



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM S100A8-A9 SEVİYESİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, RADYOLOJİK BULGULAR VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

DR. Burcu AVŞAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2023



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM S100A8-A9 SEVİYESİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, RADYOLOJİK BULGULAR VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR. Burcu AVŞAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ. DR. TUBA ERDEM SULTANOĞLU
TEZ DANIŞMANI**

DÜZCE-2023

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimde bana her zaman destek olan, değerli tecrübe, bilgi ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Safinaz ATAÖĞLU'na,

Tez konumun belirlenmesinde, tezimin hazırlanmasında ve asistanlık dönemimde her türlü desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Tuba ERDEM SULTANOĞLU'na

Bana karşı her zaman hoşgörü ile yaklaşan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Rumeysa SAMANCI'ya,

Örneklerimin çalışılmasında destek veren, güler yüzü ve bilgisi ile tüm aksiliklerde beni yönlendiren Doç. Dr. Merve ALPAY'a

Tezimin istatistiksel analiz kısmında verdiği destek için Prof. Dr. Şengül CANGÜR'e,

Yalnızca bir çalışma arkadaşı olmaktan ziyade birlikte çok güzel anılar biriktirdiğim ve ayrı ayrı her birini tanıdığım için şanslı olduğumu hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Kübranur DEMİR, Dr. Mehmet Naci ÇAKIR, Dr. Merve DEDE AKPINAR, Dr. Tuğba Efe CEYLAN, Dr. Sena Nur COŞKUN, Dr. Gökçe Gizem BOZKURT, Dr. Sümeyye UÇAR başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizdeki tüm hemşire, fizyoterapist, sekreter ve personellerimize,

Örneklerin çalışılması için kitlerimin temininde destek sağlayan Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) kuruluna,

Tüm varlık ve sevgilerini evlatlarını yetiştirmeye adanmış, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Refika AVŞAR, babam Atila AVŞAR'a ve biricik kardeşim Şilan AVŞAR'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

20.02.2023

Burcu AVŞAR

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda amacımız, kronik inflamatuvar bir hastalık olan PsA'da serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinin ölçülmesi, psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrollere göre düzeylerinin karşılaştırılması; klinik bulgular, laboratuvar parametleri, radyolojik eklem hasarı, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisinin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Kasım 2021–Ekim 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) çalışma grubunun PsA için tanımladığı sınıflandırma kriterlerini karşılayarak PsA tanısı alan 18-65 yaş arası 62 hasta, 52 sağlıklı kontrol ve FTR polikliniğine başvuran 54 psöriazis tanılı hasta (yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubu ile eşleşen) dahil edildi. PsA ve psöriazis tanılı hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, meslek gibi demografik verileri kaydedildi. PsA tanılı hasta grubunda hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla DAPSA (Disease Activity for Psoriatic Arthritis) skoru, BASDAİ (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), VAS (vizüel ağrı skalası) skoru, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) değerleri; periferik ve aksiyal radyolojik bulguların değerlendirilmesi amacıyla MSHS (Modified Sharp-van der Heijde score), PASRI (PsA spondylitis radiology index) skoru ölçüldü ve kaydedildi. PsA ve psöriazis hasta grubunda cilt tutulum derecesinin belirlenmesi amacıyla PAŞİ (Psöriazis Alan Şiddet İndeksi) hesaplandı ve kaydedildi. PsA, psöriazis ve kontrol grubunun serum S100A8 ve S100A9 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: PsA grubunun median serum S100A8 düzeyi 43.2 ng/ml, median serum S100A9 düzeyi 34.7 ng/ml; psöriazis grubunun median serum S100A8 düzeyi 35.4 ng/ml, median serum S100A9 düzeyi 51.4 ng/ml; kontrol grubunun median serum S100A8 düzeyi 54.0 ng/ml, median serum S100A9 düzeyi 24.9'du. Psöriazis grubunda serum S100A8 düzeyi PsA ve kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılıkta düşük ($p=0.03$), serum S100A9 düzeyi ise istatistiksel anlamlılıkta yüksekti ($p<0.001$). PsA hastalarında serum S100A9 düzeyi ile hassas eklem sayısı ($p=0.04$), şiş eklem sayısı ($p=0.025$) ve DAPSA skorları ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. PsA grubunda serum S100A8 düzeyi ile hassas eklem sayısı ($p=0.023$), VAS-hasta ($p=0.003$) ve VAS-hekim

($p=0.014$) değerleri, DAPSA ($p=0.037$) ve BASDAİ ($p=0.010$) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Median CRP değeri PsA grubunda 0.4, psöriazis grubunda 0.2, kontrol grubunda 0.2'ydi. PsA hastalarında ölçülen CRP değerleri psöriazis hasta ($p=0.013$) ve sağlıklı kontrol ($p=0.001$) gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Gruplar arasında ESH değeri açısından anlamlı farklılık yoktu. PsA hasta grubunda serum S100A8 ve S100A9 düzeyleri ile CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). PsA ve psöriazis hastalarında PAŞİ skorları ile serum S100A8 ve S100A9 düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). PsA grubunda MSHS ve PASRİ radyolojik skorlamaları ile serum S100A8 ve S100A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Psöriazis hastalarında VKİ ile serum S100A9 düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p=0.039$). PsA grubunda serum S100A8 ve S100A9 düzeyi; psöriazis grubunda serum S100A8 düzeyi ile VKİ arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: S100A9 düzeyinin PsA'da hastalık aktivite parametrelerinden şiş, hassas eklem sayısı ve DAPSA ile korelasyon göstermesi S100A9'un hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak kontrol grubu ve PsA grubu arasında S100A9 düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmaması PsA tanısında kullanılamayacağı kanısı oluşturmaktadır. S100A9 düzeyinin psöriazis grubunda PsA ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek saptanması S100A9'un psöriazis patogeneğinde rol alabileceğini düşündürmektedir. PsA ve psöriazis grubunda S100A9 düzeyi ile PAŞİ skorları arasında ilişki olmaması S100A9'un cilt tutulum şiddetinin değerlendirilmesinde uygun bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. S100A8 düzeyinin PsA ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermemesi S100A8'in PsA tanısında kullanılamayacağı kanısı oluşturmaktadır. S100A8'in düzeyinin literatür çalışmalarından farklı olarak çalışmamızda psöriazis grubunda PsA ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanması ve PsA grubunda hastalık aktivite parametreleri ile negatif korelasyon göstermesi hastalık aktivitesi ile negatif korele bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmekle birlikte S100A8'in vücut sıvılarında düzeyini etkileyen faktörler ve fonksiyonları üzerine ileri çalışmalar gerektiği kanısını oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Psöriatik artrit, psöriazis, S100A8, S100A9, Hastalık aktivitesi



ABSTRACT

Objective: Our aim in this study was to measure serum S100A8 and S100A9 levels in PsA, a chronic inflammatory disease, to compare their levels with psoriasis patients and healthy controls and examine the relationship between clinical findings, laboratory parameters, radiological joint damage, disease activity scales.

Materials and methods: In this cross-sectional study, a convenience sample of adults obtained from an outpatient clinic of a university hospital in Turkey between November 2021 and October 2022. The study included 62 patients who were diagnosed with PsA by meeting the classification criteria defined by the CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), 54 patients who were diagnosed psoriasis and 30 healthy controls between the ages of 18-65, among the patients who applied to Düzce University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation. Demographic data such as age, gender, body mass index (BMI), education level, occupation of the PsA, psoriasis and control groups were recorded. In order to determine disease activity in the PsA patient group, DAPSA (Disease Activity for Psoriatic Arthritis) score, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) score, visual pain scale (VAS) score, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) values were measured and recorded. MSHS (Modified Sharp-van der Heijde score), PASRI (PsA spondylitis radiology index) scores were measured and recorded in order to evaluate peripheral and axial radiological findings. PASI (Psoriasis Area Severity Index) was calculated and recorded to determine the degree of skin involvement in the PsA and psoriasis patient group. Serum S100A8 and S100A9 levels of the PsA, psoriasis and control groups were studied by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: The median serum S100A8 level of the PsA group was 43.2 ng/ml, the median serum S100A9 level was 34.7 ng/ml; median serum S100A8 level of the psoriasis group was 35.4 ng/ml, median serum S100A9 level was 51.4 ng/ml; The median serum S100A8 level of the control group was 54.0 ng/ml, and the median serum S100A9 level was 24.9. In the psoriasis group, the serum S100A8 level was statistically lower ($p=0.03$) and the serum S100A9 level was statistically higher ($p<0.001$) compared to the PsA and control groups. There was a statistically

significant positive correlation between serum S100A9 level and number of tender joints ($p=0.04$), number of swollen joints ($p=0.025$) and DAPSA scores ($p<0.05$) in PsA patients. Statistical correlation between serum S100A8 level and number of tender joints ($p=0.023$), VAS-patient ($p=0.003$) and VAS-physician ($p=0.014$) values, DAPSA ($p=0.037$) and BASDAI ($p=0.010$) scores in the PsA group significant negative correlation was found. The median CRP value was 0.4 in the PsA group, 0.2 in the psoriasis group, and 0.2 in the control group. CRP values measured in PsA patients were significantly higher than in psoriasis patient ($p=0.013$) and healthy control ($p=0.001$) groups. There was no significant correlation between PASI scores and serum S100A8 and S100A9 levels in patients with PsA and psoriasis ($p>0.05$). There was no significant correlation between MSHS and PASRI radiological scores and serum S100A8 and S100A9 levels in the PsA group ($p>0.05$). A significant positive correlation was found between BMI and serum S100A9 level in psoriasis patients ($p=0.039$). Serum S100A8 and S100A9 levels in the PsA group; There was no significant correlation between serum S100A8 level and BMI in the psoriasis group ($p>0.05$).

Conclusion: The correlation of S100A9 level with the disease activity parameters swollen, tender joint number and DAPSA in PsA suggests that S100A9 can be used in the evaluation of disease activity. However, the lack of significant difference in S100A9 levels between the control group and PsA group suggests that it cannot be used in the diagnosis of PsA. The significantly higher S100A9 level in the psoriasis group compared to the PsA and control groups suggests that S100A9 may play a role in the pathogenesis of psoriasis. The lack of correlation between S100A9 level and PASI scores in the PsA and psoriasis groups suggests that S100A9 may not be an appropriate biomarker in the evaluation of the severity of skin involvement. The fact that S100A8 level did not differ significantly between PsA and control groups suggests that S1008 cannot be used in the diagnosis of PsA. Different from the literature studies, the level of S100A8 was found to be significantly lower in the psoriasis group compared to the PsA and control groups in our study, and the negative correlation with disease activity parameters in the PsA group suggests that it may be a biomarker negatively correlated with disease activity. We think that further studies are needed on the factors affecting the level of S100A8 in body fluids and their functions.

