiç kaşıntı olmaması ve aile öyküsünün pozitif olması psoriazis tanısını destekleyici özelliklerdir. İntergluteal eritem, diffüz saçlı deri tutulumu ve travma alanlarında lezyonların gelişmesi (Köbner fenomeni) psoriazis için karakteristiktir. Klinik muayene ile tanı konulamadığında 4mm punch biyopsi yapılması önerilmektedir (7).

4.1.9. Prognoz

Psoriazisin seyri oldukça değişkendir ve hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların

lokalizasyonu, psoriazisin klinik tipi, hastanın tedaviye uyumu prognoz açısından önemlidir (35). Erken başlangıçlı ve aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Jeneralize püstüler psoriazis ve eritrodermik psoriaziste prognoz kötüdür (7).

Psoriazise birçok sistemik hastalık eşlik edebilmektedir. Genel popülasyonda psoriazis sıklığı yaklaşık %2-3 iken, Crohn hastalığı olanlarda psoriazis sıklığı %9 olarak bildirilmiştir (39). Psoriazis hastalarında artmış plazma homosistein ve lipit konsantrasyonlarının aterotrombotik komplikasyon gelişiminde önemli rolü olduğu savunulmuştur (40). İsrail'den yapılan geniş serili bir çalışmada ise, psoriaziste diabetes mellitus ve ateroskleroz sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (41).

4.1.10. Klinik Skorlama

Psoriazis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriazis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremitte [u], alt ekstremitte [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir (42).

4.1.11. Tedavi

Psoriazis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriazisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (43).

Topikal kortikosteroidler en sık kullanılan tedaviler olup etkilerini antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile gösterirler. (44,45). Topikal kortikosteroidler ile salisilik asit kombine halde kullanılabilir (46).

Vitamin D analogları, kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlar konumuna gelmiştir. Toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu

olgularda kullanılır. (44).

Antralin, antipsoriatik-antimitotik etkili bir ajan olup irritasyon ve boyanma yaptığı için kullanımı oldukça azalmıştır. Katranın antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır, günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır (47,48).

Orta veya şiddetli psoriazis olgularında ise, sistemik ilaç tedavisi veya fototerapi tercih edilir. En sık kullanılan tedaviler metotreksat, asitretin, PUVA ve siklosporin tedavileridir (49).

4.2. Psoriatik Artrit

4.2.1. Tanımı

Psoriatik artrit (PsA), sıklıkla önemli fonksiyonel yetersizlik ve bozulmuş yaşam kalitesine yol açan, psoriazis ile ilişkili inflamatuvar bir artrittir. Romatoid faktör (RF) açısından genellikle seronegatifdir. PsA, ortak HLA ilişkileri, karakteristik ortak klinik özellikleri ile seronegatif spondiloartropati ailesinin bir üyesidir (50).

4.2.2. Tarihçesi

Psoriazis ile artrit arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından tanımlanmıştır. “Psoriasis arthritique” olarak ise 1860 yılında Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888'de Bourdillon, psoriazis ve artrit birlikteliğinde distal interfalangeal (DİF) eklemlerin karakteristik tutulumunu vurgulamış, RF'nin tespit edilmesi ile beraber RF ve RA arasındaki ilişki tanımlanmış ve RA için ayrı tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA üzerinde durulmaya başlanmıştır (51).

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

bu grup hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamıştır (50).

4.2.3. Epidemiyolojisi

PsA'nın tam olarak prevalansı bilinmese de Amerikan toplumunda tahmini prevalansı %0,3-1 arasındadır. PsA'nın ırksal bir afinitesinin varlığı saptanmasa da beyaz ırkta siyahlara göre daha sık görülmektedir. Heredite, psoriasis ve PsA'da predispozan bir faktördür. PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında %20 oranında psoriasis , %5 oranında ise PsA tespit edilmiştir (52).

Shbeeb ve ark. PsA'nın yıllık insidansını 3,6/100.000 olarak bulmuştur (53). PsA %70 oranında psoriasisden sonra ortaya çıkar. PsA bazen (%10-15) psoriasis ile eş zamanlı olarak saptanabilir. Bazen de (%15-20) önce PsA sonra psoriasis ortaya çıkabilmektedir. PsA'da E/K oranı farklı çalışmalarda büyük değişiklikler gösterse de ortalama olarak 1/1 kabul edilir (54).

4.2.4. Etiyopatogenez

Romatolojik hastalıkların çoğunluğunda olduğu gibi PsA'nın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (54).

4.2.4.1. Genetik Faktörler

Pek çok çalışmada PsA ve psoriasisde ailesel bir eğilimin olduğu belirlenmiştir. Yine monozigotik ikizlerde PsA konkordansı %30'un üzerinde bulunmuştur (55). PsA'lı ve psoriasisli hastalar karşılaştırıldığında; PsA'da HLA-B7 ve B27, artrit ile komplike olmayan psoriasisde ise B17, Cw6, DR7 daha sık saptanmıştır. PsA'da klinik olarak HLA-B27 spinal hastalıkla, DR4 periferik artrit ile ilişkili bulunmuştur. Psoriasis için en güçlü eğilim loküsü kromozom 6p'deki PSORS1 loküsüdür (56).

Tümör nekroz faktör- α (TNF) hastalığın erken evresindeki en önemli sitokin

olup, miyeloid dentritik hücreleri uyararak psoriaziste anahtar rol oynayan interlökin-12 (IL) ve IL-23 üretimini sağlar. Ayrıca MHC class I ilişkili gen A ve IL-12, IL-23, p40 ve IL-23 reseptörü ile ilişkili polimorfizmler tanımlanmıştır. Ek olarak bazı immünglobulin genlerinin PsA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PsA hastalarının IgA ve IgM seviyeleri sıklıkla yüksek saptanırken IgG seviyesi normal veya düşük saptanmaktadır (50,57).

4.2.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar

PsA'nın karakteristik patolojik özelliği sinoviyal hücre hiperplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülarite artışıdır (57). Sinoviyal hücre hiperplazisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu RA'daki histopatolojik değişikliklerle benzerlik gösterir. Ancak, sinoviyal hiperplazi ve makrofaj infiltrasyonu RA'ya göre daha az iken, sinoviyumda vaskülarite artışı PsA'da daha belirgindir (58).

Hem psoriazis, hem de PsA patogenezinde T hücrelerin ve proinflamatuvar sitokinlerin rolü vardır. Psoriatik deri ve sinoviyal dokuda CD4+ T hücreleri en sık görülen hücre türü iken, entezis ve sinoviyal sıvıda CD8+ T hücreleri daha çok görülmektedir (59). Psoriatik cilt ve sinoviyumdaki sitokin repertuarını monosit ve T hücre kökenli IL-1b, IL-2, IL-10, IL-6, IFN γ ve TNF- α gibi sitokinler oluşturur. Bu sitokinler sinoviyal ve epidermal fibroblastların proliferasyon ve aktivasyonunu indükleyebilmektedir. TNF- α , temel proinflamatuvar sitokindir ve kemik rezorpsiyonunun uyarılması, kemik yapımının ve proteoglikan sentezinin baskılanması gibi çeşitli biyolojik olaylara aracılık ederek eklem hasarı gelişiminde önemli rol oynar. TNF- α ve VEGF gibi anjiyogenik faktörler vasküler proliferasyona yol açabilirler. Natürel killer (NK) T hücrelerinin aktivasyonu psoriazisi tetikleyebilmektedir (60).

NK hücreleri üzerinde immüngloblin benzeri protein ürünleri bulunmaktadır. Bu reseptörlere killer reseptör (KIR) gen ürünleri denmektedir. KIR gen ürünleri HLA sınıf 1 antijenler ile etkileşmektedir. Farklı KIR polimorfizmlerinin farklı etkileri tespit edilmiştir. Örneğin KIR2DS2 veya KIR2DS1 allellerinin homozigot varlığı artmış hastalık riski ile ilişkilidir. Bu bulgular, PsA patogenezinde NK hücreleri ve KIR'ların rolünü desteklemektedir (61).

Psoriasis ve PsA'da cilt ve sinovyal membranda proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (özellikle TNF- α ve IL-1) (62). Aktive T hücrelerden ve mezenkimal hücrelerden salınan TNF- α ve IL-1 sinovyal hücre proliferasyonunu ve eklem yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinazların salınımını da uyarır. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'nın psoriasis ve PsA'da önemli rol oynaması anti-TNF tedavinin önemini de ortaya koymaktadır. Benzer şekilde nükleer faktör kappa B (NFkB) seviyelerinin PsA'lı hastaların cilt ve sinovyal dokularında arttığı gösterilmiştir. Bu veriler bazı sitokinlerin PsA'da inflamasyonu tetikleyici rollerinin olabileceğini düşündürmektedir (63).

4.2.4.3. Enfeksiyonlar

Seronegatif spondiloartritlerin etiyolojisinde sıklıkla enfeksiyonların yer alması, guttat psoriasisın streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonu ile bağlantılı olması nedeni ile PsA'da etiyolojisinde enfeksiyöz etkenler suçlanmıştır (64).

Streptokokkal süper antijenlerin T hücre ekspresyonunu indüklediği, böylece T hücrelerinin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofajlar, langerhans hücreleri, keratinositleri tetikleyerek immun sistemi aktive eder. Tonsillektomiden sonra psoriasisde remisyonun görülmesi de streptokokkal enfeksiyonların hastalığı tetiklediğini gösteren bir başka kanıttır (65).

Hepatit C virüsü, Parvovirüs B19 ile ilişkili psoriasis olguları literatürde mevcuttur. HIV-1 bir diğer önemli tetikleyicidir. HIV pozitif hastalarda psoriasis sıklığının artmadığı ancak hastalığın daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir (66,67).

4.2.5. Klinik Özellikler

Klinik özelliklerinden dolayı PsA; reaktif artrit, AS gibi hastalıklarla beraber spondilartritler grubundadır (54). PsA her iki cinste eşit görülürken, psoriatik spondilartropati yaşlı erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir (E/K: 6/1). Psoriatik spondilartropatinin önemli özelliklerinden birisi genelde periferik artrit de

görülmesidir (68). 30 dk'dan uzun süren sabah tutukluğu hastaların yarısında karşımıza çıkmaktadır. Eklem tutulumu genellikle asimetric karakterdedir, simetric poliartrit de olabilir (69,70). Hastaların %40-50'sinde distal interfalangeal eklem ve omurga tutulumu vardır (71,72).

Tablo 2. PsA eklem tutulum tipleri (73)

Eklem Tutulum Tipleri	Sıklığı (%)
DİF eklem tutulumunun baskın olduğu artrit	25-60
Artritis mutilans	<10
Simetric poliartrit (Romatoid artrit benzeri)	25
Asimetric oligoartiküler poliartrit	70
Spondilit ağırlıklı artrit	40

4.2.5.1. Artrit Paternleri

Moll ve Wright tarafından geliştirilen ve en sık kullanılan sınıflama kriterlerine göre PsA 5 alt tipe ayrılmaktadır (Tablo 2) (73).

- Distal interfalangeal eklem tutulumu:** PsA'da DİF eklemlerin tutulumu, diğer hastalıklardan ayırt edici özellik olarak düşünülür. DİF eklem tutulumu, PsA'lı hastalarda diğer inflamatuvar artritlere göre daha sık tutulur. DİF eklem tutulumunun PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile de ilişkisi bilinmektedir (74).
- Oligoartiküler veya monoartiküler artrit:** Psoriasis eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. PsA'nın başlangıcında yaklaşık %90 civarında bu tutulum şekli görülmektedir (75). Genellikle el ve ayak parmakları ilk olarak etkilenir. Fleksör tendon ve sinovyum inflamasyonu eşlik eder ve tipik sosis parmak görünümüne (daktilite) neden olur. Diz gibi büyük eklemlerin yanısıra DİF, proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal

(MTF) eklemleri de asimetrik olarak tutar. Daktilite yol açabilir (erdem). Aynı zamanda bu patern, erkek hâkimiyetine sahiptir (74).

- c. **Simetrik poliartrit:** PsA'nın en yaygın formudur. RA ile mukayese edildiğinde DİF eklemlerin daha sık tutulduğu, DİF ve PİF eklemlerde kemik ankilozuna eğilim olduğu gözlenir (76).
- d. **Artritis mutilans:** Falanks ve metakarpal kemiklerin progresif osteolizi ile karakterizedir. Sıklıkla sakroiliit ile birlikte görülür. Kemiğin destrüktif lezyonu sonucu gereğinden fazla deri kıvrımı oluşur ve muayene eden, boyu kısalmış olan parmağı ilk uzunluğuna kadar uzatabilir. Buna Teleskop belirtisi denir (76).
- e. **Spondiloartropati:** İzole spondilit nadir görülür (%2-4). Spondilit, sakroiliit olmadan da görülebilir ve sıklıkla asimetriktir. Vertebral tutulum ankilozan spondilitten farklıdır. Vertebralar asimetrik olarak tutulur ve atlantoaksiyel eklem tutulumu izlenebilir. Non marjinal asimetrik sindezmozitler, paravertebral ossifikasyon, daha nadir olarak vertebral füzyon karşımıza çıkmaktadır (74,76).

4.2.5.2. Ekstraartiküler Bulgular

Entezit: Tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu tanımlayan entezit, spondiloartrit histopatolojisinin en önemli özelliğidir. En sık entezit gözlenen bölgeler aşil tendonunun ve plantar fasyanın kalkaneusa yapıştığı yerler ile pelvistir. Entezopati, hastalığın oligoartiküler formunda daha sıktır ve genellikle simetrik olarak gözlenir (77).

Daktilit: Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondilartritlerin genel bulgusudur. El veya ayakta tek parmağın tamamen şişliği şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ayaklarda daha sık oluşma eğiliminin de olup DİF tutulumu ile ilişki gösterir. Sosis parmak, psoriatik artriti olan hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkar ve ilerleyici radyografik eklem hasarının riskini artırmaktadır (78).

Cilt ve Tırnak Değişiklikleri: PsA'da en yaygın ekstraartiküler tutulum psoriatik deri ve tırnak lezyonlarıdır. PsA'lı hastaların pek çoğunda (%85) psoriasis

vulgaris mevcuttur. Pitting en sık rastlanan ve genellikle ilk ortaya çıkan tırnak bulgusudur. Tüm tırnakta sayılarının 20'nin üzerinde olması PsA için destekleyici, 60'ın üzerinde olması ise diagnostik anlam taşır. Diğer tırnak lezyonları onikolizis, tırnakta transvers kabarılaşma, diskolarasyon, ufalanma ve tırnak kaybıdır (79).

Psoriatik tırnak tutulumunun şiddeti, cilt ve eklem hastalığının yaygınlığı ve şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bu ilişki DİF artrit tutulumunda daha da belirgindir. Tırnak psoriazisi için derecelendirme indeksi geliştirilmiştir (80); bu indeksin psoriatik artrit şiddeti ve tutulan eklem sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Göz Bulguları: PsA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde inflamatuvar göz hastalığı mevcuttur. En yaygın problem konjonktivittir (%20). Hastaların sadece %7-16' sında anterior üveit gelişir. PsA' da düşük oranlarda keratokonjonktivitis sikka, keratit gibi diğer göz hastalıkları da bildirilmiştir (82).

4.2.5.3. Radyolojik Bulgular

DİF eklem tutulumu ve asimetrik oligoartrit PsA'da iyi tanımlanan özelliklerdendir. PsA'da erken radyolojik değişikliklerin varlığı, agresif hastalığı ya da hastanın tanımladığından daha uzun bir hastalık süresini göstermektedir. PsA'lı hastalarda erozyon %35-70 arasındadır. Erozyon uzun hastalık süresi ve poliartiküler formda daha fazladır. Ciddi olgularda eroziv değişiklikler "hokka-kalem" arazi deformitesine ya da ciddi osteolize ilerleyebilir. Bu değişiklikler artrit mutilans için tipiktir (83).

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, periartiküler, artiküler ve yumuşak doku inflamasyonunu erken saptamada rutin radyografiden daha duyarlıdır (84,85). MR, entezitin psoriatik artrit için birincil lezyon olduğunu göstermektedir (86). Sakroiliak tutulum, asimetrik veya simetrik şekilde olabilmektedir. Asimetrik tutulum AS'den daha fazla görülmektedir. PsA'da asimetrik ve atlamalı vertebra tutulumu ile servikal tutulum daha fazla görülmektedir (87). Omurgada görülen paravertebral ossifikasyon ya da tıknaz sindesmofitler AS'deki marjinal sindesmofitten farklı olarak görülmektedir (54, 74).

4.2.5.4. Laboratuvar Bulguları

PsA için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık aktivitesi ile paralel olarak akut faz reaktanları tipik inflamatuvar değışiklikler gösterir. Genel olarak kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (74). Hipergamaglobulinemi de PsA'lı hastalarda görülebilmektedir. Özellikle ESH hastalık aktivitesini belirlemede en önemli rehberdir. Ayrıca eklem harabiyeti ile de korelasyon göstermektedir. PsA'lı hastalarda RF pozitifliği yaklaşık olarak %5-10, anti-siklik sitrülünize peptid (anti-CCP) düzeyi de %6-10 civarındadır. Bu pozitiflik daha çok poliartriküler tipte ve kadınlarda görülür. Antinükleer antikor (ANA) pozitiflik oranı ise %10-14 arasında seyretmektedir (83).

PsA'lı hastaların deri lezyonunun şiddeti ile orantılı olarak %10-20 vakada hiperürisemi tespit edilir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre dönüşümüne bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur. Ayrıca fototerapi komplikasyonu sonucu olarak da görülebilir (85).

4.2.6. Tanı

Patognomonik bir laboratuvar testi olmadığından tanı kriterleri tanımlanmıştır. 1970'lerde Moll ve Wrigth tarafından oluşturulan kriterlerde, psoriazisin varlığı, inflamatuvar artrit varlığı, periferal artrit, sakroiliit, spondilit, RF negatifliği yer almaktaydı (88). Ancak bu tanı kriterleri ile birçok hasta tanı dışında kalmaktaydı. PsA için "Classification of Psoriatic Arthritis" (CASPAR) grubunun 2006 yılında yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama geliştirilmiştir (89).

Günümüzde ise CASPAR kriterleri kullanılmaktadır. İnflamatuvar artrit, entezit ya da sırt ağrısının varlığına ek olarak Tablo 5'teki maddelerden hastanın toplam 3 puan alması gerekmektedir. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psoriazis varlığı zorunlu değildir (Tablo 3) (89).

Tablo 3. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı (89)

Puan	Kategori	Açıklama
2	Psöriazis varlığı veya öyküsü veya aile öyküsü	Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında psöriazis öyküsü bulunmalı
1	Tırnak değişikliği	Onikoliz, pitting veya hiperkeratoz
1	Romatoid faktör negatifliği	ELISA veya nefrolometrik
1	Daktilit varlığı veya öyküsü	Parmakların tamamında şişme
1	Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik oluşumu	Osteofit formasyonu dışlanmalıdır

4.2.7. Tedavi

Psoriatik artrit geçmişte hafif bir hastalık gibi düşünülduğünden hekimlerin birçoğu hastalık modifiye edici ilaçları (DMARD) kullanmaya gerek duymaz ve non steroidal anti inflamatuvar ilaçları (NSAİİ) tercih ederlerdi. Ancak son 20 yılda PsA'nın sanıldığı gibi masum bir hastalık olmadığı agresif seyrettiği görülmüştür (90). Hastalığın tedavisinde genelde beş nokta dikkate alınmaktadır. Bunlar psoriazis ve tırnak değişiklikleri, periferik eklem hastalığı, aksiyal tutulum, entezit ve daktilittir (91). Tedavide kullanılan DMARD'ların hastalık üzerine etkisi hakkında randomize kontrollü çalışma yoktur (92).

4.2.7.1. Klasik İlaçlar

4.2.7.1.1. NSAİİ ve Glukokortikoidler

PsA tedavisine genellikle bir NSAİİ ilaç ile başlanmaktadır. Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve non selektif NSAİİ'ler kullanılabilir.

Bu ilaçlarla ilgili de randomize çalışmalar yoktur. Dermatologlar kortikosteroidlerin doz azaltılması sırasında cilt lezyonlarının aktive olabileceğini düşündükleri için kullanımını pek önermemektedir (54).

4.2.7.1.2. Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir. En sık tercih edilen ajandır. Cilt ve artrit bulguları üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Metotreksat (MTX) tedavisi haftada 7,5-15 mg olarak önerilmektedir. 15 mg üzerindeki dozlarda GİS emilimi etkilenebileceğinden parenteral uygulama önerilmektedir. Hastalara folik asit desteği verilmelidir. 25 mg metotreksat tedavisine 6-8 haftada yanıt vermeyen hastalarda farklı seçenekleri değerlendirmek gereklidir (93).

MTX'in en ciddi potansiyel yan etkileri karaciğer toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı ve kemik iliği baskılanmasıdır. MTX ile tedavi edilen hastalarda hepatotoksitenin değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisinin gerekliliği tartışmalıdır. PsA'lı ve psoriazisli 54 hastada yapılan bir çalışmada MTX ile ortalama 6,9 yıl takip edilen hastalarda laboratuvar testlerinin takip için yeterli olduğu gösterilmiştir (93).

4.2.7.1.3. Sulfasalazin

PsA tedavisinde geçmişe göre eski önemini taşımamaktadır. Yapılan çalışmalarda ekstraaksiyel artrit ve seronegatif spondiloartropatilerde plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir. PsA'yı kontrol altına almak için gerekli doz, RA için kullanıldığı dozdan daha yüksektir. Hastalarda sıklıkla GİS yan etkiler görülür. Ek olarak, ilaca bağımlı lupus ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir (94).

4.2.7.1.4. Leflunomid

Pirimidin sentezini inhibe ederek T hücrelerinin baskılanmasını sağlamaktadır. Diyare ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkiler %13,5 hastada görülmüştür. Radyolojik hasar üzerine etkisi bilinmemektedir (95).

4.2.7.2. Biyolojik Ajanlar

Son dönemlerde anti-TNF ajanları tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnfliksımab, etanercept, adalimumab ve golimumab bu grupta kullanılan ilaçlardır. Bu ajanların MTX ile birlikte veya monoterapide etkin olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (96). Bu çalışmalarda kullanılan anti-TNF ajanlarla hem artrit hem de deri bulgularında hızlı ve dramatik yanıtlar elde edilmiştir. Yanıt veren hastaların çoğu artrit ve deri lezyonlarının uzun süredir devam ettiği ve diğer tedavilere yanıt alınamayan hastalardır. Klinik yanıt RA'dakinden daha dramatiktir ve radyolojik olarak hastalık ilerlemesinde gecikme olduğu gösterilmiştir (1).

Anti-TNF'ler dışında vaka bazında bazı biyolojik ilaçlar da denenmiştir. IL-1 antagonisti olan anakinra, anti CD-20 olan rituksımab, IL-6 reseptör antikoru olan tosilizumab, janus kinaz-3 inhibitörü, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B inhibitörü olan denosumab ile ilgili vaka çalışmaları mevcuttur (96).

4.3. Romatoid Artrit

Romatoid artrit, inflamatuvar poliartritle karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Primer olarak bir eklem hastalığı görünümünde olmakla beraber çeşitli eklem dışı tutulumları da olan sistemik bir hastalıktır. Hastalık aktivasyon ve remisyonlarla gitmektedir (97,98).

Hastalık tüm sinovyal eklemleri tutabilmekle birlikte sıklıkla MKF, PİF ve MTF eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. RA, hastalık seyri boyunca, %50'lere varan oranda iş gücü kaybına neden olabilmektedir (99).

4.3.1. Epidemiyoloji

4.3.1.1. İnsidans-Prevalans

RA insidans ve prevalansı popülasyonlara göre farklılık göstermekte, bu da genetik predispozisyonun ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Kadınlarda 2-3 kat daha sıktır (100). Bu sıklıktaki artıştan östrojenin immün sistem üzerine olan stimülatör etkisi sorumlu tutulmaktadır. Türkiye’de yaşa ve cinsiyete göre uyarlanmış RA prevalansı % 0,36 olarak bildirilmiştir (98).

4.3.1.2. Risk Faktörleri

RA’ nın nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber genetik, çevresel, hormonal faktörlerin ve enfeksiyonların hastalık gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (101,102,103).

Genetik Faktörler: RA ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genetik etkinin varlığını işaret etmektedir. RA’lı olguların monozigot ikizlerinde %15-30, dizigot ikizlerinde %5 RA gelişme riski, genetiğin katkısını ortaya koymaktadır (97,98). Genel prevalans olarak bildirilen %0,5-1 arasındaki veriler bazı topluluklarda, örneğin Arizona’daki Pima yerlilerinde %5,3 gibi bugüne kadar bildirilen en yüksek değere ulaşmaktadır. Bazı topluluklarda ise prevalans oldukça düşük bildirilmektedir (101,102,103).

Bu rakamsal farklılıkların çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir. RA ile ilişkili otoantikörlerin (RF, anti-CCP) varlığı ile ilişkili olarak, farklı yatkınlık genlerinin rolü üzerinde durulmaktadır (104).

Sınıf II HLA genlerinden olan HLA-DRB1 ile RA arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (104). HLA-DRB1 alt grubu olan HLA-DR4 pozitif RA’lı kişilerde özellikle şiddetli hastalık için artmış risk saptanmıştır (105). HLA-DRB1 lokusunda sık bir aminoasit dizimi olan QKRAA, QRAA, RRRAA (ortak epitop)

varlığı, RF veya anti-CCP pozitifliği RA gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Anti-sitrülinize protein antikoru (ACPA) pozitif RA'da, hücre içi sinyal yolları (NFκβ yolağında TRAF-1 gibi) ve T hücre uyarılmasını tetikleyen risk allelleri (PTPN22, CTLA-4 gibi) gösterilmiştir. Otoantikor saptanmayan olgularda, interferon düzenleyici (IRF-5) ve lektin bağlayıcı proteinler gibi farklı HLA risk allelleri bildirilmiştir. Çevresel faktörlerin (sigara ve inhaler silikon maruziyeti) HLA-DRB1 alleli taşıyan ve ACPA pozitif olgularda ön plana çıkması da ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırmasını desteklemektedir (97,98,106).