Key words: Psoriatic arthritis, Psoriasis, S100A8, S100A9, Disease Activity

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Psöriatik Artrit	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyopatogenez.....	6
2.1.3.1. Genetik faktörler	6
2.1.3.2. Çevresel faktörler	7
2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler.....	8
2.1.4. Klinik Bulgular	14
2.1.4.1. Eklem Tutulum tipleri	14
2.1.4.2. Periartriküler ve Ekstraartriküler Bulgular	16
2.1.4.3. Laboratuvar Bulguları	18
2.1.4.4. Görüntüleme Yöntemleri ve Radyolojik Bulgular	18
2.1.4.4.1. Periferik Değişiklikler	20
2.1.4.4.2. Spinal Değişiklikler	21
2.1.5. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	23
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	26
2.1.7. Tedavi.....	27

2.1.7.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi	28
2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi	29
2.1.7.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	30
2.1.7.2.2. Sistemik/Lokal Glukokortikoidler.....	30
2.1.7.2.3. Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD)	30
2.1.7.2.4. Biyolojik DMARD'lar.....	32
2.1.7.2.5. Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar	38
2.1.7.3. Farmakolojik Tedavi Stratejileri	39
2.2. Psöriazis.....	43
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	43
2.2.2. Epidemiyoloji.....	43
2.2.3. Etiyoloji	43
2.2.3.1. Genetik Faktörler.....	44
2.2.3.2. Çevresel ve Sistemik Tetikleyici Faktörler.....	44
2.2.3.3. İmmünolojik Faktörler.....	45
2.2.4. Klinik Alt Tipler.....	47
2.2.5. Tanı.....	50
2.2.6. Ayırıcı Tanı.....	50
2.2.7. Tedavi	51
2.3. S100A8-S100A9	52
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	56
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması	57
3.2. Kullanılan Ölçekler	59
3.2.1. Vizüel Analog Skala (VAS):	59

3.2.3. PsA Hastalık Aktivite İndeksi (DAPSA):	59
3.2.4. Psöriazis Alan/Şiddet İndeksi (PAŞİ):	60
3.2.5. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ):	60
3.2.6. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ):	61
3.2.7. Psöriatik Artrit Yaşam Kalitesi Skalası (PsAQoL):.....	61
3.2.8. Maastrich Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES):.....	62
3.2.9. PsA Spondilit Radyolojik İndeksi (PASRI):	62
3.2.10. Modifiye Sharp-van der Heijde Skorlaması (MSHS):.....	63
3.3.11 Serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinin belirlenmesi.....	64
3.3. İstatistiksel Analiz.....	67
4. BULGULAR	68
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇLAR.....	101
7. KAYNAKLAR.....	103

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ: Anjiotensin Konvertaz Enzim İnhibitörleri

ACR: Amerikan Romatoloji Birliği

NPF: National Psoriasis Foundation

ADAMTSL5: ADAMTS-like protein 5

AFR: Akut Faz Reaktanı

AICAR: Aminoimidazol Karboksamid Ribonükleotid Transformilaz

AMP: Antimikrobiyal Peptit

ANA: Antinükleer Antikor

Anti-dsDNA: Çift Sarmallı DNA Antikoru

Anti-PD1: Anti-programmed Cell Death 1

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

AS: Ankilozan Spondilit

ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

BMP: Kemik Morfojenik Protein

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CCL: Kemokin Ligand

CCP: Siklik Sitrülenmiş Peptid

CD40L: CD40 ligand

CRP: C-Reaktif Protein

CTLA4: Sitotoksik T-lenfosit İlişkili Protein 4

CXCL: Kemokin (C-X-C motif) ligand

DAMP: Tehlike İlişkili Moleküler Kalıp

DAPSA: Psöriatik Artrit Hastalık Aktivite Ölçeği

DH: Dendritik Hücre

mDH: Miyeloid Dendritik Hücre

pDH: Plazmositoid Dendritik Hücre

DGD: Doktorun Global Değerlendirmesi

DİF: Distal İnterfalangeal

Dkk-1: Dickkopf ile İlişkili Protein 1

DKYİ: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksinde

DM: Diabetes mellitus
DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
bDMARD: Biyolojik DMARD
csDMARD: Konvansiyonel Sentetik DMARD
tsDMARD: Hedefe Yönelik Sentetik DMARD
ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA: Avrupa İlaç Ajansı
ESSG: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR: Avrupa Romatizmal Hastalıklar ile Savaş Derneği
FDA: Gıda ve İlaç Dairesi
γδT: Gamma Delta T
GRAPPA: Psöriazis ve Psöriatik Artrit Araştırma ve Değerlendirme Grubu
GM-CSF: Granülosit/Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması
HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüs
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
ICAM: İntercellular Adhesion Molecule
Ig: İmmünglobulin
IFN-γ: İnterferon-gama
IL: İnterlökin
ILC3: Tip 3 Doğal Lenfoid Hücre
İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
JAK: Janus Kinaz
JASDAS27: Juvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru-27
JİA: Juvenil İdiyopatik Artrit
KIR: Öldürücü Hücre İmmünglobulin Benzeri Resepör
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
MAIT: Mukoza ilişkili invariant T
MDA: Minimal Hastalık Aktivitesi
MHC: Majör Histokompabilite Kompleks
MKF: Metakarpofalangeal
MMP: Matriks Metalloproteinaz

mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Multiple Skleroz
MSHS: Modifiye Sharp-van der Heide skoru
MTF: Metatarsofalangeal
MTX: Metotreksat
NET: Nötrofil Hücre Dışı Tuzak Oluşumu
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NFkB: Nükleer Faktör Kappa B
NK: Doğal Öldürücü
iNOS: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OA: Osteoartrit
PASRI: PsA Spondilit Radyolojik İndeksi
PAŞİ: Psöriazis Alan Şiddet İndeksi
PDE4: Fosfodiesteraz 4
PEG: Polietilen Glikol
PRR: Kalıp Tanıma Reseptörü
PsA: Psöriatik Artrit
PsARC: Psöriatik Artrit Yanıt Kriter Ölçeği
PsAQOL: Psöriatik Artrit Yaşam Kalitesi İndeksi
PİF: Proksimal İnterfalangeal
RA: Romatoid Artrit
RAGE: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri Spesifik Reseptör
RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
ReA: Reaktif Artrit
RF: Romatoid Faktör
ROR: Transcriptional Factor RAR-related Orphan Receptor
rRNA: Ribozomal Ribonükleik Asit
RNF39: Ring Finger Protein 39
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAİ: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi
dcSSc: Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz
lcSSc: Lokalize Kutanöz Sistemik Skleroz

SpA: Spondiloartropati
SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
Str-HRP: Streptavidin-Horseradish Peroksidaz
SUT: Sağlık Uygulamalar Tebliği
TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktör Beta
Th: T helper
TLR: Toll Benzeri Reseptör
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TNFi: Tümör Nekroz Faktör İnhibitörü
TNFR: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TNFAIP3: TNF Alpha İnduced Protein 3
TNIP1: TNFAIP3 İnteracting Protein 1
TRD: Türkiye Romatoloji Derneği
TRAF3IP2: Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor-3
İnteracting Protein 2
TYK: Tirozin Kinaz
USG: Ultrasonografi
VAS: Vizüel Analog Skala
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VYA: Vücut Yüzey Alanı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. CASPAR Sınıflandırma Kriterleri	25
Tablo 2. PsA Tedavisinde Kullanılan DMARD'lar	29
Tablo 3. Psöriazis Sınıflandırması	47
Tablo 4. PsA, Psöriazis ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	69
Tablo 5. PsA Hasta Grubunda PsA ile İlişkili Klinik Özelliklerin Dağılımı	71
Tablo 6. PsA Hastalarında Kullanılan Tedavilerin Dağılımı	73
Tablo 7. Psöriazis Hasta Grubunda Psöriazis ile İlişkili Klinik Özelliklerin Dağılımı	73
Tablo 8. Psöriazis Hasta Grubunda Kullanılan Tedavilerin Dağılımı	74
Tablo 9. PsA, Psöriazis ve Kontrol Gruplarında Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri	75
Tablo 10. PsA grubunda Cut off değerinin belirlenmesi	75
Tablo 11. PsA kontrol grubu için S100A9 Cut-off Değeri	77
Tablo 12. PsA Hastalarında Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon	78
Tablo 13. PsA Hasta Grubunda Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Radyografik Skorlar Arasındaki Korelasyon	78
Tablo 14. PsA Hasta Grubunda Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesiyle İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyon	79
Tablo 15. DAPSA ve BASDAİ Skorları İçin Serum S100A8, Serum S100A9, CRP ve ESH'nin Prediktif Değerlerinin Karşılaştırması	80
Tablo 16. PsA Hasta Grubunda DAPSA Aktivite Gruplarına Göre Ölçüm Parametlerinin Değerlendirmesi	81
Tablo 17. DAPSA Alt Gruplarının Cinsiyet ile İlişkisi	82
Tablo 18. PsA Hasta Grubunda BASDAİ Skoru ile Verilerin Karşılaştırılması	82

Tablo 19. PsA Hasta Grubunda BASDAİ ile Cinsiyetler Arasındaki İlişki	83
Tablo 20. PsA Grubu Hastalarda DAPSA (aktif/inaktif) ayrımı için cut off değerinin belirlenmesi	83
Tablo 21. PsA Hasta Grubunda BASDAİ için Cut off değeri.....	84
Tablo 22. PsA Hasta Grubunda DAPSA Cut-off Değerine Göre Parametrelerin İncelenmesi.....	85
Tablo 23. PsA Hasta Grubunda Kullanılan Tedavilerin Serum S100A8 ve S100A9 Düzeylerine Etkisi.....	86
Tablo 24. Psöriazis Hasta grubunda Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Klinik Parametrelerin İlişkisi	86
Tablo 25. Psöriazis Hasta Grubunda Kullanılan Tedavilerle Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dendritik hücrelerin doğal ve edinsel immün yanıt bağlantısındaki rolü	13
Şekil 2. El eklem direkt grafilerinde PsA bulguları.....	21
Şekil 3. Servikal ve lomber lateral direkt grafilerde PsA aksiyal tutulum bulguları ..	22
Şekil 4. Sakroiliak eklem direkt grafilerinde PsA bulguları	22
Şekil 5. S100 protein yapısına Ca ²⁺ bağlanmasının etkisi.	52
Şekil 6. Standart solüsyonun seri dilüsyonu.....	65
Şekil 7. Çalışmanın akış diyagramı.	68
Şekil 8. PsA ve psöriazis için S100A8 ROC eğrisi	76
Şekil 9. PsA ve psöriazis için S100A9 ROC eğrisi	76
Şekil 10. PsA ve kontrol grubu için S100A9 ROC eğrisi	77
Şekil 11. PsA hasta grubunda DAPSA (aktif/inaktif) için S100A9 ROC eğrisi	84
Şekil 12. PsA hasta grubunda BASDAİ (aktif/inaktif) için S100A8 ROC eğrisi	85

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriatik artrit (PsA), psöriazis ile ilişkili eklem ve eklem dışı bulgular ile seyredabilen kronik inflamatuvar kas, iskelet sistemi hastalığıdır (1). PsA epidemiyolojisi ile ilgili çalışma sonuçları arasında farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıkların coğrafi konum, metodoloji ve klinik deneyime bağlı olduğu düşünülmektedir. PsA prevalansının genel popülasyonda %0.1-1; psöriazis hastalarında ise yaklaşık % 20 olduğu düşünülmektedir (2).

PsA etiyopatogenezi günümüzde halen aydınlatılamamış olup genetik, immünolojik ve çevresel faktörler rol oynar (3). PsA'da genetik yatkınlık aile çalışmaları ile gösterilmiş, risk allellerinin saptanması için yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 komponentleri, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL)-4, IL-12, IL-23 kodlayan gen poliformizmleri PsA gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (4-6). PsA etiyopatenezinde sigara, travma, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, obezite tanımlanmış çevresel ve sistemik tetikleyici faktörlerdir (7). Uygun genetik zemin varlığında eklenen çevresel ve sistemik faktörlerin immünolojik yolların aktivasyonu ile PsA gelişimini destekleyebileceği düşünülmektedir (3). Son yıllarda çalışmalar psöriazis, PsA ve aksiyel spondiloartritlerde IL23/T helper (Th)17 ile TNF yolağı üzerine yoğunlaşmaktadır (8). Tetikleyici faktörler ile dentritik hücre, makrofajlar ve nötrofil gibi doğal immün yolda görev alan hücrelerin aktivasyonu; TNF- α , interferon-gama (IFN- γ), IL-12 ve IL-23 salınımı, antijen sunumu ve edinsel immün yanıt aktivasyonu ile sonuçlanır (9). Edinsel immün yanıtta görev alan Th hücrelerinin alt grubunda yer alan Th17 PsA patogenezinde anahtar rol üstlenir ve IL-17'nin ana kaynağıdır. IL-23, Th17 hücre stabilizasyonu ve klonal genişlemesinde rol oynayarak IL-17 üretimini destekler. IL-17 ise keratinositler, sinoviyal hücreler, osteoklastlar ve osteoblastlar gibi psöriazis ve PsA patogenezinde etkili birçok hücreyi aktive ederek IL-1, IL-6, TNF- α , nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK), matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi bir çok mediatörün salınımında görev alır (10). Doğal ve edinilmiş immün sistem aktivasyonu sonucu ortama bir çok kemokin,

sitokin ve büyüme faktörü salınımı ile tetiklenen osteoklastagenez, yeni kemik formasyonu, inflamasyon; entezit, ankiloz, periostit ve sindesmofit gibi PsA bulguları ile sonuçlanır (7).