HLA bölgesi ve HLA dışındaki şüpheli gen bölgelerinin hastalığa yatkınlık, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtta rolü olduğu düşünülmekte ve son dönem çalışmalar bu yönde hızla devam etmektedir (107).

Hormonal ve Üreme ile İlgili Faktörler: RA'nın kadınlar arasındaki belirginliği hormonal ve üreme ile ilgili faktörlerin etkisine işaret etmektedir. Doğurganlık, emzirme ve ekzojen hormon kullanımı hastalığa yatkınlığı belirleme ile ilişkili olarak düşünülmüştür. Ek olarak gebelik süresince semptomların azalmakta olduğu, doğumu takiben ise semptomların tekrar arttığı saptanmış olup postmenapozal dönemde ise kadın erkek arası hastalık insidansı eşitlenmiştir (108).

Çevresel Faktörler: Sigara içiciliği RA gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. 370.000 kadını içeren bir kohortta 25 adet/gün (en az) sigara içen kadınların 20 yıl sonra RA gelişiminde hiç içmeyenlere göre 1.4 rölaf risk altında olduğu saptanmıştır (109). Enfeksiyonlar da RA'da diğer suçlu gösterilen faktörlerdendir. Proteus mirabilis, mikoplazma, mikobakteri suşları, Borrelia burgdorferi, Escherichia coli, parvovirüsler sorumlu tutulan organizmalardandır. Ancak bunlar için yeterli kanıt hala bulunmamaktadır (110,111). Viral ajanlara ait en iyi çalışmalar Epstein Barr virüsüne (EBV) dair olanlardır. RA hastalarının özellikle ortak epitop taşıyanların çoğunluğunda sinovial sıvılarda EBV DNA'sının saptanması (108), bu virüsün lenfomononükleer hücreler üzerindeki etkileri düşünüldüğünde dikkat çekicidir. Bir EBV proteininde ortak epitop benzeri aminoasit diziliminin bulunması moleküler benzerlik yolu ile bu virüslerin RA gelişiminde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir (112). İlişkili olduğu

düşünülen çevresel ve yaşam tarzı faktörleri obezite, diyetsel antioksidan maruziyeti, sigara içimi, kahve tüketimi ve belirli spesifik meslek mauiyetlerini içermektedir (97,98).

4.3.2. İmmunpatogenez ve Patoloji

RA, tek bir teori ile açıklanması mümkün olmayan oldukça karışık bir patogeneze sahiptir. Hücresel ve humoral immünite ile otoantikorlar sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (97,98).

4.3.2.1. Hücresel İmmünite

T hücreleri hücresel immüniteden sorumlu ana hücrelerdir. Antijenle karşılaştığında, antijene spesifik hücre aracılı yanıtlar T lenfositleri aracılığıyla gerçekleştirilir. T hücreleri ya doğrudan lizis yoluyla ilgili hücreleri etkisiz hale getirir (sitotoksik T hücreleri="Tc", CD8+'dir) ya da inflamasyonu tetikleyen sitokinler salgılar (yardımcı T hücreleriyle="Th", CD4+'dir). T hücrelerinin antijenlere yanıt verebilmesi için, antijenin antijen sunan hücreler (ASH) tarafından sunulması gerekmektedir. Antijenler, ASH'nın MHC bölümünde sunulur. CD4+ ve CD8+ T hücreleri, kendilerine sırasıyla MHC-II ve MHC-I molekülleri oluğunda sunulan antijenlere yanıt verirler. CD8+ T hücreleri sitotoksik etkiye sahip iken CD4+ T hücreler sitokin salınımıyla kaskatı işletirler (113). Şu an için en iyi bilinen üyeleri Th1, Th2, Th9, Th17, T regulatuar hücreleridir. Th1 ve Th17 otoimmüniteden sorumlu ana hücreler iken Th2 allerjik hastalıklarda öneme sahiptir. Otoimmün hastalıklarda Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki denge Th1 lehine kaymaktadır (114).

RA'da kritik immun yanıtın otoantijenlere veya eksojen antijenlere (örn, bakteriler) karşı olup olmadığı henüz kesin değildir. Artritin deneysel modelleri, ekleme eksprese edilenler kadar; her yerde rastlanan self-antijenlerin de bulunduğunu göstermiştir; bunlar eklem inflamasyonunun sürdürülmesinden sorumlu olabilirler. RA sinovyumunda TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 gibi sitokinler

baskındır. Sinovyal T hücreleri popülasyonu, regülatör T hücrelerini de içerir; bunlar, pro-inflamatuvar T hücre aracılı yanıtları sonlandırır. Birbirleri ile ilişkiye giren bu hücreler, değişik proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak sinovyal proliferasyona ve sinovite neden olmaktadır. Kıkırdak ve kemik harabiyetine yol açan bu sitokinlerden en önemlileri, IL-1 β , IL-12, interferon γ ve TNF- α 'dır. Nitekim bu günlerde tedaviye giren anti-sitokin ajanların da esas hedefleri proinflamatuvar Th 1 yanıtını engellemeye dayanmaktadır (97,98,115,116).

4.3.2.2. Hümmoral İmmünite

T hücre hastalığı olarak bilinen RA'nın, etyopatolojisinde otoantijen varlığı ve buna karşı oluşan otoantikörlerin olması, B hücre belirteci olan CD20'ye karşı anti- CD20+ ajanlarla yapılan tedavilerin başarısı, dikkatleri B hücrelerine çekmiştir. Antijen ve Th hücrelerinden salgılanan faktörler (IL-4, IL-5, IL-6) B hücre bölünmesini ve farklılaşmasını stimüle eder.

B hücrelerinin küçük bir bölümü T hücresinden bağımsız olarak antijene doğrudan yanıt verebilir. Büyük bir kısmının ise Th hücrelerine ihtiyacı vardır. Burada da T hücresi üzerindeki CD28 ile B hücresi üzerindeki B7 ailesinin, T hücresi üstündeki CD40L'nin B hücresi üzerindeki CD40 ile etkileşmesi gerekmektedir (117).

4.3.2.3. Otoantikörler

RA'da 1940 yılında Eric Waaler tarafından tanımlanan ilk otoantikör RF; IgG'nin Fc parçasının antijenik determinantına bağlı otoantikör ailesinden biri olarak tanımlandı. RA'lı hastaların lenfositlerinden salgılanan RF'nin özellikle IgG1 ve IgG2 ile ilişkili olduğu görülmektedir. IgM-RF, RF'nin major cinsidir; fakat IgG-RF, IgA-RF de RA'lı hastaların serum ve sinovyal sıvılarında bulunabilmektedirler (118,119).

Yerleşmiş hastalığın tanımlandığı RA'lı hastaların %60-80'inde IgM RF tespit edilmektedir; fakat erken RA'lı hastalarda daha düşük sıklıktadır. RA'dan

farklı olarak IgM RF primer Sjögren sendromlu veya mikst kriyoglobulinemili hastaların çoğunda yüksek titrelerde bulunur; diğer romatizmal otoimmün hastalıklarda ve hatta osteoartritte de düşük titrelerde bulunabilir. Bundan başka subakut bakteriyel endokardit, hepatit, tüberküloz veya lepra gibi enfeksiyöz durumlarda da oluşabilir (118,119).

RA'lı hastaların sinovyal dokusunda sitruline edilmiş proteinlerin (fibrinojenin sitruline edilmiş alfa ve beta zincirleri ve sitruline edilmiş vimentin) bulunduğu gösterilmiştir. PAD enziminin aktivitesindeki artış sitrülünizasyonu ve buna bağlı sinovyumda inflamasyonu arttırdığı düşünülmektedir (118,119). ACPA, normalde peptid veya proteinlerde bulunmayan sitrulin olarak isimlendirilen non-standart bir aminoasit içeren, sirküler bir peptide karşı oluşmuş IgG tipi bir immün proteindir. Romatoid sinoviyadaki sitrülinli proteinler, otoimmün yanıtın en büyük hedeflerindedir. ACPA, RA semptomlarından önce saptanabilir. Bu molekülün varlığı RA tanısında RF'ye göre daha spesifiktir; ancak başka hastalıklarla da kanda saptanabilir (tüberküloz ve bazı kronik akciğer hastalıkları). ACPA varlığı progresif eklem hastalığı için risk faktörüdür. ACPA varlığı ve titreleri hastalığın prognozunda önemli olup aktivitesiyle de koreledir (120).

4.3.3. Tanı ve Klinik

4.3.3.1. Tanı Kriterleri

Hastalık genellikle haftalar, aylar süren simetrik kronik poliartrit şeklinde sinsi başlangıç ile seyredebilirken günler veya birkaç hafta içinde akut mono/poliartrit şeklinde gürültülü bir tablo ile de ortaya çıkabilir. RA tanısı klinik ve laboratuvar (ve gerekirse radyolojik) bulgular ile konmaktadır. Tanı amacı ile ACR ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında da bunları tekrar revize etmiştir. ACR 1987 kriterlerine göre; RA tanısı için en az dört kriter varlığı ve ilk dört kriterin de altı haftadan uzun sürmesi gerekmektedir (121).

RA morbiditesi yüksek, progresif ve eroziv bir hastalık olduğu için bu kriterlerle ancak erozyonların geliştiği geç dönemdeki, sıklıkla RF pozitif olgulara

RA tanısı konmaktadır. Prognozu iyileştirmek, hastalığa daha erken tanı koymak, hastalığı daha etkin şekilde tedavi etmek, tedaviye ait yan etkileri azaltmak amacıyla 2010 yılında Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve ACR tarafından kullanılmakta olduğumuz yeni kriterler geliştirilmiştir (Tablo 4) (120).

Tablo 4. ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri (120)

Eklem tutlumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem	2
	4-10 küçük eklem	3
	> 10 küçük eklem	5
Serolojisi	RF ve anti CCP negatif	0
	RF ve anti CCP düşük pozitif	2
	RF ve anti CCP yüksek pozitif	3
Akut faz reaktanları	ESH ve CRP normal	0
	ESH veya CRP yüksek	1
Semptom süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

Bu kriterlere göre artık tanı koymak için sabah tutukluğu, romatoid nodül varlığı ve radyolojik bulgu gerekmemektedir. Semptomların 6 haftadan uzun olması şart değildir. En az bir eklemden sinovit ve skorlamada 6 – 10 arası puan varsa ve sinoviti daha iyi açıklayan başka bir tanı yoksa bu kriterlerle RA tanısından bahsedilebilir (120).

Yeni tanı kriterlerinde laboratuvar bulguları önem kazanmıştır. Bu nedenle RF, ACPA, ESH ve CRP yakınması olan her hastada tetkik edilmelidir. RF, pozitifliği yaklaşık %80 hastada mevcuttur (seropozitif). Erken artritte RF negatif iken ACPA pozitif saptanabilir. Bu durumda ACPA varlığı progresif eklem hastalığı için risk faktörüdür. ACPA varlığı ve titreleri hastalığın prognozunda önemli olup aktivitesiyle de koreledir (120).

ESH, akut faz proteinlerindeki artışı ve buna bağlı inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. Hastalık aktivitesiyle koreledir. CRP, önemli bir akut faz reaktanı olup inflamasyon durumunda 6 saat gibi kısa bir sürede serumda yükselmeye başlar. ESH gibi hastalık aktivitesi ile paralel artış gösterir (122).

4.3.3.2. Klinik

4.3.3.2.1. Eklem Bulguları

RA, hafif, simetrik sinovitten agresif, tedaviye rezistan ve hastayı ciddi şekilde sakat bırakan forma kadar oldukça heterojen formları olan inflamatuvar bir poliartritir. RA çoğunlukla el küçük eklemlerinde poliartrit ile prezente olabilmesine karşın monoartrit ile de başlayabilir. Eklem muayenesinde palpasyonda duyarlılık, sinovyal kalınlaşma, erken dönemlerde effüzyon, eritem; geç dönemlerde hareket kapasitesinde azalma, ankiloz ve subluksasyon saptanabilir (123).

Parmak ekstansör kısımlarında romatoid nodül saptanabilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Parmak eklemlerinde ve tendonlarda dislokasyon ve hasarla ilişkili ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği, Z parmak deformitesi gibi deformiteler ile interossöz kas atrofileri hastalığın ileri dönem bulgularındandır. Omuz, hastalığın hem erken hem geç dönemlerinde tutulabilir. Omurga tutulumu servikal bölge ve özellikle de üst kısımlar ile sınırlıdır (124). Buradaki tenosinovit, spinal kordun odontoid arkasındaki kısımdan spinal kanala geçtiği mesafede daralmaya yol açabilir. Tenosinovit sonucu transvers ligamentte laksite ve odontoidde erozyon gelişerek C1 ringinde ileri itilme ve atlantoaksiyal subluksasyona yol açarak spinal korda bası oluşturabilir (125).

4.3.3.2.2. Eklem Dışı Tutulum

Romatoid Nodül: Romatoid nodüller, subkutan nodüller olup olekranon ve proksimal ulna ekstansör yüzeyi en sık görülen bölgelerdir. Bu nodüller hastalık süresince hastaların %30-40'ında görülür (126). Felty sendromunda ise romatoid nodüller %75 oranında görülebilmektedir (127). Romatoid nodüller hastalığın

aktivitesini ve şiddetini yansıtır. Nodüller hastalığı modifiye edici ajanlarla tedavi edildiğinde gerileyebilir. Ancak tam olarak bilinmeyen bir nedenle MTX kullanan hastalarda nodüllerin büyüklüğünde ve sayısında gözle görülür artış meydana gelebilir (128).

Pulmoner Tutulum: RA'da en sık görülen akciğer tutulumu interstisyel akciğer hastalığıdır. Kliniği idiopatik interstisyel fibrozis ile hemen hemen aynıdır. Erken hastalık dönemindeki ilk bulgu interstisyel lenfositik infiltrasyondur. Uzun süreli hastalıkta kistik değişiklikler ve bal peteği görünümü oluşur (129).

RA'da diğer görülen sık tutulumlardan biri de plörezi. Plevral efüzyon spontan olarak gerileyebilir veya tedavi gerektirebilir. Sürekli efüzyon fibroze neden olabilir (130). İntertisyel akciğer hastalığı ve plörezi dışında, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolit, pulmoner hipertansiyonla beraber olan arterit ve küçük hava yolu hastalığı da görülebilir. Pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir ve yaygın sinoviti olan, seropozitif hastalarda görülebilir. Kaplan sendromu pnömokonyoz ve pulmoner nodüllerin birlikteliğine verilen isimdir, hastalığın her evresinde görülebilir (131).

Oküler Tutulum: % 5'den daha az olarak episklerit, sklerit, episkleral nodülozis, üveit ve ülseratif keratit tutulumları olabilir (128).

Vaskülit: Vaskülit, inflamatuvar sürecin vasküler yatağı etkilemesiyle oluşan, nadir görülen geç dönem komplikasyonudur. Nodül oluşumu vaskülitin ilk göstergesi olabilir. Romatoid vaskülitlerde patolojik bulgu panarterittir. Vaskülit gelişen RA'lı hastaların %90'ı cilt tutulumuyla prezente olur. Klasik bulgusu alt ekstremitelerde yerleşen derin kutanöz ülserleridir (128,132).

Hematolojik: RA'da da tüm kronik inflamatuvar patolojilerde olduğu gibi kronik hastalık anemisi vardır. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların da anemi gelişmesine katkıları vardır. Nonsteroid kullanımına bağlı gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı sonucu demir eksikliği anemisi gelişebilir. Tedavide kullanılan immünoşüpresif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması da bir diğer anemi nedeni olabilir (133). Trombositopeni ise Felty sendromu ve immünoşüpresif ilaç

kullanımı dışında nadirdir. RA'nın seyri süresince %1 Felty sendromu gelişme riski vardır. Bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni de görülebilir. Hastaların hemen hepsinde ESH yüksek saptanır (134).

Renal Tutulum ve Amiloidoz: RA'da oldukça nadirdir; fakat düşük dereceli membranöz nefropati, glomerülonefrit, vaskülit ve sekonder amiloidoz görülebilmektedir. Amiloid AA tipidir ve geç dönem bulgusudur. Proteinüri görülmesi ile tanıya gidilir. Kalp, barsak, karaciger ve cilt tutulabilir. Prognozu kötüdür (135).

Kardiak Tutulum: Kalp tutulumu en sık perikardit şeklinde olup genellikle asemptomatiktir. Nadir olarak RA'da kardiak tamponad ve konstriktif perikardit gelişebilir ve cerrahiye gerek duyulabilir (135).

Kas-İskelet Sistemi: Osteoporoz RA'lı hastalarda sık rastlanan bir komplikasyondur. Servikal vertebralardaki diskovertebral eklemlerde sıklıkla osteokondral destrüksiyon ve atlantoaksiyal eklemlerde subluksasyon gelişebilir. Torakal, lomber ve sakral vertebra genellikle tutulmaz (135).

4.3.3.3. Radyolojik Bulgular

Eklem tutulumu ön planda olan RA'da radyolojik bulgular oldukça zengindir. RA'lı hastalarda kullanılan görüntüleme yöntemleri konvansiyonel radyografi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), artrografi, kemik sintigrafisi ve MR'dır. En sık kullanılan görüntüleme yöntemi direkt grafidir (136). Direkt grafide yumuşak doku şişliği, marjinal erozyonlar, periartiküler osteopeni ve uniform eklem aralığı kaybı RA seyrinde görülebilen değişikliklerdir (137).

RA için en iyi görüntüleme modalitesi MR'dır. Multiplanar bir yaklaşımla erozyon, preerozif değişiklikler ve pannus oluşumu saptanabilir (138). BT kortikal kemiğin rezolüsyonu ve erozyon sınırlarının net olarak tanımlanmasını sağlayan radyolojik yöntemdir (139). Kemik sklerozu BT ile daha iyi değerlendirilmektedir. USG, kas iskelet sistemi görüntülemesinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Düşük maliyet, hasta uyumu, portabl, dinamik, interaktif, kolay ve hızlı yapılabilir olması USG'nin önemli avantajlarıdır. Kısıtlılıkları ise kemik dokuyu geçememesi ve uygulayana bağımlı olmasıdır. USG ile kemik erozyonlarının direkt grafiden daha iyi değerlendirildiği, bazı çalışmalarda MR'a yakın sonuçlara ulaştığı belirtilmektedir (139).

4.3.3.4. Hastalık Aktivitesinin Ölçülmesi

Günlük pratikte hastalığın seyrinin veya klinik bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (140). DAS 28 skoru; belirli 28 eklemdaki şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın genel sağlık durumunu 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması ve ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir. ACR kriterleri; 7 kriterden oluşur. Bunlar şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, doktor global hastalık skoru, hasta global hastalık skoru, hasta global ağrı skoru, hasta fiziksel fonksiyon durumu, ESH veya CRP. ACR 20, şiş ve hassas eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin 3'ünde en az %20 azalmaya karşılık gelmektedir. Bu kriterlerde hastaların 5 kriteri takip eden 2 ay süresince tamamlaması gereklidir (141).

- Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
- Yorgunluk olmaması
- Hiçbir eklemda ağrı olmaması
- Hiçbir eklemda duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
- Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
- ESR erkeklerde <30mm/sa, kadınlarda <20mm/sa olması

Yukarıdaki ölçümler doktor tarafından oluşturulmakta iken hastaların kendisi tarafından kısa sürede doldurulabilen hastalık değerlendirme anketi (HAQ), hastanın son 1 haftadır günlük işlerini yaparkenki zorluk derecelerini ve fonksiyonel durumu değerlendiren bir ankettir. HAQ hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini yansıtırken ileri dönemlerde sakatlık düzeyini belirlemektedir (142).

4.3.4. Tedavi

RA tedavisinde temel hedefler, eklem hasarının ve fonksiyon kaybının önlenmesi ile ağrının azaltılmasıdır. Günümüzde RA tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomatik olarak kullanılan NSAİİ ve düşük doz kortikosteroidler ile DMARD başlığı altındaki konvansiyonel DMARD ve biyolojik ilaçlardır (143).

4.3.4.1. Kortikosteroidler

RA'da düşük-doz prednizolon (<10mg/gün), DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır (144).

Kortikosteroidler hamilelikte kullanılabilir (145). Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir. ACR steroid alan hastaların, günde 1500 mg elementer kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini almalarını önermektedir (146).

4.3.4.2. Konvansiyonel DMARD'lar

Glukokortikoidler ve NSAİİ'lar semptomları azaltsa da eklem hasarını önleyici rolleri yoktur. DMARD'lar eklem hasarını önleme veya azaltma, eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptirler (143).

Metotreksat: RA tedavisinin en temel ilacı olan MTX haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Etkisi genellikle 3-6 haftada görülür. Başlangıç dozu olarak haftada 7,5-10mg önerilir ve bu doz yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar tedricen 2,5-5mg arttırılır. 25-30mg/hafta doza veya tolere edilebilen maksimum doza çıkarılması arasında tedavi etkinliği bakımından farklılık gözlenmemiştir. Metotreksatın yan etkilerini folat eksikliğine ait olanlar (bulantı, kusma, oral ülserler ve kemik iliği baskılanması), allerjik olanlar (akciğer toksisitesi) olarak özetlemek mümkündür. Tedavi süresince her 4-6 haftada bir kan sayımı, transaminaz ve

kreatinin kontrolü ile yan etki takibi yapılmalıdır (147).

Sulfasalazin: Sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) kombinasyonudur. Oral alım sonrası kolonik bakterilerce sülfapiridin ve 5-ASA'ya ayrışır. Sülfasalazin; nötrofil fonksiyonlarını etkileyerek hem inflamasyon bölgesine gelmesini önler, hem de bu bölgedeki nötrofillerin etkisini bloke eder, IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder, RF titresini azaltır, muhtemelen B hücre fonksiyonlarını da etkiler. Günlük ortalama dozu 2gr'dır. Etkisinin başlaması ortalama 2 aydır. Kombinasyon tedavilerinde sıklıkla yer almaktadır (148).

Hidroksiklorokin: Klorokin difosfat ve hidroksiklorokin sülfat (HQ) RA'da ve SLE'de 1950'lerden beri kullanılmaktadır. MTX ve sülfasalazin ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etkinliği vardır. Günlük doz ortalama 4-6mg/kg'dır. En korkulan komplikasyonu olan makula toksisitesi kilogram başına 6.5mg üstüne çıkılmadıkça nadirdir. İlacın bu yan etkisi nedeni ile hastalar yılda bir kez görme alanını da içeren oftalmolojik bir muayeneden geçirilmelidirler (149).

Leflunomid: Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Günlük idame dozu 10-20mg'dır. Hepatotoksisite en önemli yan etkisidir ve kullanımı süresince düzenli transaminaz kontrolü yapılmalıdır. Ek olarak potent teratojeniktir, leflunomid kullanan ancak gebelik öncesi ilacı bırakmalı ve kolestimamin reçinesi ile yıkama protokolü uygulanmalıdır (148).

4.3.4.3. Biyolojik Tedaviler

Hastalığın gelişiminden sorumlu ana mediyatörlerden biri olan TNF- α 'nın bloke edilmesi RA'da sıkça kullanılmaktadır. Olumlu sonuçlarıyla RA belirti ve bulgularını geriletmede, erozyon gelişimini durdurarak yapısal hasarın ilerlemesini durdurmada, fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkilidirler (150).

RA'da TNF- α inhibitörleri, bir veya daha fazla konvansiyonel DMARD'a

yanıtsız hastalarda DMARD ile kombine olarak önerilmektedir. İlaçlara bağlı cilt reaksiyonları, baş ağrısı, hipotansiyon gibi yan etkileri görülebilir, bu grup ilaçların korkulan ciddi yan etkileri nadirdir. Tüberküloz ve diğer ciddi infeksiyonlar biyolojik ajan alan hastalarda artabilmektedir. Lenfoproliferatif hastalıklar, sitopeniler, demiyelinizan hastalıklar nadir de olsa görülebilen yan etkilidir. Bu ilaçların diğer önemli bir dezavantajı da yüksek maliyetleridir.

Ayrıca CD20, IL-6'yı hedef alan tedavi seçenekleri de günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (150).

4.3.5. Prognoz

Remisyon ve alevlenmelerle giden hafif-orta şiddette bir hastalık seyri yanında şiddetli eklem tutulumu gösteren ve ilerleyici eklem hasarına yol açan bir seyir de görülebilmektedir. Bu noktada önemli olan hangi hastaların daha kötü prognozlu olabileceklerini belirleyebilmek ve buna göre tedavinin agresifliğine karar vermektir (151).

Hastalığın ilk iki yılında radyolojik değişiklikler başlayacağından hastaların erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir (151). Ölümlerin %27-80'i komorbiditelere bağlıdır. Bu komorbiditelerin en önemlisi kardiyovasküler hastalıklardır ve bir çalışmada hastaların %42'sinde rapor edilmiştir (152).

4.4. Metabolik Sendrom

4.4.1. Tanım

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin rezistans sendromu olarak da bilinen, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. 1988'de Reaven bu kliniği, sendrom X olarak tanımlamış ve her bir bileşeni kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulmuştur (153).

Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Son 20 yılda, obezite ve diyabet prevalansındaki global artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (154). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (155).

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 saptanmıştır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (156). 1998'de WHO, diyabet, glikoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır (157). Obezite için, BKİ veya bel/kalça oranı önerilmiştir. İnsülin direncini değerlendirilmede, öglisemik klemp tekniği kullanılmışsa da, günümüzde açlık hiperinsülinemisi (15mIU/L) veya HOMA indeksi alternatif olarak kullanılmaktadır (158).

Avrupa insülin Direnci Çalışma Grubu'nun (European Group for the Study of Insulin Resistance; EGIR) 1999'daki tanımlaması, insülin direncini temel unsur olarak alması açısından WHO tanımı ile benzerdir. Farklı olarak, insülin direnci için açlık insülin düzeyi ölçümünü yeterli kabul eder (154,159). 2001'deki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NCEP-ATP III) raporunda ise, insülin direncine metabolik sendrom tanımında yer verilmemiştir (160). ATP III, OGTT'yi gerekli görmemesi ve açlık kan şekerini temel alması nedeniyle daha pratiktir. Bu tanımda eksik görülen nokta, insülin direnci olan hastaları kapsamamasıdır. Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF), 2005'te santral obeziteyi, metabolik sendrom patogenezindeki önemine dikkat çekerek, tanımlamanın merkezine almıştır (161).