PsA hastalarının % 61.3-82.3'ünde psöriatik cilt lezyonları artrit bulgusundan önce gelişirken, % 10.5-23.8'inde cilt lezyonları ve artrit aynı zamanda ortaya çıkar. % 7.1-14.8'inde ise PsA tanısı sonrası psöriazis gelişmektedir. Psöriazis tanılı hastalarda eklem bulgularının saptanması PsA tanısına yönlendirir. Ancak PsA heterojen kliniği, spesifik laboratuvar testinin bulunmaması ve hastaların bir kısmında psöriatik deri lezyonlarının eklem bulgularından sonra ortaya çıkması hastalık tanısını zorlaştırmaktadır. (11). Çalışmalar semptom başlangıcı ile tanı ve tedavi arasında 6 aylık gecikmenin eklem hasarı ve kötü fiziksel fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12). Bu nedenlerle hastalığın erken tanısı, hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde kullanılabilir biyobelirteçlerle ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte günümüzde PsA'ya spesifik tanı ve takipte kullanılabilir biyobelirteç bulunamamıştır (13-18).

S100 proteinleri heliks-loop-heliks yapısının oluşturduğu EF-el motifi ile karakterize düşük moleküler ağırlıklı Ca^{+2} bağlayıcı proteinlerdir (19). Günümüzde insanlarda 30 farklı S100 proteini saptanmıştır (20). S100G haricindeki S100 proteinleri dimerize formdadır ve dimerizasyon biyolojik fonksiyonlar için esansiyeldir (21). S100 proteinlerinin proliferasyon, inflamasyon, apoptozis, hücre göçü, hücre farklılaşması gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenleme işlevi olduğundan bu proteinlerin önemi artmıştır. Ayrıca bu protein ailesinin otoinflamatuvar, enfeksiyöz hastalıklar ve malignitelerin tespitinde, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ve tedavisinde teröpatik hedef olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (22).

S100A8 ve S100A9 primer olarak miyeloid hücreler tarafından eksprese olmakla birlikte inflamasyon durumunda keratinositler, osteoklastlar, matür makrofajlar, fibroblastlar ve mikrovasküler endotelial hücrelerde de eksprese edilebilen S100 proteinleridir (23-27). Hücre içinde; S100A8 miyeloid hücre farklılaşması, keratinositlerde telomeraz aktivitesini inhibe ederek keratinosit

farklılaşması, aktive nötrofillerde reaktif oksijen moleküllerinin uzaklaştırılmasında rol oynar. Ca^{+2} bağımlı olarak p38 mitojen aktive protein kinaz tarafından S100A9 fosforilasyonunun baskılanması ile nötrofillerin transendotelial göçünü azaltır. S100A9, keratinositlerde S100A8'in telomeraz inhibisyonunu artırır, miyeloid hücre farklılaşmasını baskılar, miyeloid hücre sitokin yanıtlarını düzenler (28). Hücre dışında "tehlike ilişkili moleküler kalıp" (DAMP, alarmin) özelliği göstererek Toll benzeri reseptör (TLR)-4, ileri glikolizasyon son ürünleri spesifik reseptör (RAGE)'e bağlanır. Doğal immünitinin düzenlenmesi ve proinflamatuvar yanıt oluşturulmasında, inflamasyon ilişkili hastalık patogenezinde rol alırlar. S100A8 ve S100A9'un inflamasyondaki rolü ve DAMP özelliğinin tespit edilmesiyle bu moleküllerin enfeksiyöz, otoimmün hastalıklar ve kanser ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmasını sağlamıştır (29).

Bu çalışmanın amacı, inflamasyonda rol oynayan S100A8 ve S100A9'un PsA ve psöriazis hasta gruplarında serum düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması; S100A8 ve S100A9 serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi, radyolojik bulgular ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve psöriazis hastalarında PsA'yı öngörmeye yol gösterici bir biyobelirteç olma potansiyelini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriatik Artrit

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Psöriatik artrit (PsA) psöriazis ile ilişkili daktilit, entezit, periferik artrit, spondilit ve sakroiliit tablolarıyla prezente olabilen kronik inflamatuvar kas, iskelet sistemi hastalığıdır (1).

Thomas Bateman 1813 yılında ‘Practical Synopsis of Cutaneous Diseases’ yazısında psöriazisin artrit bulguları ile ilişkili olabileceğini belirtmekle birlikte Luis Alibert 1818 yılındaki yazısıyla psöriazis ile artrit bulgusunu ilk ilişkilendiren kişi olarak kabul edilmektedir (30). 1860 yılında ise Piere Bazin ilk defa ‘Psöriasis Arthritique’ terimini kullanmış ancak artrit bulgularını detaylandırmamıştır (31). Bourdillon 1888 yılında ‘Psoriasis et Arthropathies’ adlı doktora tezinde psöriatik artropatinin hızlı başlangıç ve deformite gelişimi, distal interfalangeal (DİF) eklemleri tutma ve asimetrik tutulum yapma eğilimi, kadın cinsiyet baskınlığının az olması ile romatoid artrit (RA) farklılıklarına dikkat çekmiştir (32). Psöriazis ve artrit ilişkisinin tanımlanmasına rağmen PsA, RA’dan ayrı bir hastalık olarak düşünülmemiş, psöriazis ve RA’nın rastlantısal birlikteliği olarak kabul edilmiştir (31).

1959 yılında Verna Wright PsA kliniğinin RA’dan farklarına ve romatoid faktör (RF) negatifliğine dikkat çekerek PsA terimini kullanmayı önerdi (33). 1964 yılında PsA Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tarafından ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir. 1973 yılında Moll ve Wright RF negatifliği ile beraber benzer klinik, genetik ve görüntüleme özelliği olan bir grup hastalığı ‘seronegatif spondiloartropatiler’ olarak sınıflandırmış ve PsA’yı da bu grup içine dahil etmişlerdir (33, 34).

2006 yılında Taylor ve arkadaşları 13 ülkede yapılan geniş çaplı çalışma ile günümüzde sıklıkla kullanılan PsA sınıflama kriteri “Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)”ı yayımladı (35).

2.1.2. Epidemiyoloji

PsA prevalansı tüm dünya popülasyonunda % 0.1-1, insidansı 100.000 kişide 8.26'dır. Psöriazis hastalarında ise PsA prevalansı yaklaşık % 20'dir (2). Prevalans ve insidansın araştırıldığı çalışmalarda farklı metodolojik yöntemler kullanılmıştır. Eder ve arkadaşlarının 2019 yılında Kanada popülasyonunda ICD9 ve ICD10 kodlarını baz alarak yaptığı çalışmada hastalık prevalansı % 0.17, insidansı 100.00 kişide 15.3 olarak saptanmıştır (36). 2013 yılında Norveç'te CASPAR kriterlerinin kullanıldığı çalışmada hastalık prevalansı % 0.67, insidansı 100.000 kişide 35.9 saptanmıştır (37). Ülkemizde 2010 yılında Çakır ve arkadaşları tarafından CASPAR kriterleri kullanılarak yapılan Havsa çalışmasında PsA prevalansı % 0.050 (GA:0.047-0.053) olarak saptanmıştır (38). Psöriazis tanılı hastalarda PsA prevalansı % 20.1-27, insidansı 100.000 bin kişide 0.27-27 arasında değişmektedir (39). Prevalansta görülen bu farklılıkların coğrafi bölgelerdeki genetik yapı, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve kullanılan tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir (40).

Kadın ve erkek cinsiyette PsA prevalansı eşit olarak kabul edilmekle birlikte çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur. Cinsiyetler arasında PsA prevalansının değerlendirildiği ilk çalışmalarda erkek/kadın oranı 1.4-1.9 arasında saptanmış olup veriler erkek cinsiyet baskınlığına işaret etmektedir. Ancak son 10 yılda genel popülasyon, psöriazis ve PsA hastalarının incelendiği çalışmalar 1.2 ile 2 arasında değişen kadın/erkek oranı ile kadın cinsiyet baskınlığına işaret etmektedir (41). Amerika ve Danimarka'da kadın ve erkeklerde PsA insidansının yıllara göre değişiminin değerlendirildiği çalışmalarda son dekatlarda erkeklerde PsA insidansı önceki yıllar ile benzerlik gösterdiği; kadınlarda ise insidanda geçmiş yıllara göre artış olduğu saptanmıştır (42, 43). Kadın/erkek oranındaki bu değişimin hastalık epidemiyolojisindeki değişikliklere, daha duyarlı sınıflandırma kriteri ve

görüntüleme yöntemleri ile kadınlarda tanının artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir (41).

PsA her yaş grubunu etkilemekle birlikte en sık 30-50 yaş arasında görülür (44). PsA tanısı alan hastaların % 61.3-82.3'ünde psöriazis tanısı mevcutken % 10.5-23.8'i aynı anda tanı alır. PsA tanısı alan hastaların % 7.1-14.8'inde ise PsA tanısı sonrası psöriazis gelişmektedir. Tanılar arasındaki süre 2-15 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 8 yıl olarak saptanmıştır (11). İnsan lökosit antijeni (HLA)-B27 pozitifliği tanılar arasındaki sürenin kısalması ile ilişkilidir (45). Kafa derisi, perianal-gluteal bölge tutulumu, tırnak distrofisi, etkilenen bölge sayısının 3 ve üzeri olması, üveit, şiddetli psöriazis PsA gelişimi açısından risk faktörleridir (46-48).

2.1.3. Etiyopatogenez

PsA etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmak ile birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etiyopatogenezde birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (3).

2.1.3.1. Genetik faktörler

PsA etiyojisinde yapılan aile çalışmaları hastalığın genetik temelini desteklemektedir (49). İzlanda'da yapılan aile çalışmasında normal popülasyona göre hastalık gelişme riskinin PsA tanılı hastaların 1. derece yakınlarında 40 kat, 2. derece yakınlarında 12 kat, 3. derece yakınlarında 4 kat arttığı saptanmıştır (6).

PsA gelişiminde HLA ve non-HLA genler rol oynamaktadır (7). Büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II alleli ile ilişkili RA'nın aksine PsA patogenezinde sınıf I MHC bölgesinde yer alan HLA-B ve HLA-C allellerindeki varyasyonlar yer almaktadır (3, 50). HLA-B alleli HLA-C alleleline göre PsA ile daha güçlü ilişkilidir (50). HLA-B27, HLA-B13, HLA-B57 ve HLA-Cw*0602 pozitifliği genel popülasyona göre PsA hastalarında artmıştır (51, 52). Ancak HLA-B27 PsA'da ankilozan spondilit (AS) ve reaktif artrit (ReA)'e göre daha az sıklıkta pozitifdir. HLA-B7 ve HLA-B27 pozitifliği PsA'da psöriazise göre artmıştır (3). HLA-Cw6

erken başlangıçlı ve şiddetli psöriazis ile ilişkili iken HLA-B27 PsA hastalarında aksiyal tutulum ile ilişkilidir (4, 45).

MHC proksimalinde yer alan Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNFA), Ring Finger Protein 39 (RNF39) ve MHC bölgesi dışında bulunan interlökin 23 reseptör (IL23R), interlökin (IL)1 ve öldürücü hücre immünglobulin benzeri reseptör (KIR) bölgelerindeki polimorfizmler PsA ile ilişkili bulunmuştur. TNF ve IL-4 geni üzerindeki polimorfizmlerin eroziv hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (50, 53). 6. Kromozom kısa kolunda yer alan ve IL-17 yolağında görev alan proteinleri kodlayan tumor necrosis factor receptor-associated factor-3 interacting protein 2 (TRAF3IP2) gen bölgesi PsA ve psöriazis yatkınlığıyla ilişkilendirilmiştir (54). 2015 yılında Nair ve arkadaşları tarafından 1430 PsA tanılı hastanın dahil edildiği genom çapında ilişkilendirme çalışmasının (GWAS) sonuçlarında IL12B (rs918520), IL23R (rs12044149), TNF alpha induced protein 3 (TNFAIP3) (rs9321623), TNFAIP3 interacting protein 1 (TNIP1) (rs8177833) ve tirozin kinaz (TYK) 2 (rs35251378) PsA duyarlılık bölgeleri olarak bildirilmiştir (5).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

Enfeksiyon, stres, travma, obezite ve sigara PsA gelişiminde rol alan çevresel faktörlerdir (7).