4.4.2. Etiyoloji ve Patogenez

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendromun ortaya çıkışında en fazla insülin direnci ve obezite suçlanır. Obezite, insülin direncini her aşamada artırır (161). Obezite metabolik sendromun ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşen olarak tanımlanabilir ise de, tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı (162), normal kilolu kişilerde de insülin direnci olabildiği gösterilmiştir (163). Toplam vücut yağı ne olursa olsun, viseral yağ doku fazlası olanlarda, insülin direnci ve metabolik sendrom riski fazladır (164).

Viseral adipositler insüline dirençlidir. Bu, katekolamin ilişkili lipolizin artması ve insülin ilişkili anti-lipolizin azalması sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesine neden olur. Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Adiponektin, plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (165). Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnciyle olan bağlantısıyla uyumlu bir mekanizmadır.

İnsülin direnci metabolik sendromun kritik özelliği ve işaret noktasıdır. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. Bunların dışında, metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmakta ve aterogenezde rolü olan protrombotik durum ortaya çıkmaktadır (166).

4.4.3. Tanı Kriterleri

NCEP-ATP III 2001 yılında yetişkinlerde, metabolik sendrom tanısı için

Tablo 5'te belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir (167).

Tablo 5. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri (167)

Kriter	Açıklama
Abdominal obezite	Bel çevresi erkeklerde > 102 cm, kadında > 88 cm
Hipertrigliseridemi	≥ 150 mg/dL
Düşük HDL	erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL
Hipertansiyon	Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg
Hiperglisemi	Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL

Metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Santral obezite bel çevresinin Avrupalı erkeklerde 94cm, kadınlarda 80cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90cm, kadınlarda 80cm; Japon erkeklerde 85cm, kadınlarda 80cm'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (168).

4.4.4. Tedavi

Genetik özellikler dışında, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Uygun bir beslenme ve egzersiz programıyla sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar (169).

4.4.4.1. Diyet ve Egzersiz

Kilo vermeyi hedefleyen diyet değişiklikleri ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaşam ve davranış değişiklikleri, metabolik sendrom yönetiminin temelini teşkil etmektedir. Adiposite ve fiziksel kondisyonsuzluk mortalite için önemli risk faktörleridir. Uygun bir egzersiz programıyla enerji tüketimi kademeli olarak artırılarak insülin duyarlılığı artırılır, böylece hem kardiyovasküler olay riski hem de metabolik sendrom gelişimi azaltılabilir. Yavaş şekilde sindirilen düşük glisemik indeksli diyetler lipid metabolizması üzerinde yararlı etkilere sahip olabilir. Düşük glisemik indekse sahip gıdalar insülin direncini düşürebilir ve metabolik sendromu iyileştirebilir (169). Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracığı aşikârdır. Bu nedenle sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır.

4.4.4.2. Farmakolojik Tedavi

Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır. Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir (170). Metabolik sendromlu hastalarda insülin direncini azaltacak esas tedavileri metformin ve tiazolidinedionlar oluşturmaktadır. (171).

Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Antiplatelet tedavi olarak asetilsalisilik asit oldukça etkili görünmektedir. Asetilsalisilik asit, koroner olayların birincil ve ikincil korumasında etkilidir ve metabolik sendromda birincil korumada ümit vadeden bir ajandır. Metabolik sendromun proinflamatuvar bileşeniyle savaş konusuna ilgi giderek artmaktadır (168).

4.5. Psöriatik Artrit ve Metabolik Sendrom

Literatürde PsA ve metabolik sendrom birlikteliğine değinen çeşitli çalışmalar mevcut olup Costa ve ark.'larının yaptığı gözlemsel bir çalışmada hafif hastalık aktivitesine sahip PsA hastalarında metabolik sendrom birlikteliği araştırılmıştır. Bu çalışmada takip eden 24 ay süreyle anti-TNF tedavisi alan hafif hastalık aktivitesine sahip PsA hastalarında metabolik sendromun etkilerine bakılmış olup 196 hastada (%59,3) metabolik sendrom saptanmış; metabolik sendromun eşlik ettiği hastalarda hafif hastalık aktivitesinin metabolik sendrom eşlik etmeyenlere göre daha az görüldüğü (OR 0,45 , $p<0,001$) bildirilmiştir (172).

Bostoen ve ark.'larının yaptığı kesitsel bir çalışmada toplam 123 PsA ve psoriasis hastasında (49 psoriasis ve 55 PsA) metabolik sendrom sıklığı karşılaştırılmış ve psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun psoriasis grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunan abdominal obeziteye bağlanabileceği belirtilmiştir (Psoriasis %44,9, PsA %25,5, $p:0,037$) (173).

Haroon ve ark.'larının 2014'te yaptıkları çalışmada CASPAR kriterlerine göre tanı konulmuş 283 PsA hastasında insülin rezistansı ve metabolik sendromun yüksek prevalansının altta yatan ciddi hastalık ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Ciddi PsA hastaları olarak anti TNF alfa tedavisi ihtiyacı gerektiren ve bir veya daha fazla PsA ilişkili radyografik hasar bulguları olan hastalar kabul edilmiş olup tüm hastalarda metabolik sendrom sıklığı %44, insülin direnci ise %16 (41/263) olarak bildirilmiştir. Ciddi PsA hastalarında (OR 4,47, $p<0,001$) ve yoğun sigara içiciliği olanlarda (OR 1,03, $p<0,02$) metabolik sendrom sıklığı belirgin olarak daha yüksek bulunmuş ve insülin direnci ise psoriasis yaşı uzun olanlarda (OR 1,07, $p<0,001$); BKİ yüksek olanlarda (OR 1,2, $p<0,001$) ve yine ciddi PsA hastalarında (OR 3,49, $p<0,03$) sık saptanmıştır (174).

5. YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı ve Dermatoloji Bilim Dalı polikliniğine Nisan 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran CASPAR çalışma grubunun PsA için tanımladığı sınıflandırma kriterlerini dolduran 55 PsA ve dermatolojik muayene bulguları ile psoriasis tanısı konulan 50 psoriasis hastası alındı. 18-88 yaşları arasında olan 105 hasta üzerinde çalışma gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak da ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterlerine uyan 50 RA hastası alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi; 18 yaş altındaki hastalar ve Tip 2 DM olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastaların poliklinik başvurularında genel fizik muayeneleri, eklem muayeneleri, cilt muayeneleri, yaşı, cinsiyeti, artrit başlangıç yaşı, psoriasis başlangıç yaşı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, alkol-sigara kullanımı ve kullandığı ilaçları kaydedildi. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmek için psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) kullanıldı. Hastalık aktivitesi için RA'da HAQ ve DAS28 skoru ve PsA'da DAS28 skoru hesaplandı.

Hastalarda metabolik sendrom tanısı TEMD Çalışma Grubunun önerdiği 2005'te tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterlerine göre yapıldı. Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes Mellitus
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci
- ve aşağıdakilerden en az ikisi:
- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı 130 mmHg'dan yüksek, diastolik kan basıncı 85 mmHg'dan yüksek veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
 - Dislipidemi (Trigliserid büyük 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte küçük 40 mg/dl, kadında küçük 50 mg/dl)
 - Abdominal obezite (BKİ büyük 30kg/m^2 veya bel çevresi erkekte büyük 94cm, kadında büyük 80cm)

Tüm hastalar ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, lipid profili, HbA1C, insülin, C-peptid seviyeleri incelendi. Boy-kilo, bel-kalça çevresi ve TA ölçümleri yapıldı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak onay aldı.

İstatistiksel İşlemler:

İstatistiksel analizler için “SPSS for Windows 13.0 versiyonu” kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların karşılaştırılmasında kruskal-Wallis testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmış olup, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 155 hasta dahil edilmiş olup bunların 50 tanesi psoriasis, 55'i PsA ve 50'si RA idi. Psoriasis hastalarının %48'i kadın, %52'si erkek; PsA grubunda hastaların %71'i kadın, %29'u erkek olup RA grubunda ise hastaların %78'i kadın, %22'si erkekti. Psoriasis grubunda yaş ortalaması $46,34 \pm 1,69$ (min-max;median: 18-88;45) yıl olup ortalama tanı yaşı $34,66 \pm 1,55$ (min-max;median: 13-70;31) yıl idi. PsA grubunda ise yaş ortalaması $49,91 \pm 1,27$ (min-max;median: 28-81;51) yıl olup ortalama tanı yaşı $40,89 \pm 1,16$ (min-max;median: 17-73;41) yıl idi. Aynı değerler RA grubunda sırası ile $56,94 \pm 1,36$ (min-max;median: 24-84;56,5) yıl ve $48,36 \pm 1,36$ (min-max;median: 19-77;49,5) yıl olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet, ortalama yaş ve tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Psoriasis grubunda erkek oranı diğer iki gruptan belirgin olarak daha yüksek olup hastaların yaşı ve tanı yaşı diğer iki gruptan belirgin olarak daha düşüktü. Hastaların demografik verileri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Psöriazis, PsA ve RA'nın demografik özellikleri

Ort \pm Sd (min-max; median)	Psöriazis	Psöriatik Artrit	Romatoid Artrit	P
Yaş (yıl)	$46,34 \pm 1,69$ (18-88; 45)	$49,91 \pm 1,27$ (28-81; 51)	$56,94 \pm 1,36$ (24-84; 56,5)	0.002*
Başlangıç Yaşı (yıl)	$34,12 \pm 15,41$ (13-70; 31)	$39,31 \pm 11,81$ (17-73; 40)	$45,4 \pm 13,06$ (17-68; 46,5)	0.000*
Tanı Yaşı (yıl)	$34,66 \pm 1,55$ (13-70; 31)	$40,89 \pm 1,16$ (17-73; 41)	$48,36 \pm 1,36$ (19-77; 49,5)	0.000*
Ortalama Psöriazis Süresi (yıl)	$12,14 \pm 11,75$ (1-50; 8)	$14,67 \pm 10,23$ (1-44; 13)	0	0.000*
Ortalama Artrit Süresi (yıl)	0	$9,54 \pm 7,98$ (1-39; 7)	$11,19 \pm 8,24$ (1-35; 10)	0.000*

* $p < 0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya alınan 3 hasta grubu arasında metabolik sendromun ana tanı kriteri olan insülin rezistansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Psoriaziste %70, PsA'da %64 ve RA'da %66 oranında insülin rezistansı saptandı (p=0,785). Hastaların kan basıncı takiplerine göre ya da öncesinde ilgili hekim tarafından tanısı konulmuş olan hipertansiyon varlığına bakıldığında RA grubunda %38, PsA grubunda %20, psoriazis grubunda ise %16 oranında hipertansiyon tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,011) (Tablo 7).

Tablo 7. Psoriazis, PsA ve RA gruplarının metabolik sendrom ve kardiovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Psöriazis	Psöriatik artrit	Romatoid artrit	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet (K/E)	24/26 (48/52)	39/16 (71/29)	39/11 (78/22)	0,04*
Sigara Kullanımı	20 (40)	17 (30,9)	7 (14)	0,04*
Alkol Kullanımı	4(8)	4 (7,3)	1 (2)	0,201
Açlık Kan Şekeri Yüksekliği	10 (20)	14 (25,5)	16 (32)	0,172
HbA1c Yüksekliği	11 (22)	17 (30,9)	12 (24)	0,82
Trigliserit Yüksekliği	17 (34)	18 (32,7)	8 (16)	0,045*
Total Kolesterol Yüksekliği	21 (42)	32 (58,2)	23 (46)	0,69
LDL Yüksekliği	21 (42)	22 (40)	18 (36)	0,54
HDL Düşüklüğü	3 (6)	9 (16,4)	16 (32)	0,016*
VLDL Yüksekliği	18 (36)	14 (25,5)	8 (16)	0,023*
Ürik Asit Yüksekliği	5 (10)	6 (10,9)	5 (10)	0,984
Metabolik Sendrom	18 (36)	16 (29,1)	18 (36)	0,684
İnsülin Rezistansı	35 (70)	35 (64)	33 (66)	0,785
Hipertansiyon	8 (16)	11 (20)	19 (38)	0,011*

* p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

Sigara ve alkol kullanımı gruplar arasında karşılaştırıldığında sigara kullanımı %40 ile psoriazis grubunda en yüksek sıklıkta olup PsA ve RA grubunda bu oran %30,9 ve %14 idi (p=0,04). Alkol kullanımı ise RA grubunda en az oranda olmakla

birlikte (%2) üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hipertansiyon oranı RA grubunda daha yüksek olup (RA'da %38, psoriasis grubunda %16 ve PsA'da %20) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011).

Tablo 8. Psöriazis, PsA ve RA hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Ort ± Sd (min-max; median)	Psoriasis n=50	PsA n=55	RA n=50	P
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	96,14 ± 1,39 (76-142;92)	98,09 ± 2,19 (65-191;94)	95,02 ± 1,60 (64-122;91,5)	0,865
HbA1c(%)	5,75 ± 0,49 (5-7,1;5,7)	5,9 ± 0,55 (5-7,5;5,7)	5,72 ± 0,57 (4,1-7,1;5,7)	0,235
Total Kolesterol(mg/dl)	195,36 ± 46,17 (102-311; 189,5)	208,97 ± 42,20 (74-350; 211)	199,38 ± 39,73 (109-282; 196)	0,217
LDL(mg/dl)	124,66 ± 37,14 (58,2-221; 121,9)	129,45 ± 35,4 (37,4-275; 121)	122,71 ± 32,34 (65-179; 116,8)	0,508
VLDL(mg/dl)	27,9 ± 1,49 (8,8-69,6;25,6)	27,97 ± 1,75 (8,8-103;23,6)	21,72 ± 1,02 (8,6-51,4;19,6)	0,067
HDL(mg/dl)	42,61 ± 1,0 (21-66;42)	51,04 ± 1,08 (24-84;50)	55,26 ± 1,28 (21-87;52,5)	0,000*
Trigliserit(mg/dl)	138,74 ± 73,98 (44-348; 126)	142,2 ± 86,97 (44-515; 122)	109,34 ± 51,56 (43-257; 98)	0,063
İnsülin (µnıte/mL)	15,26 ± 1,05 (1,72-57,16; 12,3)	16,23 ± 1,09 (4,49-49,18;12,9)	16,48 ± 1,15 (4,27-56,87;12,2)	0,917
C-peptit (pmol/mL)	2,92 ± 1,99 (1,15-11,10;2,24)	2,78 ± 2,28 (1,1-17,3;2,2)	3,04 ± 1,72 (0,99-966;2,66)	0,306
HOMA	3,72 ± 2,6 (1,33-12,98;2,81)	4,04 ± 3,15 (0,91-13,6;2,76)	4,32 ± 3,72 (0,9-16;3,03)	0,902
BKİ (kg/m ²)	27,02 ± 4,91 (19-40;26,5)	28,84 ± 4,44 (18-38;29)	27,86 ± 5,98 (15-47;28)	0,115
Ürik Asit (mg/dL)	5,21 ± 1,13 (3,3-9,5;5,35)	4,59 ± 1,52 (1,7-8,6;4,4)	4,23 ± 1,65 (1,6-9,2;3,95)	0,001*
CRP (mg/dL)	0,98 ± 1,93 (0,05-12,2;0,48)	0,72 ± 1,33 0,02- (6,53;0,31)	1,5 ± 3,74 (0,03-26,2;0,68)	0,013*
ESH (mm/saat)	16,24 ± 1,23 (2-66;13)	18,58 ± 1,68 (2-74;14)	24,6 ± 2,04 (2-91;18,5)	0,089
DAS 28	-	3,06 ± 1,4 (0-6,3;2,96)	3,05 ± 1,17 (1,1-5,4;3,06)	0,931
HAQ	-	0,41 ± 0,49 (0-1,75;0,13)	0,85 ± 0,73 (0-3;0,69)	0,001*
PASİ	3,33 ± 3,27 (0,1-13;2,3)	3,34 ± 3,02 (0-13;2,5)	-	0,639

* p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

Dislipidemi ile ilgili kriterde yer alan trigliserid yüksekliği ya da HDL kolesterol düşüklüğü açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

mevcuttu. Trigliserid yüksekliği psoriazis ve PsA grubunda %34 ve %32,7 olup RA grubuna kıyasla yaklaşık 2 katı daha yüksek saptandı ($p=0,045$). HDL düşükliğü de trigliserid yüksekliğine benzer şekilde psoriazis ve PsA grubunda RA grubuna kıyasla daha düşük olup psoriazis grubunda HDL düşük hasta oranı % 6, PsA grubunda %16,4, RA grubunda ise %32 olarak saptandı ($p=0,016$). Diğer lipid parametrelerinden total kolesterol yüksekliği ve LDL yüksekliği açıdan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,69$ ve $p=0,54$). Psoriazis hasta grubunda %36, PsA ve RA grubunda ise sırasıyla %25,5 ve %16 oranında VLDL yüksekliği saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,023$). Sayısal değer açısından bakıldığında ise sadece HDL ($p=0,000$) değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlendi (Tablo 7 ve 8).

BKİ açısından gruplar arasında fark saptanmamış olup açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri ve yükseklik sıklığı açısından bakıldığında da her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. AKŞ yüksekliği en sık RA'da (%32), HbA1c yüksekliği ise en sık PsA'da (%30,9) gözlendi (Tablo 7 ve 8). Açlık insülin düzeyi psoriazis grubunda $15,7 \pm 1,05$ $\mu\text{ünite/mL}$ (min-max;median: 1,7-57,2;12,3), PsA grubunda $16,2 \pm 1,1$ $\mu\text{ünite/mL}$ (4,5-49,2;12,9), RA grubunda ise $16,5 \pm 1,15$ $\mu\text{ünite/mL}$ (min-max;median: 4,3-56,9;12,2) saptanmış olup istatistiksel açıdan fark bulunmadı ($p=0,917$). İnsülin direnci için açlık kan şekeri ve açlık serum insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanan HOMA indeksinin ortalama değeri psoriazis grubunda $3,7 \pm 2,6$ (min-max;median: 1,3-13,0;2,8), PsA grubunda $4,0 \pm 3,15$ (min-max;median: 0,9-13,6;2,8), RA grubunda ise $4,3 \pm 3,7$ (min-max;median: 0,9-16,3;3,0) olarak bulundu. HOMA indeksi açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,902$). HOMA-IR formülündeki diğer değişkenlerden biri olan AKŞ için gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,865$) (Tablo 8).

Hastalık aktivasyonu değerlendirildiğinde psoriazis ve PsA grubu arasında PASİ değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. PsA ve RA gruplarında DAS 28 açısından fark saptanmazken HAQ değerleri RA grubunda belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Gruplar CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında psoriazis grubunda $0,98 \pm 1,93$ mg/dL (min-max;median: 0,05-12,2;0,48), PsA grubunda $0,72 \pm 1,33$ mg/dL (min-max;median: 0,02-6,53;0,31), RA grubunda ise $1,50 \pm 3,74$

mg/dL (0,03-26,2;0,68) olarak kaydedildi (p=0,013); RA grubunda psoriasis ve PsA grubuna göre daha yüksek CRP değerleri saptandı. Benzer şekilde ESH değerleri de RA grubunda daha yüksek olup psoriasis grubunda $16,2 \pm 1,2$ mm/h (min-max;median: 2-66;13), PsA grubunda $18,6 \pm 1,7$ mm/h (min-max;median: 2-74;14), RA grubunda ise $24,6 \pm 2,0$ mm/h (min-max;median: 2-91;18,5) bulundu; fakat fark anlamlı değildi (p=0,089) (Tablo 8).

Hücre turnover göstergelerinden biri olan ürik asit değişkeni için gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplarda benzer oranlarda (%10 civarında) ürik asit yüksekliği saptandı. Buna rağmen psoriasis grubunda ürik asit değerleri ($5,2 \pm 1,1$ mg/dl), PsA ($4,6 \pm 1,5$ mg/dl) ve RA grubundan ($4,2 \pm 1,65$ mg/dl) daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,001) (Tablo 8).

İnsülin resistans sıklığı (psoriasis %70, PsA %64 ve RA %66; p=0,785) ve metabolik sendrom sıklığı (psoriasis %36, PsA %29,1 ve RA %36; p=0,684) açısından gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı.

Her üç grupta cinsiyete göre farklılık olup olmadığına bakıldığında metabolik sendrom ve insülin rezistans sıklığında her iki cins açısından farklılık saptanmadı. Diğer parametrelerden ise hipertansiyon varlığı, ürik asit yüksekliği, HDL düşüklüğü kadınlarda anlamı olarak gruplar arasında fark gösterirken aynı gruplardaki erkekler arasında benzer sıklıkta gözlemlendi. Bu üç parametre de RA'lı kadın hastalarda belirgin olarak daha fazla saptandı. Erkeklerde ise VLDL ve trigliserid yüksekliği gruplar arasında anlamlı olarak fark göstermiş olup psoriasis ve PsA gruplarında RA'dan belirgin olarak fazla gözlemlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Psöriazis, PsA ve RA'da cinsiyete göre farklılık gösteren parametreler

n (%)	Psöriazis	PsA	RA	p
Ürik Asit Yüksekliği (Kadın)	3/24 (%12,5)	7/39 (%17,9)	17/39 (%43,6)	0,008*
Hipertansiyon (Kadın)	3/24 (%12,5)	17/39 (%17,9)	17/39 (%43,5)	0,008*
HDL Düşüklüğü (Kadın)	2/24 (%8,3)	9/39 (%23,1)	15/39 (%38,5)	0,026*
VLDL Yüksekliği (Erkek)	12/26 (%46,2)	9/16 (%56,3)	1/11 (%9,1)	0,040*
Trigliserid Yüksekliği (Erkek)	11/26 (%42,3)	10/16 (%62,5)	1/11 (%9,1)	0,013*

* p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya alınan her üç gruptaki hastaların almakta olduğu tedaviler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Psöriazis, PsA ve RA'da kullanılan ilaçlar

n (%)		Psoriasis n=50	PsA n=55	RA n=50
ilaçlar	<i>Metotreksat</i>	11 (22)	34 (61,8)	27 (54)
	<i>Biyolojik Ajan</i>	1 (2)	13 (23,6)	11 (22)
	<i>Steroid</i>	36 (72)	35 (63,6)	47 (94)
	<i>Leflunomid</i>	0	8 (14,5)	19 (38)
	<i>Salazoprin</i>	0	2 (3,6)	4 (8)
	<i>İmuran</i>	0	1 (1,8)	0

7. TARTIŞMA

Son zamanlarda metabolik sendromun kronik, düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu saptanmış olup biz de bu çalışmada psoriasis ve PsA olgularında metabolik sendrom sıklığını RA hastalarıyla kıyaslayarak metabolik sendrom sıklığının artmış olduğu hipotezini desteklemek ve metabolik sendrom kriterlerini oluşturan parametreler ile ilişkili değişken verilere katkıda bulunmayı amaçladık.

TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun 2009 yılında yayımladığı kılavuza göre metabolik sendrom prevalansı ülkemizde erişkinlerde %22 olarak bildirilmektedir (175). Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda metabolik sendrom sıklığı psoriasis için %36, PsA için %29,1 ve RA için %36 bulunmuş olup genel popülasyondan belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.

Literatürde metabolik sendrom-psoriasis-PsA birlikteliğine değinen çalışmalar bulunmaktadır. 2010 yılında Çelik ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada 100 psoriasis vulgarisli hasta 100 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, ATP3 metabolik sendrom kriterleri kullanılarak metabolik sendrom birlikteliği araştırılmıştır. Bu çalışmada metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandığı; fakat her iki grup bu parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir ($p>0,05$). 2014 yılında Günaydın ve ark.'larının yürüttüğü başka bir çalışmada ise 50 psoriasis ve 50 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış olup psoriasisli olguların %62'sinde metabolik sendrom saptanmış; sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %24 bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (4). Bostoen ve ark.'larının yaptığı kesitsel bir çalışmada 104 PsA ve psoriasis hastasında (49 psoriasis ve 55 PsA) metabolik sendrom sıklığı karşılaştırılmış ve psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Psoriasisli %44,9, PsA %25,5, $p=0,037$). Bu çalışmada psoriasis grubunda metabolik sendrom sıklığının daha yüksek bulunmasının nedeni bu grupta abdominal obezitenin daha fazla olması ile açıklanmıştır (173). Bizim çalışmamızda ise

psoriasis grubunda metabolik sendrom sıklığı %36, PsA grubunda ise %29,1 olup kontrol grubu olarak seçilen RA (%36) ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Bizim çalışmamızda, dizayn açısından bazı farklılıklar içermekle birlikte Çelik ve ark.'larının sonuçlarına benzer şekilde metabolik sendrom görülme sıklığında fark saptanmamıştır. Bostoen ve ark.'nın sonuçları ile bizim sonucumuzun farklı olması kullanılan metoddan kaynaklanmış olabilir.

RA ve PsA hastalarını metabolik sendrom açısından karşılaştıran tek çalışma 2014'te Labitigan ve ark.'larının yürüttüğü çalışma olup bu çalışmada dislipidemi, obezite ve DM sıklığı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Bostoen ve ark.'larının (173) çalışmasında kullanılan IDF'nin modifiye ettiği kriterler kullanılmış, santral obezite yerine $BKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, insülin direnci yerine Tip 2 DM olması ve HT tanısı olması kriter olarak kabul edilmiş. Hasta grubu geniş (4015 PsA hastası ve 25976 RA) olan bu çalışmada metabolik sendrom prevalansı PsA grubunda %27, RA grubunda %19 olarak belirtilmiştir ($p=0,002$) (176). Bizim çalışmamızda Tip 2 DM varlığı çalışmaya alınmama kriteri olarak belirlenmişti. Bu yönüyle ve çalışmaya alınan hasta sayıları, kullanılan tanı kriterlerindeki farklılık nedeniyle bizim sonuçlarla çelişki gözlenmiştir. Bizim hasta gruplarımızda Tip II DM'i dışlamış olmamıza rağmen metabolik sendrom sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Metabolik sendrom tanı kriterlerinin merkezinde bulunan insülin direnci açısından yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında Haroon ve ark.'larının 2014'te yaptıkları çalışmada PsA hastalarında insülin direnci %16 (41/263) oranında bildirilmiştir. İnsülin direncinin psoriasis yaşı uzun olanlarda (OR 1,07, $p<0,001$); BKİ yüksek olanlarda (OR 1,2, $p<0,001$) ve ciddi PsA hastalarında (OR 3,49, $p<0,03$) daha sık saptandığı bildirilmiştir (174). Günaydın ve ark.'larının yaptığı çalışmada hasta grubunda HOMA ortalaması $2,2 \pm 2,05$, kontrol grubunda ise $0,9 \pm 1,1$ olup anlamlı bulunduğu belirtilmiştir ($p=0,001$). Bizim çalışmamızda da insülin direnci için HOMA-IR parametresi kullanılmış olup HOMA-IR değeri $>2,25$ olanlarda insülin direnci olduğu kabul edilmiştir. Psoriasis grubunda $3,72 \pm 2,6$, PsA grubunda $4,04 \pm 3,15$ ve RA grubunda $4,32 \pm 3,72$ ortalama HOMA değeri saptanmış olup her üç grupta da insülin direnci mevcuttu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,902$). Fakat bizim üç grubumuzda Haroon ve ark.'larının bildirdiği orandan yaklaşık 3 kat daha fazla insülin direnci saptandı.