PsA tanılı hastaların kan ve sinoviyal sıvı örneklerinde streptokokal 16s ribozomal ribonükleik asit (rRNA)'in saptanması ve bu hastalarda normal popülasyona göre artmış streptokok antikor sıklığı PsA etyolojisinde enfeksiyonların da rol aldığını desteklemektedir (7, 55, 56). Ayrıca viral enfeksiyonların da PsA etyolojisinde yeri olduğu düşünülmekte olup özellikle insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonlu hastalarda PsA ve psöriazis sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (57). PsA ve HIV arasındaki bu ilişki, PsA'da viral bir tetikleyici varlığını düşündürmenin yanı sıra HIV enfeksiyonu PsA'yı tetikleyecek diğer enfeksiyonlara maruz kalma riskini arttırabilir. HIV enfeksiyonu ile CD4(+) hücrelerinin azalması; CD4(+)/CD8(+) T hücre dengesinin bozulması CD8(+) T hücrelerinin patogenezdaki önemini vurgulamaktadır (58).

Travma psöriazis ve PSA gelişiminde rol oynayan bir diğer faktördür. 2011 yılında Eder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikrotravmalar PsA gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (59). Fare modelleri ile yapılan bir çalışmada ise kalabalık ortamda tutulan farelerde travmaya sekonder entezit oluşumunun arttığı gösterilmiştir (60). PsA'da da artmış biyomekanik stres ve travmalar sonrası tenosinovitten akroosteolize kadar değişen inflamatuvar tablolar değerlendirilmiş olup bu derin köbner fenomeni olarak adlandırılmıştır. (61-63).

Psöriazis hastaları ve genel popülasyon çalışmaları obez hasta popülasyonunda artmış PsA riskini göstermiştir (64-66). Obezite, PsA gelişimi riskini arttırabildiği gibi PsA hastalarında eklem tutulumu ile azalan fiziksel aktivite de obezite riskinde artışa sebep olabilir. Obezitenin PsA riskinde artış üzerine etkisini inceleyen çalışmalar artan mekanik stres ve adipoz dokunun inflamasyondaki rolüne odaklanmaktadır. Obez hastalarda ekleme binen yükün ve mikrotravma sıklığının artışı ile PsA riskinin artışında rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca adipoz dokunun endokrin bir organ gibi çalışarak leptin, IL-6, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve IL-8 gibi proinflamatuvar ve adipokin gibi antiinflamatuvar sitokinler ile inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynaması PsA gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (67).

Sigaranın PsA gelişimine etkileri ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Genel popülasyon çalışmaları sigaranın psöriazis ve PsA gelişme riskini arttırdığını gösterirken, psöriazis tanılı hastaların dahil edildiği çalışmalarda sigara kullanımı ile PsA gelişimi arasında ters veya zayıf ilişki olduğu tespit edilmiştir (68-70). Nguyen ve ark. tarafından Amerika'da gerçekleştirilen popülasyon çalışmasında sigaranın genel popülasyonda ve psöriazis hastalarında PsA gelişimi üzerine paradoks etki gösterdiği saptanmıştır (71).

2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler

PsA; doğal immün sistemin baskın rol oynadığı, doğal ve kazanılmış immün sistem yanıtının bozulduğu, otoimmün ve otoinflamatuvar özellikler gösteren kas-iskelet sistemi hastalığıdır (8). Psöriazis ve PsA patogenezinde uygun genetik zemini

olan bireylerde çevresel ve sistemik tetikleyici faktörler ile birlikte doğal ve edinilmiş immün yanıt dengesinin bozulması ve aktivasyonu rol oynar (3, 7).

PsA patogeneğinde rol oynayan doğal immün sisteme ait hücreler; M1 makrofaj, tip 3 doğal lenfoid hücre (ILC3), nötrofil, mast hücreleri ve dentritik hücreler, gamma delta T ($\gamma\delta$ T) hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerdir. Makrofajlar patojenlere karşı konak savunmasında ilk sıra savunmayı oluşturur ve doğal immün sistemde merkezi rol oynarlar (72). Makrofajların iki ana fenotipi vardır; M1 makrofajlar enfeksiyona karşı konak savunmasında rol oynar ve proinflamatuvar karakterdedir. M2 makrofajlar ise doku iyileşmesinde görev alır ve antiinflamatuvar özellik gösterir. PsA'da sinoviyal dokuda baskın tip M1 makrofajlardır ve inflamasyonun ve kemik rezorpsiyonunun önemli araçlarıdır (9). Son yapılan çalışmalar makrofajların PsA'da inflamasyonda önemli rolü olduğunu; dokular arası etkileşim ve deri tutulumundan eklem tutulumuna geçişe aracılık edebileceğini düşündürmektedir. NK hücreleri viral etken ve tümöral yapılara karşı savunmada rol oynayan doğal immüniteye ait hücrelerdir. PsA'da periferik kanda NK hücre sayısı artmış olarak saptanmıştır. PsA'da sinoviyal alandaki NK hücreleri GM-CSF (granülosit/makrofaj koloni stimülan faktör) salgılayarak monositlerin, doğal ve edinilmiş immünite arasında bağlantıda anahtar rol oynayan dentritik hücrelere farklılaşmasına aracılık eder. ILC'ler epitelyal homeostazisin korunmasında görev alan doğal immünite hücreleridir. ILC1, ILC2, ILC3 olmak üzere farklı görevleri olan 3 alt grubu tanımlanmıştır. ILC1 interferon gama (IFN- γ) üreterek doku savunmasında rol oynar. ILC2; IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üreterek immün reglatuvar özellik gösterir. ILC3 ise temel olarak bağırsak mukozasında bulunur. IL-23 tarafından uyarılarak IL-17 ve IL-22 üretir. Yapılan çalışmalarda PsA hastalarının serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde sağlıklı kontrollere göre artmış ILC3 düzeyi saptanmıştır. PsA hastalarının periferik kanlarında ILC2/ILC3 oranının düştüğü ve bu orandaki düşüşün hastalığın klinik aktivitesiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (72).

Psöriatik artritte sinovyumda artmış CD8(+) ve NK, deride CD4(+) hücre hakimiyeti; T hücrelerini ve sitokinlerini hedef alan immünmodülatör tedavilere cevap vermesi lenfosit hakim, T hücre aracılı bir immün sistem hastalığı olduğunu

desteklemektedir (50, 73, 74). Doğal immün yolağa ait dentritik hücreler doğal ve edinilmiş immün yanıt arasındaki bağlantının sağlanmasında anahtar rol oynar. PsA gibi T hücre aracılı inflamatuvar hastalıklarda dentritik hücreler efektör T hücrelerinin aktivasyonu için merkezi rol üstlenir. Dentritik hücreler (DH) miyeloid ve plazmositoid dentritik hücreler olmak üzere iki gruba ayrılır. Mieloid dentritik hücreler (mDH) T helper (Th) ve sitotoksik T hücre uyarımı ile proinflamatuvar yanıtta rol alır. Plazmositoid dentritik hücreler (pDH) ise tip 1 IFN aracılığı ile viral etkenlere karşı savunmada rol oynar. IFN'ler 3 alt gruba ayrılır; tip 1 IFN viral etkenler ile enfekte hücreler tarafından üretilir, kaynaklandığı hücreye göre alt gruplara (IFN- $\alpha/\beta/\omega$) ayrılır. Tip 2 IFN ise IFN- γ olarak da bilinir; inflamatuvar ve immün uyarım ile T hücreleri, NK hücreleri tarafından üretilir. Tip 3 IFN mantar enfeksiyonlarına karşı doğal immün yanıtta rol alır (75). IFN- γ dentritik hücrelerin miyeloid dentritik hücrelere farklılaşmasını uyarır. PsA'lı hastaların sinoviyal sıvı örneklerinde miyeloid dentritik hücrelerin plazmositoid dentritik hücrelere oranı artmıştır. Dentritik hücrelerin Toll benzeri reseptörlerinin (TLR) TNF- α , IFN- γ , IL6, IL-1 β , patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) ve tehlike ilişkili moleküler paternler (DAMP) ile uyarımı dentritik hücre aktivasyonu, antijen sunumu, TNF- α , IL-12 ve IL-23 gibi sitokinlerin salınımı ile sonuçlanır. IL-12, IFN- γ üreten Th1 farklılaşmasını uyararak dentritik hücrelerden IFN- γ aracılı sitokin salınımını destekler. IL-23 ise Th17 hücrelerini etkileyerek IL17A, IL17F, IL21 ve IL22 salınımını destekler (9, 72).

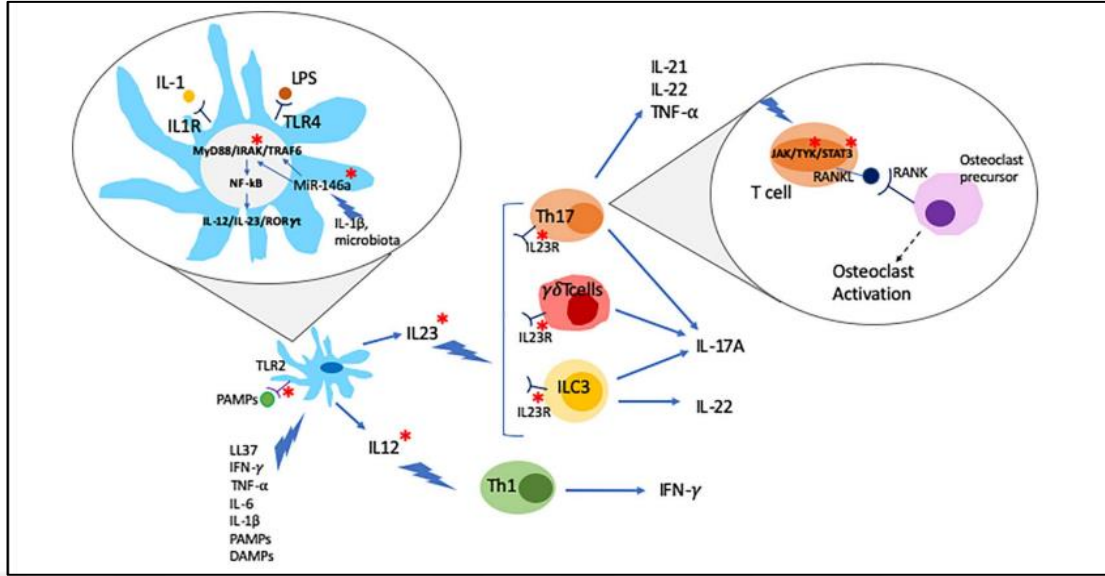
PsA patogenezinde önemli rol oynayan TNF- α 'nın en önemli kaynağı fagositik hücrelerdir. TNF- α çözünebilir ve trans-membran formda bulunur. TNF-reseptörü (R)I ve TNFRII ile hedef hücrelerde etkinlik gösterir. TNF- α 'nın TNFRI ile etkileşimi nükleer faktör kappa B (NF κ B) aktivasyonu ile birçok proinflamatuvar genin translasyonuna yol açarken, TNFRII ile etkileşimi diğer hücre içi yollar ile hücre sağkalımı ve proliferasyonunda rol oynar. TNF- α polimorf nüveli lökosit ve mononükleer hücre aktivasyonu ve göçü, osteoblast ve osteoklast uyarımı ile kemik rezorpsiyonu, sinoviyositlerin proliferasyonu ile sinovit ve artmış kemik döngüsünde rol oynar (76). Ek olarak TNF- α sinoviyal fibroblastlarda Dickkopf ile ilişkili protein 1 (Dkk-1) ekspresyonunun induksiyonu ile osteoblastogenez inhibisyonu ile erozyon

oluşumuna katkıda bulunur. Psöriazis ve PsA tedavisinde hedef molekül olan fosfodiesteraz-4 (PDE-4), siklik adenosin monofosfatı parçalayan enzimdir. PDE-4 inhibisyonu TNF- α 'nın ana kaynağı olan monosit ve makrofajlardan TNF- α üretiminin inhibisyonu ile sonuçlanır. Ek olarak TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5 üretimi, T lenfosit çoğalması ve Th1 farklılaşması için önemli olan IL-12 üretimi PDE-4 tarafından düzenlenir (8).