Metabolik sendromun diğerk bir parametresi olan lipid profilini inceleyen çalışmalar ele alındığında Labitigan ve ark.'larının çalışmasında RA ve PsA hastaları arasında trigliserid yüksekliği açısından gruplar karşılaştmış ve PsA grubunda anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir (p=0,003) (176). Yine elik ve ark.'larının çalışmasında trigliserid düzeyi ortalaması psoriasis grubunda 142,43 mg/dl iken sağlıklı kontrol grubunda ise 118,09 mg/dl olup aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir (p=0,034) (3). Benzer şekilde elik ve ark.'larının çalışmasında HDL kolesterol psoriasis grubunda 42,96 mg/dl, kontrol grubunda 47,10 mg/dl saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,013) (3). Bostoer ve ark.'larının çalışmasında ise HDL ve trigliserid değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak çarpıcı değişiklikler bulunmamıştır (173). Bizim çalışmamızda RA grubuna oranla hem psoriasis hem de PsA grubunda trigliserid düzeyi ortalaması daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,063). HDL düzey ortalaması ise psoriasis grubumuzda 42,61mg/dl olup PsA (51,04 mg/dl) ve RA (55,26 mg/dl) grubundan anlamlı derecede daha dşuk saptandı (p=0,000). Raychaudhuri ve ark.'larının 105 PsA hastasında yaptıkları bir çalışmada trigliserid yüksekliğinin %54,3 ve HDL kolesterol düşüklüğünün %51,4 olarak bulunduğu belirtilmiştir (177). Çalışmamızdaki PsA hastalarında trigliserid yüksekliği oranı %32,7, HDL kolesterol düşüklüğü oranı ise %16,4 olup Raychaudhuri'nin bildirdiği oranlardan oldukça dşuk saptandı. Bahsi geçen çalışmada 105 hastanın 100 tanesi erkek olup bizim çalışmamız ile aradaki bu farkın bizdeki kadın cinsiyet hakimiyetinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızdaki trigliserid yüksekliği (p=0,045) ve HDL kolesterol düşüklüğü (p=0,016) açısından gruplar ele alındığında istatistiksel olarak psoriasis ve PsA gruplarında RA grubuna kıyasla anlamlı fark saptandığı görüldü.

Diğer lipid parametreleri olan total kolesterol ve LDL kolesterol açısından çalışmalar incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü (4,178). Bizim çalışmamızda da total kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamasına rağmen VLDL kolesterol düzeyleri psoriasis ve PsA'da benzer şekilde RA'dan daha yüksek bulundu.

Metabolik sendromun diğerk bir tanı kriteri olan hipertansiyon

karşılaştırıldığında Çelik ve ark.'larının çalışmasında psoriasis grubunda hipertansiyon sıklığı daha yüksek bulunmakla birlikte sağlıklı kontrol grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (3). Sharma ve ark.'larının 100 PsA hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ise HT sıklığı erkeklerde (63 hasta) %67 olup kadın grubuna (37 hasta) kıyasla daha yüksek bulunmuş; fakat aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirtilmiştir ($p=0,367$) (178). Labitigan ve ark.'larının çalışmasında RA ve PsA hastaları arasında HT prevalansı açısından anlamlı fark saptanmamış ($p=0,67$) olup PsA'da %36, RA grubunda ise %40 oranında HT görüldüğü bildirilmiştir (176). Raychaudhuri ve ark.'larının bir çalışmasında 105 PsA hastasında HT varlığının %56,2 olarak bulunmuş olduğu belirtilmiştir (177). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup psoriasisde %16, PsA'da %20 ve RA'da %38 oranında HT görüldü. RA grubu istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek HT prevalansına sahipti ($p=0,011$). Bizim PsA grubumuzda HT sıklığı Labitigan ve Raychaudhuri'nin bildirdiğinden daha düşük bulundu. Her iki çalışmaya dahil edilen PsA hastalarının yaş ortalaması (Labitigan $55,7\pm 11,9$, Raychaudhuri $59,8$ yıl) bizim çalışmamızdaki PsA'lı hastalardan oldukça yüksek olup Raychaudhuri'nin çalışmasında erkek oranı da belirgin olarak yüksekti.

Hücre turnover'nın önemli bir göstergesi olan ürik asit yüksekliği için literatürde psoriasis, PsA ve RA için ayrı ayrı çalışmalar mevcut olup bu hastalıkları birbiri ile karşılaştıran çalışmaya rastanılmadı. Gisoni ve ark.'ları plak psoriasisli hastalarda %20 (67/338) oranında ürik asit yüksekliği bildirmiştir (179). PsA için de Bruce ve ark.'ları yaptıkları çalışmada benzer şekilde %20,7 oranında hiperürisemi saptadıklarını kaydetmiştir (180). RA açısından bakıldığında ise %10 oranında (62/616) hiperürisemi saptanmış olup bunun mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (181). Çalışmamızda her üç grupta benzer şekilde %10 civarında hiperürisemi saptanmış olup literatürde psoriasis ve PsA için bildirilen oranlardan daha düşük bulunmuştur. Her iki çalışmanın hasta sayısı bizimkinden oldukça yüksek (Gisoni 338 hasta, Bruce 265 hasta ile çalışmış) olup hasta sayımızın az olması nedeni ile bizde daha düşük saptanmış olması mümkündür. Hiperürisemi sıklığı benzer olmasına rağmen gruplar arasında sayısal değer olarak ürik asit açısından anlamlı fark saptandı; bu değer psoriasis grubunda $5,21\pm 1,13$ mg/dl olup diğer iki gruba daha

yüksek bulundu ($p=0,001$). Cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadınlarda ürik asit yüksekliğinin RA grubunda (%43,6) diğer iki gruba (psoriasis için %12,5, PsA için %17,9) oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). Literatürde ürik asit yüksekliği açısından gruplar arasında karşılaştırma yapan yayına rastlanmadı.

Sonuç olarak metabolik sendrom sıklığı açısından çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup psoriasis grubunda %36, PsA grubunda %29,1 ve RA grubunda %36 oranında metabolik sendrom bulunmuştur. Bu oranlar TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun 2009 yılında yayımladığı kılavuzda genel popülasyon için verilen orandan belirgin olarak daha yüksektir. Trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, HT sıklığı açısından gruplar arasında belirgin farklılık saptanmıştır. Çalışmanın retrospektif olarak yürütülmesi, çalışmaya alınan hasta sayılarının az olması ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması çalışmanın dezavantajları olarak düşünülmüştür. Metabolik sendromun kronik düşük dereceli inflamatuvar hastalıklar ile olan bağlantısının ispatlanması nedeniyle inflamatuvar hastalıklar olan bu üç grupta metabolik sendrom prevalansının benzer bulunması olağandır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metabolik sendrom kardiovasküler risk faktörlerinin birarada toplandığı bir hastalık olup son yıllarda yapılan araştırmalarda kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Metabolik sendrom varlığı ve erken ateroskleroz arasındaki ilişkinin gösterilmesi ile birlikte psoriasis, PsA, RA ve SLE gibi kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olan aterosklerotik kardiovasküler hastalıklarda göze çarpıcı şekilde artış görülmüştür. Literatürde yapılan araştırmalarda genellikle hasta grupları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmış olmakla birlikte bazı çalışmalarda psoriasis ile PsA ve PsA ile RA grubunu karşılaştıran çalışmalara da rastlanmaktadır. Bu nedenle psoriasis ve PsA hastalarını metabolik sendrom sıklığı açısından RA ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom tanısı için TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun önerdiği kriterler baz alınmıştır. Çalışmamızın sonucunda metabolik sendrom sıklığında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemesine rağmen metabolik sendromu sıklığı PsA grubunda %29,1, diğer iki grupta %36 saptanmış olup ülkemizin genel popülasyonundan (%22) daha yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci her üç grubumuzda da benzer oranlarda saptanmış olup bildirilenlerden yaklaşık 3 kat daha fazla idi. Ayrıca Çalışmamızdaki trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü açısından gruplar ele alındığında istatistiksel olarak psoriasis ve PsA gruplarında RA grubuna kıyasla anlamlı fark saptandığı görüldü. Çalışmamızda her üç grupta benzer şekilde %10 civarında hiperürisemi saptanmış olup literatürde psoriasis ve PsA için bildirilen oranlardan daha düşük bulunmuştur. Hiperürisemi sıklığı benzer olmasına rağmen gruplar arasında sayısal değer olarak ürik asit açısından anlamlı fark saptandı.

Çalışmaya alınan gruplardaki hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi, cinsiyetin ve yaş ortalamalarının eşit dağılmaması, hasta sayılarının az olması nedeni ile gruplar arasında önemli farklılıklar saptanmamış olabileceği, bu nedenle eşit dağılım gösteren daha geniş popülasyonlarda çalışmanın tekrarlanmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

9. ÖZET

AMAÇ: Metabolik sendromun kronik düşük dereceli inflamatuvar hastalıklar ile olan ilişkisinin gösterilmesi, psoriasis ve PsA olgularının RA grubu ile karşılaştırılarak metabolik sendrom sıklığının saptanması ve metabolik sendrom kriterlerini oluşturan parametreler ile ilgili değişkenlere katkıda bulunmak amacı ile bu çalışma planlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmaya 155 hasta dahil edilmiş olup 50'si dermatolojik muayene bulguları ile tanısı konulan psoriasis, 55'i CASPAR çalışma grubunun PsA için tanımladığı kriterleri dolduran PsA hastası ve 50'si de ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterlerine uyan, seropozitif RA hastaları idi. Tip 2 DM, gebelik ve 18 yaşından küçük olmak çalışmadan dışlanma kriteri olarak kabul edilmişti. Metabolik sendrom tanısı TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun önerdiği 2005 kriterlerine göre kondu. Hastaların kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom ile ilişkili parametreleri değerlendirildi.

BULGULAR: Üç grup kendi arasında demografik verileri açısından karşılaştırıldığında RA grubunda diğer iki gruba kıyasla hastaların ortalama yaşı, başlangıç yaşı ve tanı yaşı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değerleri sırası 0,002-0,000-0,000). Ortalama psoriasis süresi PsA grubunda 14, 7±10,2 yıl, psoriasis grubunda 12,1±11,7 yıl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). Ortalama artrit süresi açısından RA grubu PsA'ya göre daha uzun artrit süresine sahipti (p=0,000).

Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom tanı kriterleri açısından gruplar karşılaştırıldığında metabolik sendromun kilit noktasını oluşturan insülin direnci her üç grupta da benzer sıklıkta saptanmıştır (%70, %64, %66). Dislipidemi için bakılan trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup trigliserid yüksekliği psoriasis ve PsA'da (sırası ile %34, %32,7) RA grubuna (%16) göre daha yüksekti (p=0,045). Düşük HDL kolesterole sahip hasta sayısı RA grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi (p=0,016). Hipertansiyon oranı RA grubunda %38 olup psoriasis ve PsA'dan (sırasıyla %16, %20) daha yüksek bulundu (p=0,011).

Hastalık aktivitesini takipte kullanılan parametrelerden CRP ve HAQ RA

grubunda daha yüksek saptandı.

SONUÇ: Çalışmaya dahil edilen her üç grupta da genel popülasyondan daha yüksek oranlarda metabolik sendrom olduğu görüldü. Çalışmanın retrospektif olması, cinsiyet ve yaşa göre eşit dağılmaması, hasta sayılarının az olması nedeni ile gruplar arasında farklılıklar saptanmamış olabileceğinden eşit dağılım gösteren daha geniş popülasyonlarda çalışmanın tekrarlanmasının uygun olacaktır.



10. ABSTRACT

PURPOSE: Our aim is in this study to show relationships between metabolic syndrome and chronic low grade inflammatory diseases, to determine frequency of metabolic syndrome in psoriasis and psoriatic arthritis against rheumatoid arthritis and to contribute metabolic syndrome parameters.

MATERIALS-METHODS: 155 patients were included in this retrospective study. Fifty patients were psoriasis who are diagnosed by dermatological examination, fifty five patients were PsA, and PsA was diagnosed according to the CASPAR study group criteria. Fifty patients were seropositive RA, and RA was diagnosed according to the ACR/EULAR 2010 classification criteria. Exclusion criteria were type 2 DM, pregnancy and under 18 years old. Metabolic syndrome was diagnosed by the 2005 criteria of TEMD study group of metabolic syndrome. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome associated parameters were evaluated

RESULTS: Patients mean age, age at onset disease and diagnosing age of disease in the RA group were significantly higher compared with the psoriasis and PsA (p values 0,002-0,000-0,000; respectively). Duration of psoriasis was $14,7 \pm 10,2$ years in the PsA group and $12,1 \pm 11,7$ years in the psoriasis group. Comparisons of the duration of psoriasis revealed significant difference between psoriasis and PsA ($p=0,000$). Duration of arthritis were significantly longer in the RA group compared with the PsA group ($p=0,000$).

Insulin resistance showed no significant difference between the three groups (%70, %64, %66). Elevated triglyceride levels were higher in the psoriasis and PsA compared with the RA groups (%34, %32,7, %16; respectively and $p=0,045$). Hypertension ratio was %38 in the RA group and it was higher in the than PsA and psoriasis ($p=0,011$).

CRP and HAQ which are parameters for used in the follow up disease activity were higher in the RA group.

CONCLUSIONS: In all three groups which were included in the study, the metabolic syndrome were shown to be higher rate than the general population. The differences between the groups could not be detected because of the small number of

patients, and to be retrospective study, and not equal distribution the population was evenly by age and gender. It would be appropriate to repeat the study in wider population that is equal distribution.



11. KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, McGraw Hill, 2013: 316-22
2. Bruce NI, psoriatic arthritis:clinical features in Rheumatogy, MC Hochberg et al. Editors. 2008, Mosby Elsevier, 1165-75
3. Çelik R, Derviş E, Balaban D, Can G, Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği, Turkderm 2010 ;44(4):204-208
4. Günaydın A, Aytimur D, Özdemir F, Psoriasis ve metabolik sendrom, Turkderm 2014;48:95-9
5. Salihbegovic EM, Hadzigraphic N, Cickusic AJ, Psoriasis and Metabolic Syndrome, Medical Archives 04/2015; 69(2). DOI:10.5455/medarh.2015.69.85-87
6. Griffiths C, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. eds. Rook's Textbook of Dermatology. (8th ed), Wiley-Blackwell, Oxford, 2010;1-20.
7. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AM, Leffell DJ eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. (7th ed), McGraw-Hill, New York, USA, 2008;169-93.
8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000:585-607.
9. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. J Eur Acad Dermatol VenereoI 2003;17:126-7.
10. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. eds. Dermatology. Mosby, London, 2008;125-49.
11. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002;41:220-24.
12. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V. Prevalence of psoriasis in Spain. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:20-3.

13. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham AL et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome –wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813-20.
14. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28 –q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol* 2004;122 :1401-5.
15. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LCS. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:303-10.
16. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapaa Dahlqvist S. Disease manifestation and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol* 2002;21: 357-62.
17. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 2000;114:309-13.
18. Zhang XJ, Huang W, Yang S et al. Psoriasis genome – wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009;41:205-10.
19. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:241-248.
20. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25(6):535-46.
21. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PC, Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004;14:259-61.
22. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606-15.
23. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005,1:50-5.

24. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10
25. Elder JT, Nair RP, Henseler T et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1447-54.
26. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB et al. eds. *Dermatology in General Medicine*. 6. edition, New York: McGraw-Hill, 2003:407-25.
27. Dunna SF, Finley AY. Psoriasis; improvement during and worsening after pregnancy *Br J Dermatol* 1989,120;584
28. Boss JD, Hulsebosch HJ. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunphenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983;275:181-189.
29. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;14:1-7.
30. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S experiences. *Br J Dermatol* 2004;151:3-15.
31. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmunds H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
32. Nofal A, Al-Makhzangy I, Attwa E, Nassar A, Abdalmoati A. Vascular endothelial growth factor in psoriasis: an indicator of disease severity and control. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:803-6.
33. Cribier BJ. Psoriasis under the microscope. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:3-9.
34. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
35. Bilen N. Non-püstüleri psoriazis. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:27-31.
36. Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriaziste tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:62-7.

37. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:985-91.
38. Pettey AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:271-5.
39. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-21.
40. Vanizor Kural B, Örem A, Çimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003;332:23-30.
41. Shapiro J, Cohen A.D., David M, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:629-34.
42. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
43. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol* 1997;15:693-703.
44. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
45. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:40-1.
46. Koo J, Cuffi CA, Tanner DJ, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate to severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998;20:283-91.
47. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therapy* 2000;25:1-10.
48. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
49. Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.

50. Ergun T. Systemic treatment of psoriasis: Rational use of therapeutics and controversial Issues. *Turkish J Dermatol* 2007;1:8- 14.
51. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984;23(4):246-50.
52. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Et al . Eidemiology of psoriatic arthritis in population of United states. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:573.
53. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247-50.
54. Köseoğlu HK, Yücel EA. Psöriatik artrit. *T Klin İmmünol Romatol* 2004;4(1):44-53.
55. Gonzales S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC, Gonzales-Roces S, Sanches del Rio J, Rodriguez-Perez A et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):1010-6
56. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* Feb 2007;80(2):273-90.
57. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005;3.
58. Panayi GS. Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:419.
59. Fitzgerald O, Veale D. Psoriatic arthritis. *Clin Rheum* 2002;16(4):523-35.
60. Tassiulas I, Duncan SR, Centola M, et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60:479.
61. Rooney T, Murphy E, Benito M, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1393.

62. Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997;137(6):851-5.
63. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage- derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1244-56.
64. Antoni CE. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited;2008. p.1177-82.
65. Blok S, Vissers WH, Van Duijnhoven M, Van de Kerkhof PC. Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004;14:259- 61.
66. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Türkderm Özel sayı* 2008;42(2):31-41.
67. Lehmann HW, von Landenberg P, Monrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003;2:218-23.
68. Erdem HR. Psöriatik artritinin klinik özellikleri. *Turkish J Rheum* 2000;15(1):31-8.
69. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: Immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151:3-15. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17:62.
70. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:277.
71. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:361.
72. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris E, Budd R, Freistein G (Eds.). *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p.1156-64.

73. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33(9):834-9.
74. Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 .p.1165-76.
75. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(4):344-9.
76. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:319.
77. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:26.
78. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:188.
79. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999; 26:1752.
80. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:123.
81. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:790.
82. H. Rana Erdem Psöriatik artirit'in klinik özellikleri Romatizma, Cilt: 15, Sayı: 1, 2000.
83. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62(238):127-41.
84. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1080.
85. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:511.

86. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999; 26:1752.
87. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998;57(3):135-40.
88. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:627.
89. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H et al. Classification criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
90. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1051.
91. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, Wyns B, Boullart L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2931-41.
92. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii74-7.
93. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994; 37:316.
94. Mahrle G, Schulze HJ, Bräutigam M, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1996; 135:752.
95. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6): 1939-50.
96. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab

- in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97.
97. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology textbook*. Volume I. 2010. 751-915.
 98. EULAR online course. 2009-20011. Module 5: 1-52.
 99. Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002;4: 87-93.
 100. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:513.
 101. Minaur N, Sawyers S, Parker J, Darmawan J. Rheumatic disease in an Australian 7-6-Aboriginal community in North Queensland, Australia. A WHO-ILAR COPCORD study. *J Rheumatol* 2004,31(5):965-72.
 102. Silman AJ, Hochberg MC, *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2001.
 103. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13 : 899.
 104. Wordsworth BP, Salmon M. The HLA class II component of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol* 1992; 6: 325-36.
 105. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GM, D'Amaro J, Breedveld FC. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 822-30.
 106. Snir O, Widhe M, von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K, Engström A, Venables PJ, Lundeberg J, Holmdahl R, Klareskog L, Malmström V. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):736-43.

107. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000, 43(1):30-7
108. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh Edition, 2005, Elsevier, s. 996-1042.*
109. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective ve cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42:910.
110. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J *Mycoplasma fermentans* in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2747.
111. Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(11):1206
112. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp 110. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(13):5104-8.
113. Abbas AK, Lichtman AH. *Temel immünoloji,Edinsel immün sistemde antijen tanıma.* Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007s:63- 82.
114. Veldhoen M. The role of T helper subsets in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:606
115. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008 Nov;118(11):3537-45.
116. Cantaert T, De Rycke L, Bongartz T, Matteson EL, Tak PP, Nicholas AP, Baeten D. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial...but not sufficient! *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3381-9.
117. Lewinson W, Jawetz E. İmmünoloji. In: *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, 5. ed.* Çeviri Editörü: İsmail H Dündar. İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, 1998; 327-400.

118. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, Serre G. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antinflaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α and β -chains of fibrin. *J Immunol* 2001;166:4177-4184.
119. Menard HA, Lapointe E, Rochdi MD, Zhou ZJ. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res* 2000;2:429-32.
120. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1293.
121. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24
122. Hobbs K. Laboratory evaluation. *Rheumatology Secrets*. In: Starling G West, ed. 2nd ed. Philadelphia: Hanley-Belfus Inc; 2003-52.
123. Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001; 358: 903-11.
124. Brasinger R. Clinical features of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*. 2008; 1: 763-771.
125. Grassi W. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*, 1998; 27: 18-24.
126. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:65.
127. García-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26:100.
128. Matteson EL. Extra-articular Features of Rheumatoid arthritis and Systemic Involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Mosby, Edinburgh, 2005, s. 781-92.
129. DeHoratius RJ, Abruzzo JL, Williams RC Jr: Immunofluorescent and immunologic studies of rheumatoid lung. *Rch Intern Med*, 1972;129:441-446

130. Sahn, SA. Pathogenesis of pleural effusions and pleural lesions. In: The lung in rheumatic diseases, Cannon, GW, Zimmerman, GA (Eds), Lung Biology in Health and Disease 1990; 45:27.
131. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. Crit Care Clin 2002;18(4):841-54.
132. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 2005; 53:191.
133. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh edition, 2005, Elsevier, s. 1043-76.
134. Sibley JT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. J Rheumatol 1991; 18:1163.
135. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007; 356:2361.
136. Leach TJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Imaging in Rheumatoid arthritis. Rheumatology, 2008; 1: 793-800.
137. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2003; 62: 597-604.
138. Sommer OJ. Rheumatoid arthritis: A practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. 2005; 25: 381-98.
139. McQueen FM ve Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis – new imaging modalities. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007; 21: 841-56.
140. Dougados M, Aletaha D ve Van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2007; 25: S22-9.
141. Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007; 21: 943-67.
142. Kucukdeveci AA. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum, 2004; 51: 14-9.
143. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum, 2002; 46: 328-46.

144. Townsend HB ve Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22: 77-82.
145. Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisi: Kısa Etkili İlaçlar (Nonsteroidal Antiinflamatuvar [NSAİ] İlaçlar ve Steroidler). *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006; 2: 46-51.
146. Conn DL ve Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a diseasemodifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15: 193-6.
147. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094.
148. Capell HA, Madhok R. Disease modifying antirheumatic drugs: sulfasalazine. *Rheumatology*, 2008; Cilt.1: 437-447.
149. Rynes RI: Antimalarial Drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.;2001:859-867
150. Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 704-12.
151. ((Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis - clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-87.))
152. Blom M ve Van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2007; 21: 43-57.
153. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *American Family Physician*, 2004;69:2875-2882.
154. Zimmet P. Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001;414:782-87.
155. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004

156. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
157. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998;15:539-53.
158. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV; Strong Heart Study. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 2003;26:861-7.
159. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999;16:442-43.
160. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999;16:442-43.
161. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-386.
162. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:937-43.
163. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005;365:1415-28.
164. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 2006;3:52-63.
165. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-7.

166. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-8.
167. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-241.
168. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005.
169. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
170. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention of Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
171. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
172. Costa L, Caso F, Ramonda R, Puente AD, Cantarini L, Abud Darda Md, Caso P, Lorenzin M, Fiocco U, Punzi L, Scarpa R. Metabolic syndrome and its relationship with the achievement of minimal disease activity state in psoriatic arthritis patients: an observational study *Immunol Res* (2015) 61:147-153
173. Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, Mielants H, Lambert J. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis DOI:10.1111/jdv.12071
174. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, Fitzgerald O, High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is

- associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014 Jul; 41(7):1357-65. doi : 10.3899/jrheum.140021. Epub 2014 Jun 15.
175. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009, s: 7.
176. Labitigan M, Altuntaş A.B, Kremer M, et al. Higher Rates and Clustering of Abnormal Lipids, Obesity, and Diabetes Mellitus in Psoriatic Arthritis Compared With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research* Vol.66, No. 4, April 2014 , pp 600-607.
177. Raychaudhuri S.K, Chatterjee S et al.Increased Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Arthritis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* Volume 8, Number 4, 2010, pp 331-334.
178. Sharma A, Gopalakrishnan D, et al. Metabolic Syndrome in Psoriatic Arthritis patients: A Cross Sectional Study. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013; 16: 667-673.
179. Gisondi P. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *Drug Dev Res.* 2014 Nov;75 Suppl 1:S70-2.
180. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD.Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol.* 2000 Feb;6(1):6-9.
181. Kuo D, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hyperuricemia and incident cardiovascular disease and noncardiac vascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol.* 2014;2014:523897. doi: 10.1155/2014/523897. Epub 2014 Aug 17.