RA'nın aksine PsA'da inflamatuvar yolaklardaki ana hücreler CD8(+) lenfositler, CD4(+) Th1, Th17, Th9 ve Th22 lenfositler ve doğal immün yanıtta görev alan NK hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, makrofajlardır. CD8(+) T hücreler dentritik hücrelerde MHC klas 1 aracılığıyla antijen sunumu sonucu aktifleşirler; psöriazis hastalarında cilt, PsA hastalarında sinoviyal sıvıda yüksek oranda bulunurlar. PsA hastalarında CD8(+) T hücreleri IL-17, IL-2, IFN- γ ve IL-22 kaynağı olabilirler (3). Hastalığın HLA Klas I allelleri, CD 8(+) T hücre genişlemesi ve insan HIV ile ilişkisi CD8(+) T hücrelerinin rolünü desteklemektedir (77). Hastalık patogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülen IL-17+ CD8+ T hücreleri üzerine yapılan çalışmada; CD8+IL17+ ve CD4+IL17+ T hücrelerinin PsA'da sinoviyal sıvı ve periferik kanda arttığı, RA'da ise sinoviyal sıvıda CD4+IL17+ T hücrelerinin baskın olduğu; PsA'da sinoviyal sıvıdaki CD8+IL17+ T hücre oranındaki artışın hastalık aktivitesi, sinovit ve eroziv hastalık ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (78).

Son yıllarda çalışmalar psöriazis, PsA ve aksiyal spondiloartritlerde IL23/Th17 ile TNF yolağı üzerine yoğunlaşmaktadır (8). Th17 hücreleri; transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-6, IL-1, IL-23 tarafından düzenlenerek ROR γ (transcriptional factor RAR-related orphan receptor gamma) ile IL-17 üretiminde yer alır (79). Th-17 hücreleri IL-17'nin yanında IL-21, IL-22, TNF- α ve kemokin ligand 20 (CCL20) de üretir (80). IL-17 sitokin ailesinde IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) ve IL-17F bulunmaktadır. Ana izoform IL-17A'dır ve otoimmün hastalık gelişiminde önemli rol oynar. IL-17-A makrofaj, keratinosit, epitelyal hücreler, dentritik hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, nötrofil, kondrosit, osteoklast ve osteoblastlardan IL-1, IL-6, TNF- α , matriks metalloproteinaz (MMP)-9, GM-CSF, uyarılabilir Nitrik oksit sentaz (iNOS), NFkB reseptör aktivatörü

(RANK) gibi mediatörlerin salınımını uyararak; inflamatuvar yanıtın arttırılması ve tamir sürecinde yer alır. Fare modelleri ile yapılan çalışmalarda IL-17 PsA gelişimi için gerekli iken varlığı PsA gelişimi açısından yeterli değildir. PsA gelişimi için IL-17 yanında IL-23 gibi stokinlerin varlığı gerekir (3, 72, 75, 79, 81). IL-23, IL-12 ile ortak IL-12p40 alt birimini taşıyan heterodimer yapıdaki sitokindir. IL-23, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir, miyeloid hücreler ve T hücreleri arasındaki etkileşimde önemli rol oynar. TGF- β , IL-6, IL-1 ile birlikte aktif T hücrelerinin Th17'ye polarizasyonunu destekler; Th17 fenotip stabilizasyonu ve klonal genişlemesini sağlayarak IL-17 üretimini destekler. IL-23, psöriazis ve PsA'da önemli bir ana sitokin regülatuarı olarak hizmet eder. Bunların yanı sıra IL-23 makrofajlardan TNF- α ekspresyonunu da uyarabilir (8, 82, 83). Entezis alanlarında stres, travma gibi çevresel faktörlerin etkisi ile dendritik hücrelerden salınan IL-23, IL-17 ile IL-22, TNF- α gibi mediatörler aracılığı ile kemik yıkımı ve patolojik yeni kemik formasyonuna neden olur. IL-17 üreten hücrelerin artmasıyla sinoviyal inflamasyon ve anjiogenez artışı meydana gelir. Sinoviyositlerden artan NF- $\kappa\beta$, RANK ligand (RANKL) ekspresyonu, TNF- α ve IL-17'nin de etkisiyle ortamda bulunan osteoklast prekürsörlerini osteoklastlara dönüşerek kemik erozyonuna yol açar (44, 84). Osteoklastogeneziste rol oynayan RANK, osteoblast prekürsörlerinden salınan RANKL ile etkileşerek osteoblastik farklılaşmayı da uyarır, yeni kemik yapımına katkı sağlar. Yeni kemik formasyon süreci tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte TGF- β , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kemik morfojenik protein (BMP) ve Wnt aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (44, 84). Başta TNF- α olmak üzere diğer sitokinlerin de etkisiyle ortamda MMP artışı kırıkta harabiyeti ile sonuçlanır (84, 85).



Şekil 1. Dendritik hücrelerin doğal ve edinsel immün yanıt bağlantısındaki rolü. Doğal immün sisteme ait DH'lerin çeşitli uyarılar aracılığı ile aktivasyonu sonucu salınan IL-12 ve IL-23 TH1, TH17, $\gamma\delta$ T hücreleri ve ILC3'ü etkileyerek doğal ve edinilmiş immün yanıt arasındaki bağlantıyı sağlar (72).

Th22 lenfositler naif Th hücrelerinden TNF- α ve IL-6 uyarımı ile farklılaşır ve IL-22 üretiminde rol oynarlar. Psöriazisde keratinositlerde artmış IL-22R saptanırken PsA'da sinoviyal sıvıda Th22 oranı düşüktür. Bu bulgu Th22 ile birlikte görev alan Th17 lenfositlerin sinovitte daha belirgin rolleri olduğunu düşündürmektedir. Th9 hücreleri IL-9'un ana kaynağıdır. IL-9 ise hematopoetik hücre proliferasyonu ve apoptoziste rol alır. PsA hastalarının serum ve sinoviyal sıvı örneklerinin osteoartrit (OA) hastaları ile karşılaştırıldığı çalışmada PsA'da sinoviyal sıvı ve serumda IL-9 ve IL-9 üreten CD3(+) T hücrelerin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. PsA hastalarının bağırsak biyopsilerinde IL-9 düzeyinin AS ve Crohn hastaları ile karşılaştırıldığı çalışmada da IL-9 düzeyinin artışı dikkat çekmiştir. IL-9 artritlerin gerileme döneminde aynı zamanda immün homeostazisin sağlanmasında da rol oynar. Mukoza ilişkili invariant T (MAIT) hücrelerinin CD4(+) alt tipi RA'da; IL-23R eksprese eden ve IL-23 uyarımı ile proliferasyon gösteren CD8(+) alt tipi PsA'da baskındır. CD8(+) MAIT hücrelerinin IL-17 aracılığıyla PsA'da inflamasyon ve doku hasarında rol alabileceği düşünülmektedir (72).

Tüm bu immunolojik mekanizmalar, doğal ve kazanılmış immün sistem etkileşimi, T hücrelerinin aktivasyonu, TNF- α , IL-17, IL12/23 gibi bir çok sitokin ve kemokin salınımı ile sonuçlanır. Klinikte entezit, ankiloz, periostit ve sindesmofit gibi bulguların gelişiminde rol alır (7, 86).

2.1.4. Klinik Bulgular

Psöriatik artrit eklem, kas-iskelet sistemi ve eklem dışı bulgular ile prezente olabilen multisistem bir hastalıktır. Psöriatik artritte ilk klinik sınıflandırma 1973 yılında Moll ve Wright tarafından yapılmış ve 5 alt gruba ayırmıştır (87). Klinik paternler arasında örtüşme görülebilmektedir (88).

- Simetrik poliartiküler (RA benzeri)
- Asimetrik oligoartiküler
- Distal interfalangeal eklemlerin artrit
- Artritis mutilans
- Spondiloartrit (Aksiyal tutulum)

Moll ve Wright'ın çalışmasında asimetrik oligoartiküler tip en sık görülen alt grup olarak tanımlanmakla birlikte eklem tutulum paternleri hastalık sürecinde değişim gösterebilir. Son yapılan çalışmalar ve 2017 yılında Kalyoncu ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan 1081 PsA tanılı hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada simetrik poliartiküler tip en sık karşılaşılan alt tip olarak saptanmıştır (89-91).

2.1.4.1. Eklem Tutulum tipleri

Distal İnterfalangeal Predominant Artrit:

PsA'da DİF eklem tutumu karakteristik olup RA başta olmak üzere diğer inflamatuvar artritlerden ayırımında katkı sağlar. İzole olarak görülme sıklığı % 5 olmakla birlikte diğer eklem tutulum paternleri ile birlikte olabilir. DİF eklem

tutulumu, daktilit ve tırnak distrofisi gibi PsA'nın diğer iki önemli klinik bulgusu ile de ilişkilidir (92-94).

Oligoartiküler Artrit veya Monoartrit:

Oligoartiküler tip genellikle asimetric dört veya daha az sayıda eklemin etkilendiği; sıklığın % 11-70 arasında değiştiği alt tiptir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde oligoartiküler tipten poliartiküler tipe geçiş olur (95). Bu grupta diz ve dirsek gibi büyük eklemlerin yanısıra el ve ayak metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), proksimal interfalangeal (PİF), DİF gibi küçük eklemleri tutulabilir. Erkeklerde daha sıktır (96).

Poliartiküler Form:

Oligoartiküler formdan geçiş sık olduğu için geç dönem PsA'da erken döneme göre daha sık görülür. Kadınlarda daha sıktır. % 50-60 oranında simetrik seyreder. RA ile ayırımında RF negatifliği, DİF eklem tutulumu, DİF ve PİF eklemlerde ankiloz varlığı yönlendiricidir (96, 97). Poliartiküler tipte psöriazis süresi asimetric oligoartiküler ve DİF predominant alt tiplerine göre daha uzun olarak saptanmıştır (90). Uzun hastalık süresi ile ilişkilidir ve eklem hasarı diğer alt tiplere göre daha sık izlenir (98).

Arthritis Mutilans:

Görölme sıklığı % 1.5-4.9 olmak ile birlikte ciddi fonksiyon kayıplarına neden olabilen en kötü prognozlu alt tiptir (99). Kadınlarda sıktır. Kemiklerde ileri derecede osteoliz ile ilişkili olarak teleskopik parmak görülebilir. Sakroiliak eklem tutulumu ile ilişkisini saptayan çalışmalar mevcuttur (89, 92-94, 97).

Spondiloartropati (Aksiyal Tutulum):

Aksiyal tutulum PsA'da sık olmamakla birlikte uzamış hastalık süreciyle görölme sıklığı artar. Genellikle PsA'nın diğer alt tipleriyle birlikte gözlenir. İzole

aksiyal tutulum oranı % 2-4, periferik tutulum ile birlikte omurga ve/veya sakroiliak eklem tutulum oranı % 25-70 olarak saptanmıştır (100, 101). Sakroiliak eklem tutulumu simetrik ya da asimetrik olabilir. HLA-B27 pozitifliği ve ağır seyreden artrit aksiyal tutulum için risk faktörleridir (100). Bilateral sakroileitli hastalar ile HLA-B27 arasında ilişki bildirilmiştir (95). Erkek cinsiyet, tırnak distrofisi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), periferik eklemlerde radyografik hasar spinal tutulum için diğer risk faktörleridir (100). PsA'da spinal tutulum AS'ye göre daha iyi seyirlidir. Servikal tutulum ve servikal posterior elemanlarda füzyon diğer spondiloartropati (SpA) grubu hastalıklar ve AS'ye göre fazladır (101). Servikal omurga değişiklikleri AS'ye benzer şekilde ankilozan tip ya da atlantoaksiyal/subaksiyal instabilite ile sonuçlanabilen eroziv/inflamatuvar tip şeklinde olabilir (95).

2.1.4.2. Periartriküler ve Ekstraartriküler Bulgular

Entezit; tendon, ligaman ve eklem kapsülünün insersiyon bölgesinde oluşan inflamasyondur. PsA'da entezopati sıklığı % 38 olarak saptanmıştır (102). Psöriazisli hastalarda artrit gelişmeden önce görüntüleme yöntemleri ile saptanan entezopatinin PsA'nın patogenezinde sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda sinoviyentezeal kompleks kavramı ortaya atılmıştır (103). Entezitin sık izlendiği bölgeler aşil tendonu, plantar fasiyanın kalkaneusa yapışma yeri ve pelvik kemiklere ligamentlerin bağlanma yerleri olarak sıralanabilir (89, 104, 105).

Daktilit veya sosis parmak; fleksör tendon ve sinoviyum inflamasyonu sonucu bir veya birden çok el ve ayak parmağının diffüz şişliği ile karakterizedir (106). PsA'da görülme sıklığı % 16-49 arasındadır (107). DİF eklem tutulumu ile birlikte seyreder. Ayak parmakları ellere göre daha sık olarak etkilenir. Daktilit varlığı kötü prognostik gösterge olup tutulan parmakta daha fazla erozyon görülür (89, 106).

Tırnak bulguları; tırnak matriks ve yatağının etkilenimi sonrası gelişen pitting, onikolizis, hiperkeratoz gibi değişiklikler psöriazisin karakteristik bulgularıdır. Tırnak tutulumu psöriazis tanılı hastalarda % 15-50 oranında görülürken

bu oran PsA tanılı hastalarda % 80-90 olarak saptanmaktadır (108, 109). Ellerde pitting, ayaklarda hiperkeratoz en yaygın görülen tırnak değişiklikleridir (108). Tırnakların sharpey lifleri aracılığı ile distal falanklarla olan ilişkisi nedeniyle tırnak değişiklikleri DİF eklem tutulumu ile birliktelik gösterir. DİF eklem tutulumlu hastalarda aynı zamanda daha şiddetli seyreden tırnak değişikliği vardır. Tırnak tutulum şiddeti cilt ve eklem tutulum derecesi ile paralellik gösterir (104, 110).

Göz bulguları; konjonktivit yaklaşık % 20 oranında görülür ve en sık görülen göz bulgusudur. Konjonktiviti % 7 sıklıkla üveit takip eder. Aksiyal tutulum ve HLA-B27 pozitifliği ile ilişkilidir (111). AS'de görülen üveite göre daha sinsi başlangıçlı, posterior tutulum yapma ve bilateral olma eğilimindedir (112).

Pitting ödem; el ve ayak sırtlarında diffüz ödem ile karakterizedir. Asimetrik olma eğilimindedir. Sıklıkla alt ekstremiteler etkilenir. Ekstansör tenosinovit ve entezit ile ilişkili olup eklem tutulumdan önce görülebilir (113).

Cilt tutulumu; PsA'da en sık görülen psöriazis alt tipi psöriazis vulgaristir (PV) (114). Deri lezyonları ile eklem hasarı arasında ilişki saptanmamak ile birlikte deri lezyonları ve eklem tutulumu alevlenmeleri % 30-40 birliktelik göstermektedir (104). Psöriazis alt tipleri ile PsA gelişimi açısından risk saptanmamıştır. Ancak skalp, intergluteal ve perianal bölgede cilt tutulumu ve cilt tutulum şiddeti artmış PsA riski ile ilişkilidir (47).

SAPHO sendromu; Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitis ile karakterizedir. Görülme sıklığı % 3'ten azdır (113).

PsA'da kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, diyabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, malignite, steatohepatit, depresyon, anksiyete gibi komorbiditelerin riski genel popülasyona göre artmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar PsA hastalarında en sık mortalite sebebidir. DM, metabolik sendrom ve obezite hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. PsA'da düşük hastalık aktivitesine ulaşamamada risk faktörüdür. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalık riski metabolik sendromdan bağımsız olarak PsA hastalarında artmıştır. PsA hastalarında depresyon

ve anksiyete sıklığının genel popülasyon ve psöriazis hastalarına göre arttığı bildirilmiştir (115, 116).

2.1.4.3. Laboratuvar Bulguları

PsA'da hastalığa spesifik ve diagnostik laboratuvar testleri yoktur (13-18).

Hastaların % 40-50'sinde C-reaktif protein (CRP) ve ESH gibi akut faz reaktanlarında (AFR) artış saptanabilir. AFR'de artış RA'da olduğu kadar belirgin değildir ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi düşüktür. Hastaların üçte birinde spesifik olmayan ESH yüksekliği ve lökositoz görülebilir (117).

Anemi uzun süreli nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımıyla ilişkili demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olarak görülebilir. Kronik hastalık anemisi, hipoalbünemi, fibrinojen düzeyinde yükselmenin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (118).

RF, antinükleer antikor (ANA) ve anti sitrülünlenmiş peptit antikorlar (anti-CCP) az sayıda hastada pozitif saptanabilir. RF % 2, yüksek titrede ANA (> 1/180) % 14, anti-CCP % 3.1-17.5 oranında pozitif saptanabilir (119-121). HLA-B27 aksiyal tutulum ile ilişkilendirilmiş olup tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir. PsA'da % 40 oranından pozitiflik saptanır (122-124).

2.1.4.4. Görüntüleme Yöntemleri ve Radyolojik Bulgular

PsA eklem tutulumu genellikle diğer inflamatuvar artritlerde görülmeyen erozyon ve yeni kemik oluşumun bir arada bulunduğu karakteristik patern ile seyreder (125). Konvansiyonel radyografi kolay ulaşılabilirlik, düşük maliyet, periferik eklemlerin ve aksiyal omurganın aynı anda değerlendirilebilmesi açısından inflamatuvar artritlerin tanı ve takibinde ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir (126). Konvansiyonel radyografinin yumuşak doku kontrast sensitivitesi düşük olduğu için kemik iliği ödemi gibi erken inflamatuvar bulguları saptamakta yetersiz kalması dezavantajdır (125).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PsA'da etkilenen periferik ve aksiyal eklemlerin, entez bölgelerinin, PsA'da sık tutulumu görülen ligament, göğüs kafesi ve strenoklavikular eklemde değerlendirilmesinde kullanılabilir. Periartiküler yumuşak doku inflamasyonu, tendon kılıfı, kemik iliği ödemi ve erozyonların saptanmasında konvansiyonel grafiye göre daha duyarlıdır (127, 128). Sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi olarak konvansiyonel grafiler önerilerken kısa hastalık süresi olan ve genç hastalarda MRG tercih edilmektedir (129). MRG ile saptanan sakroiliitis azalmış spinal mobilite ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir (130).

Son yıllarda ultrasonografinin (USG) ulaşılabilirliği, iyonize radyasyon içermemesi ve göreceli düşük maliyeti nedeniyle romatolojik hastalıkların tanı ve takibinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Hasta başında yapılan USG ucuz maliyet, kısa tanı süresi, az hasta ziyareti ile sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımını azaltır. İyonize radyasyon, manyetik alan ve kontrast madde olmaması nedeniyle mutlak kontrendikasyonu yoktur. Bu nedenlerle gebelerde, metal implantı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir (131). USG, sinovyum, entez bölgeleri, bursa, tendon, eklem kıkırdağı, kemik yüzeyindeki değişikliklerin (erozyonlar) ve yumuşak doku vasküleritesinin değerlendirilmesinde değerli bir görüntüleme tekniğidir. Kemik penetrasyonu olmaması, aksiyal bölgede duyarlılığının düşük olması nedeniyle kemik yapı ve aksiyal tutulumun değerlendirilmesinde kullanımı sınırlıdır (128). Sinovit, erozyon, bursit, tenosinovit, entezit gibi intra-artiküler ve ekstra-artiküler bulguların değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi ve MRG'a göre daha duyarlıdır (132-134). İnflamatuvar artritli hastalarda asemptomatik eklemlerde subklinik sinovitin saptanması ve poli/oligoartrit ayırımında kullanımına dair çalışmalar mevcuttur. Asemptomatik hastalarda subklinik sinovitin saptanması radyolojik hasarın devam edeceğini göstermekte ve tedavi kararını etkilemektedir (135). Psöriazis hastalarında USG ile subklinik sinovit varlığının ve subklinik sinovitin PsA gelişme riski ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada subklinik sinovit saptanan hastalarda 2 yıl içinde PsA gelişimi daha yüksek oranda izlenmiştir (136). Remisyon veya minimum hastalık aktivitesi (MDA)'ne sahip PsA hastalarında USG ile saptanan subklinik sinovit kısa dönemde (6 ay) alevlenmeler ile

ilişkilendirilmiştir (137). SpA grubu hastalıkların ve özellikle PsA'nın önemli klinik bulgusu olan entezit asemptomatik seyredilmekte ve klinik muayenede gözden kaçabilmektedir. PsA'da yapılan çalışmalarda USG ile saptanan entezitin şiddeti periferik ve aksiyal eklem hasarı ile ilişkilendirilmiştir (138). Tüm bu veriler göz önüne alındığında USG'nin periferik eklem tutulumu ve hastalık aktivitesinin takibinde kullanılması önerilmektedir (128).

2.1.4.4.1. Periferik Değişiklikler

PsA'nın periferik eklemlerdeki radyolojik bulguları destüriktif ve proliferatif değişiklikler olarak sınıflandırılabilir. Kane ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan prospektif çalışmada PsA tanısı alan hastalar konvansiyonel grafi ile değerlendirilerek 2 yıl takip edilmiştir. En sık görülen eklem bulgusunun eklem erozyonu olduğu ve hastaların % 47'sinde ortalama 2 yılda radyolojik hasar geliştiği saptanmıştır (139). RA'da da eklem erozyonları yüksek oranda görülürken eklem çıplak alanlarının etkilenimi tipiktir (140, 141). Sıklıkla metakarpofalangeal (MKF) eklemler etkilenir ve erozyonlar eklem radial yüzünü etkileme eğilimindedir (142, 143). PsA'da erozyonlar RA'dan farklı olarak sıklıkla DİF eklemlerde, kollateral ligaman ve eklem kapsül komşuluğunda görülürken radial ve ulnar yüzlerde eşit dağılım gösterir (144, 145). RA'nın erken dönem radyolojik bulgusu olarak sıklıkla izlenen periartiküler osteoporoz PsA'da sık saptanmaz (146). PsA'da RA'ya göre kemik yapım süreçleri daha aktif izlenir. Kemik yapım ve yıkım süreçlerinin bir arada bulunması periostit gelişimi, entezit ve osteofit oluşumunu tetikler. Eroziv değişiklikler ve yeni kemik formasyonu aynı eklem veya aynı parmağın farklı eklemlerinde birlikte görülebilir (144). Konvansiyonel grafilere görülebilecek diğer eklem patolojileri eklem aralığında diffüz daralma, ileri dönem hastalıkta osteoliz, akroosteoliz, düzensiz kemik yapımı ve osteoliz sonucunda hokka-kalem (Pencil-in-cup) deformitesi, periostal abartılı ve düzensiz kemik yapımı, ankiloz ve subluksasyondur (147). Periostal ve endosteal kemik yapımı PsA'da nadir görülen ve spesifik fildişi falanks (ivory phalanks) görünümüne sebep olabilir (148).



Şekil 2. El eklemlerinde PsA bulguları. Sağda el dif ekleminde ankiloz, solda ok ile işaretli erozyon bulguları.

2.1.4.4.2. Spinal Değişiklikler

PsA aksiyal tutulumu sindesmofitler, bilateral veya unilateral sakroileit, interapofiziyal eklemlerin korunması veya görece az etkilenimi ile karakterizedir. Aksiyal PsA'da sindesmofitler sıklıkla torakolomber bölgede izlenir. AS ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili SpA'dan farklı olarak kaba lineer veya eğrisel, vertebra lateral yüzüne paralel, marjinal olmayan özelliktedir. İki veya daha fazla vertebra korpusunu birleştirme eğilimi gösteren büyük kemik köprüleri izlenebilir ancak AS'de izlenen bambu kamışı görünümü nadirdir. Köprüleşen büyük sindesmofitler genellikle izole kalır ve asimettir. PsA'da izlenen sindesmofitlerin unilateral asimettik dağılımı ve vertebra gövdesinin lateral yüzünden ayrı seyretmesi psöriatik sindesmofitlerin AS ve İBH ilişkili SpA'da izlenen sindesmofitlerinden ayırımında ana radyolojik bulgulardır. Torakolomber bölgenin aksine servikal bölgede interapofiziyal eklemler sıklıkla etkilenir. Ankiloz gelişebilir ancak atlantoaksiyal subluksasyon nadirdir (149). Sakroiliak eklemlerde AS'ye benzer simetrik tutulum görülebilmekle birlikte asimettik tutulum ön planda PsA düşündürür (130).



Şekil 3. Servikal ve lomber lateral direkt grafilerde PsA aksiyal tutulum bulguları. Sağda servikal vertebrada köprüleşen kaba sindesmofitler, solda lomber vertebrada eğrisel sindesmofitler ve vertebra korpusunda kareleşme



Şekil 4. Sakroiliak eklem direkt grafilerinde PsA bulguları. Sakroiliak eklem yüzlerinde skleroz, eklem yüzeylerinde düzensizlik ve daralma.

2.1.5. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

PsA'nın heterojen kliniği, spesifik laboratuvar testinin bulunmaması, hangi psöriazis hastasında PsA gelişeceğini tahmin edebilecek biyobelirtecini henüz olmaması, hastaların bir kısmında (% 7.1-14.8) psöriatik deri lezyonlarının eklem bulgularından sonra ortaya çıkması hastalık tanısını zorlaştırmaktadır (11). PsA'nın erken tanısı ve tedaviye erken başlanması morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Psöriazis tanılı hastalarda eklem bulgularının saptanması PsA tanısına yönlendirir. Deri ve tırnak lezyonlarının doktora başvuru nedeni olarak görülmemesi psöriazis tanısında gecikmelere neden olabilir. Ayrıca psöriazis tanısı olan bir hastada inflamatuvar artrit gelişimi uzun yıllar alabilir. Bu durumlar göz önüne alındığında PsA düşünülen hastalarda detaylı hastalık öyküsü, deri muayenesi ve fizik muayene büyük önem arz etmektedir. Ayrıca PsA'nın erken tanısı ve etkin tedavisi, hastalık şiddetinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, PsA ile ilişkili komorbiditelerin tespiti ve tedavisi yaşam kalitesinin artırılmasında, mortalitenin azaltılmasında ve sağlık bakım maliyetlerinin azaltılmasında da önemlidir.

Anamnezde deride lezyon varlığı veya hikayesi, eklem tutulumları ve entezit hikayesi sorgulanmalıdır. İnflamatuvar bel ağrısı, göz tutulumu, İBH, daktilit semptomları detaylı olarak sorgulanmalıdır. Soygeçmişinde psöriazis, inflamatuvar artrit ve İBH varlığı sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede eklem tutulum paterni, DİF eklem tutulumu, tırnak lezyonları, daktilit ve entezit varlığı değerlendirilmelidir. Cilt muayenesinde psöriatik deri lezyonlarının sık izlendiği ekstremitelerde ekstansör yüzleri ile birlikte saçlı deri, kulak arkası, umblikus çevresi, meme altları, aksiller bölge, ano-genital bölge, el ayası ve ayak tabanı değerlendirilmelidir.

AFR, HLA-B27 ve diğer oto-antikorlar tanı ve ayırıcı tanı açısından yol gösterici olabilir. Ancak hastaların yaklaşık yarısında tetkiklerin normal saptanabileceği unutulmamalıdır. Direkt grafi ve MRG sakroileit, artrit tespitinde; USG entezit değerlendirilmesinde kullanılabilir. Haroon ve arkadaşları 238 PsA tanısı alan hastayı dahil ettikleri çalışmalarında semptom başlangıcından itibaren PsA

tanısının 6 ay gecikmesi durumunda periferik eklem harabiyetinin ve radyolojik hasarın daha fazla geliştiğini; uzun dönemde erken tanı alan hastalara göre daha kötü fiziksel işlevlere yol açtığını göstermişlerdir (12).

PsA için altın standart tanı kriterleri mevcut olmayıp çalışmalarda kullanmak üzere sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Klasifikasyon kriterleri farklı merkezler arasında epidemiyoloji ve çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasında homojen grup oluşturulması açısından önem arz etmektedir (150). İlk vaka tanımı 1973 yılında Moll ve Wright tarafından yapılmış olup psöriazis varlığı, inflamatuvar artrit (periferik artrit ve/veya spondilit) ve RF negatifliği kriterlerini içerir (87). Daha sonraki dönemlerde yapılan çalışmalar ile PsA tanılı hastaların bir kısmında RF pozitifliğinin saptanması ve psoriatik deri lezyonları gelişmeden PsA gelişebildiğinin saptanması üzerine yeni kriterler geliştirilmeye çalışılmıştır. Geliştirilen kriterler içinde en yaygın kullanılan ve en güncel olan 2006 yılında CASPAR grubu tarafından yayımlanan CASPAR kriterleridir. CASPAR sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı % 91.4 özgüllüğü % 98.7 olarak saptanmıştır (35). 2010 yılında klinik PsA tanılı 69 hasta ile yapılan Moll-Wright (M &W), Bennett, Vasey ve Espinoza (V & E), Fournié, European Spondyloarthritis Study Group (ESSG), McGonagle, Gladman ve CASPAR sınıflandırma kriterlerinin karşılaştırıldığı çalışmada en yüksek özgüllüğe sahip sınıflandırma kriterinin CASPAR olduğu saptanmıştır. Ailede psöriazis öyküsü kriteri CASPAR sınıflandırma kriterlerinin Moll-Wright (M &W), Vasey ve Espinoza (V & E) sınıflandırma kriterlerine yüksek özgüllükte ana üstünlüğü olarak belirlenmiştir (151).

Tablo 1. CASPAR Sınıflandırma Kriterleri (35)

İnflamatuvar eklem değişikliğine (eklem, omurga veya entezyal) ilaveten belirlenen kriterlerden ≥ 3 puan almalıdır.		
1- Psöriazis bulgusu	a- Halen mevcut psöriazis (2 puan)	Ciltte veya kafa derisinde romatolog veya dermatolog tarafından tespit edilmiş psöriazisin olması
	b-Geçmişte Psöriazis hikayesi	Hastanın kendisinden, aile hekiminden, dermatolog, romatolog veya diğer kalifiye sağlık elemanlarından alınan öykü olarak tanımlanır
	c- Psöriazis için aile öyküsü olması	Hasta bildirimine göre birinci veya ikinci derece akrabada psöriazis olması
2- Psöriatik tırnak distrofisi		Fizik muayenede tipik tırnak distrofilerinin (onikoliz, pitting veya hiperkeratoz) bulunması
3- Negatif romatoid faktör		Romatoid faktörün lateks harici metodlarda (tercihen ELISA veya nefelometrik yöntemler) yerel laboratuvar referans değerine göre negatif bulunması
4- Daktilit (a veya b den herhangi birisi)	a- Halen mevcut	Halen mevcut tüm parmakta şişlik
	b- Öykü	Bir romatolog tarafından kaydedilmiş daktilit öyküsünün olması
5- Eklem çevresinde yeni kemik oluşum bulgusu		El veya ayak düz radyografilerinde eklem kenarlarında iyi seçilemeyen ossifikasyonla beliren jukstaartiküler yeni kemik oluşumunun bulunması (osteofitlerin dışlanması gereklidir)

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Artiküler, ekstraartiküler bulgular ve aksiyal tutulum ile seyredabilen heterojen kliniğe sahip PsA ayırıcı tanısından RA, osteoartrit (OA), gut, septik artrit ve SpA grubu hastalıklar yer almaktadır (152).

PsA monoartiküler tutulum ve daktilit alt tipinde gut ve kondrokalsinozis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Gut artrit PsA ile benzer eklemleri tutabilir. Eklemde belirgin eritemle birlikte eritemin periartiküler dokulara da uzanımı olabilir. Eklem bulgularının yanı sıra daktilit de podagra ile karışabileceğinden tanıyı zorlaştırmaktadır. Radyografik bulgularda marjinal erozyon varlığı ve eşlik eden ekstaartiküler bulgular (tırnak bulguları, entezit, aksiyal tutulum) PsA tanısını desteklemektedir. Serum ürik asit seviyesinin yüksekliği gut tanısını desteklemekle birlikte psöriazis ve PsA'da serum ürik asit değerleri yüksek seyrederek ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Septik artrit genellikle diz ve kalça eklemine ani başlangıçlı şiddetli ağrı ve ateş ile seyir gösterir. Sinoviyal sıvıda kristal analizi, gram boyama ve kültür örnekleri septik artrit, gut ve kondrokalsinozisin PsA'dan ayırımı için kullanılabilir (152, 153).

Oligoartiküler tutulumda reaktif artrit (ReA) ve İBH ilişkili SpA ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ReA'nın periferik artrit ile birlikte aksiyal tutulum ve palmoplantar psöriazis benzeri deri lezyonları nedeniyle PsA ile ayırımı zordur. Hikayede şikayetlerden 1-6 hafta önce geçirilmiş enterik veya genito-üriner sistem enfeksiyonu ReA tanısını desteklemektedir. Periferik eklem etkilenimin ön planda olduğu İBH ilişkili artritlerde, artrit şikayetlerindeki artış gastro-intestinal sistem alevlenmeleri ile ilişki gösterir (152, 153).

Aksiyal tutulumda AS ön planda olmak üzere İBH ilişkili SpA ayırıcı tanıda yer almaktadır. PsA aksiyal tutulumunda ağrı ve fiziksel fonksiyonda kısıtlanma AS hastalarına göre daha azdır. Radyografik bulgular AS ve İBH ilişkili SpA ayırımında yol göstericidir (152). PsA da AS ve İBH ilişkili SpA'nin aksine sindesmofitler asimetrik dağılıma eğiliminde, eğrisel, non-marjinal ve kaba görünümündedir. Servikal

bölgede zigopaapofiziyal eklem tutulumu PsA'da sık görülmek ile birlikte AS ve İBH ilişkili SpA'da lomber bölge etkilenimi daha sıktır (154, 155).

Poliartiküler formda RA göz önünde bulundurulmalıdır. RA'da sıklıkla el proksimal interfalangeal eklemleri simetrik tutulum şeklinde etkilenir. PsA ise asimetrik tutulum yapma eğiliminde olup hastaların en az yarısında DİF eklem tutulumu eşlik eder. Eşlik eden aksiyal tutulum, entezit, göğüs ön duvar tutulumu, asimetrik sakroileit, tırnak lezyonu, etkilenen eklem üzerinde eritematöz renk değişikliği PsA tanısını destekler (152, 153). Ankiloz, hokka-kalem deformitesi, periostit PsA'da; osteopeni RA'da sık görülen radyografik bulgulardır. Eklem komşuluğunda kabarık periostit ve yeni kemik oluşumu PsA'nın diğer inflamatuvar artritlerden ayırımında en önemli radyolojik bulgudur (156). RF ve anti-CCP RA tanısında yüksek spesifiteye sahip markerlar olmak ile birlikte PsA'da da pozitif saptanabilirler (152).

OA ve PsA klinik ayrımı çoğu zaman inflamatuvar belirtilerin yokluğu, ağrının aktivite ile artması, sabah tutukluğunun kısa sürmesi ile kolaylıkla yapılmaktadır (153). Ancak eklem destrüksiyonu ile giden OA inflamatuvar formu (eroziv OA) ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. PsA ve eroziv OA gelişim ve progresyonunda travma ve biyomekanik stresin rolü nedeni ile benzer eklemlerin (DİF eklem) tutulumu izlenmektedir (156). Radyolojik görüntüleme bulguları erken evrede sınırlıdır. İlerlemiş hastalıkta OA'da eklem aralığının merkezi kaybı ve kırıldak hasarı ile martı kanadı görünümü oluşur. PsA'da ise erozyonlar marjinal alanlarda periostit ilişkili yeni kemik yapımıyla birlikte fare kulağı görünümündedir ve kırıldak alanı hastalığın geç döneminde az oranda etkilenir (156). Tırnak lezyonları, daktilit, entezit ve aksiyal tutulum gibi PsA'ya özgü bulguların varlığı OA'ya eşlik eden izole psörazis ile PsA'nın ayırımında yardımcıdır (156).

2.1.7. Tedavi

PsA deri, eklem, entezal bölge, daktilit, aksiyal sistem, tırnak gibi farklı vücut alanlarını farklı ağırlıkta etkileyebilmektedir. Bu nedenle PsA tedavisi kas-iskelet sistemi, cilt ve tırnak tutulumunu kapsayacak şekilde düzenlenmeli; tedavi ile

hastalık aktivitesini en aza indirmek, inflamasyonu baskılamak, fonksiyonları korumak, yaşam kalitesini yükseltmek, komplikasyonları önlemek ya da en aza indirmek, eşlik eden komorbiditelerin yönetimi amaçlanmalıdır. Tedavi planlanırken en fazla etkilenen eklemlerin tespit edilmesi, eklem hasarı, periferik, aksiyal tutulum, cilt, tırnak tutulumu, daktilit ve entezit varlığı değerlendirilmelidir (1).

Medikal tedavi planında komorbid hastalıklar, hastanın tedavi tercihi ve uygulama kolaylığı gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gereklidir (157). Medikal tedaviye başlamadan önce hasta vücut-kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık varlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, hepatit ve latent tüberküloz varlığı değerlendirilmelidir. İmmünsüpresif ilaç kullanımı öncesi hastalar aşılama programına alınmalıdır. Hastalık kliniğinin heterojen olması ve bir çok sistemi etkileyebilmesi nedeniyle tedavi ve takipte multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir (158).

Tedavi hedefi öncelikle remisyon olmasına rağmen eşlik eden çoklu komorbiditeler ve uzun hastalık süresi remisyona ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Bu hasta gruplarında hedef minimal hastalık aktivitesi (MDA) olmalıdır (159).

Farmakolojik tedavide non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, hastalık modifiye edici ajanlar kullanılabilir. Hastalık kliniğinin heterojen olması ve yeni tedavi modalitelerinin kullanılmaya başlanması üzerine 2018 yılında ACR/NPF (American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation), 2019 yılında EULAR (European League Against Rheumatism), 2021 yılında ise GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) tarafından tedavi kılavuzları yayınlanmıştır (1, 160, 161). Ülkemizde ise 2018 yılında Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) tarafından psöriatik artrit ulusal tedavi önerileri yayınlanmıştır (162).

2.1.7.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Farmakolojik olmayan tedavinin ilk basamağı hasta eğitimidir. Hastalığın kronik seyri, komorbiditeler ve stres gibi hastalığı presipite eden faktörler hakkında

bilgilendirilmelidir. Obezite ve metabolik sendromun eşlik eden komorbiditelerin başında geldiği ve tedavi yanıtına olumsuz etkisi anlatılmalıdır (163). Hastalara özellikle düşük enerjili egzersizler (yüzme, yoga) önerilmelidir. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar içinde kanıt düzeyi en yüksek ve güçlü şekilde önerilen sigaranın bırakılması hasta değerlendirme sürecinde unutulmamalıdır (1).

2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi

Psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçlar NSAİİ, sistemik/lokal glukokortikosteroidler, hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) olarak 3 başlık altında incelenebilir. DMARD'lar sentetik ve biyolojik olarak iki ana başlık altında sınıflandırılırlar. Sentetik DMARD'lar konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARDs) ve hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (tsDMARDs) olarak iki gruba ayrılmaktadır (10).

Tablo 2. PsA Tedavisinde Kullanılan DMARDlar

Konvansiyonel Sentetik DMARDlar	Hedefe Yönelik Sentetik DMARDlar	Biyolojik DMARDlar
Metotreksat	JAK inhibitörleri (Tofasitinib, Filgotinib upadasitinib)	TNF inhibitörleri (Adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, sertolizumab pegol)
Leflunomid	Fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü (Apremilast)	IL-17 inhibitörleri (Sekukinumab, iksekizumab, brodalumab)
Sülfasalazin		IL23 inhibitörü (Guselkumab) IL12/33 inhibitörü (Ustekinumab)
Siklosporin A		Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4) inhibitörü (Abatasept)

2.1.7.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler; PsA'da artrit, periartiküler ve aksiyal tutulum ile ilişkili ağrının semptomatik tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. NSAİİ'lerin hastalık üzerine etkinliğini gösteren az sayıda çalışma olup kullanımının etkinliği klinik deneyimlere dayanmaktadır (164). NSAİİ grupları arasında etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır. Başlıca yan etkiler kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal sistem üzerinedir, ilaç seçiminde hasta komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır (165, 166). NSAİİ psöriazis lezyonlarını alevlendirebileceği kanısı yaygın olarak bulunmak ile birlikte etkisini gösteren kanıtlar zayıftır (167).

2.1.7.2.2. Sistemik/Lokal Glukokortikoidler

Lokal ve sistemik kortikostereoidlerin tedavide tek başına kullanımı önerilmemektedir. Uygun NSAİİ ve DMARD tedavisine rağmen persiste eden az sayıda eklemin tutulduğu artrit, entezit ve daktilitte lokal enjeksiyonlar denenebilir. Tekrarlayan glukokortikoid enjeksiyon ihtiyacı tedaviye csDMARD ve biyolojik DMARD (bDMARD) eklenmesini işaret eder (168, 169). Sistemik kortikosteroidlerin potansiyel yan etkileri ve oral steroidlerin kesilmesi ile psöriazis lezyonlarının alevlenebileceği göz önüne alınarak mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozlarda kullanılmalıdır. Sistemik kortikosteroidler özellikle aktif PsA hastalarında sentetik ve biyolojik DMARD etki süresine kadar semptomatik rahatlama için tercih edilmektedir (160, 168).

2.1.7.2.3. Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD)

Metotreksat (MTX) folik asit antimetaboliti olarak etki göstererek dihidrofolat redüktaz enzimini geri dönüşlü olarak inhibe eder. Anti-inflamatuvar etkisi dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile metionin ve S-adenosilmetionin gibi poliaminlerin yapımının azalması, metabolizasyonu sonucu oluşan poliglutamatlar ile aminoimidazol karboksamid ribonükleotid transformylase (AICAR) enzim

inhibisyonu sonucu serum adenzin düzeyinin yükselmesi ile açıklanmaktadır (170, 171). MTX oral veya subkutan yolla 7.5-25mg/hafta olarak kullanılabilir. 15 mg/hafta ve üzerindeki dozlarda oral biyoyararlanım değişebileceğinden subkutan uygulama tercih edilebilir. Etki 4-6 haftada başlar. Folik asit, MTX'in alındığı günden sonraki günlere tedaviye eklenmelidir (172, 173). Olası yan etkiler karaciğer toksisitesi, kemik iliği depresyonu ve interstisyel akciğer hastalığıdır (174). MTX özellikle deri tutulumu belirgin hastalarda ilk tercih edilecek csDMARD'dır (162). MTX'in artrit, hastalık aktivitesi, radyografik progresyon üzerine etkinliğinin MTX monoterapisi, etanercept ile kombinasyon ve etanercept monoterapisi ile karşılaştırıldığı randomize, çift kör SEAM-PsA (Study of Etanercept and Methotrexate in Psoriatic Arthritis) çalışmasında etanercept monoterapisi artrit bulgularında ACR20/50/70 yanıtlarına ve MDA'ya ulaşmada MTX monoterapisine göre daha üstün bulunurken kombinasyon tedavisi ve etanercept monoterapisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Etanercept monoterapisi ile radyolojik progresyon MTX'e göre daha az izlenmiştir. Fakat MTX monoterapisinin fiziksel fonksiyon, eklem tutulumu, cilt tutulumu, entezit ve daktilit üzerine etanercept monoterapisine yakın etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (175). Metotreksat etkinliği ile ilgili yapılan randomize çalışmaların yetersizliğine rağmen, gözlemsel çalışmalar ve klinik deneyimler ışığında, uzman görüşleriyle hazırlanan EULAR ve GRAPPA tedavi rehberlerinde, ilk sırada önerilen csDMARD olarak bildirilmektedir (160, 161).

Leflunomid pirimidin sentezini dihidroorotad dehidrojenaz enzim inhibisyonu ile baskılar. Uygun süre MTX tedavisi ile yanıt alınmayan veya MTX tedavisini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir. Oral yolla 20 mg/gün dozda kullanılır. Avrupa'da 514 hastanın dahil edildiği çok merkezli randomize kontrollü çalışmada leflunomidin PsA'da periferik artrit, daktilit, ağrı, yorgunluk ve cilt lezyonları üzerinde etkili ve iyi tolere edilebilen tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır (176). Gastrointestinal yan etkiler, kan basıncı düzensizlikleri, hepatotoksisite tedavi devamlılığını engelleyen başlıca yan etkilerdir (168).

Sülfasalazin, sülfapirin ve salisilik asitin asit-azo bileşiğidir. Diğer sentetik DMARD'lar ve biyolojik tedavilerden ötürü kullanımını azalmıştır. Ancak periferik

artrit ve daktilit varlığında halen kullanılabilir. Önerilen maksimum doz günde 2 defa 1000 mg'dır. PsA'da etkinliği üzerine az sayıda çalışma olup sulfasalazin ve placebo'nun karşılaştırıldığı iki randomize çift kör kontrollü çalışmada eklem ağrısı ve hassasiyette plaseboya göre anlamlı üstünlük gösterirken aksiyal semptomlar, üveit, entezit, daktilit ve cilt lezyonları üzerine etkinliği gösterilememiştir (177, 178). En sık bulantı, kusma, oral ülser gibi gastrointestinal sistem yan etkileri görülür. Gastrointestinal yan etkilerin yanında nötropeni, megaloblastik ve hemolitik anemi, makülopapüler döküntü ve oligospermi görülebilir (179, 180).

Siklosporin A 2.5-5mg/kg bölünmüş dozlar ile oral yolla kullanılan csDMARD'dır. Özellikle hızlı yanıt istenen şiddetli psöriazis hastalarında indüksiyon tedavisi olarak tercih edilmektedir. PsA'da MTX monoterapisine yanıt alınamayan hastalarda MTX ile kombinasyon tedavisinde şiş eklem sayısı, CRP, Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ), sinovit, ağrı ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skoru üzerine etkinliğinin değerlendirildiği çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada şiş eklem sayısı, CRP, PAŞİ ve sinovit üzerine anlamlı etkinlik görülürken ağrı ve HAQ skorları açısından farklılık saptanmamıştır (181). Renal toksisite ve kan basıncı düzensizlikleri önemli yan etkileridir. Etkinliğin düşük olması ve olası yan etkiler nedeniyle PsA'da kullanımı sınırlıdır (182, 183).

2.1.7.2.4. Biyolojik DMARD'lar

Tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi):

Ülkemizde PsA tedavisinde uzun süredir etkin olarak kullanılan TNF inhibitörleri (TNFi) adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab ve sertolizumab pegol'dür.

Adalimumab; 2 haftada bir 40 mg subkutan enjeksiyon formunda uygulanan insan monoklonal TNF- α antikorudur. NSAİİ ilaçlara yeterli yanıt alınamayan PsA hastalarında adalimumab ve placebo'nun karşılaştırıldığı randomize, çift kör çalışmada adalimumabın eklem ve cilt bulgularını önemli ölçüde iyileştirdiği;

radyografik hasarın ilerlemesini engellediği, yaşam kalitesini arttırdığı ve eklem hasarına bağlı fonksiyon kayıplarını azalttığı sonucuna varılmıştır (184).

Etanercept; subkutan olarak haftada bir 50 mg uygulanan rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen çözünebilir dimerik yapılı insan immünglobülin G1 (IgG1) Fc kısmına bağlanan ekstraselüler TNF- α p75 reseptör füzyon proteindir. Psöriazis ve PsA'da ilk kullanım onayı alan TNFi'dir ve PsA'da etkinliği kanıtlanmıştır (185-187).

İnfliksimab; intravenöz yolla 0., 2. ve 4. haftalarda 5mg/kg yükleme dozunu takiben 6-8 haftada bir idame dozu ile devam edilen insan-fare kimerik yapıda monoklonal TNF- α antikorudur. Ürtiker, ateş, anafilaksi vb. infüzyon reaksiyonları gözlenebilir. Önceki tedavilere yanıtız 200 PsA hastasının dahil edildiği randomize, plasebo kontrollü IMPACT-2 çalışmasında infliksimab daktilit, entezit ve psöriazis dahil olmak üzere PsA'yı önemli ölçüde iyileştirmiştir (188).

Golimumab; transgenik farelerden elde edilen hem soluble hem transmembranöz TNF- α formlarına bağlanabilen insan monoklonal antikorudur (189). Subkutan yolla ayda bir 50 mg dozunda uygulanır. 2005-2007 yılları arasında DMARD ve NSAİİ tedavisine rağmen hastalık aktivitesi yüksek 405 PsA tanılı hastanın dahil edildiği randomize, plasebo kontrolü GO-REVEAL çalışmasında golimumab PsA'nın eklem ve eklem dışı bulguları ile psöriazis semptomlarını kontrol altına almada etkinliği gösterilmiştir (190).

Sertolizumab Pegol, insan kaynaklı monoklonal anti TNF- α antikorlarının Fab parçasının polietilen glikol (PEG) ile bağlanması ile oluşturulmuştur. Diğer monoklonal TNF- α antikorlarından farklı olarak IgG1 Fc parçası içermemektedir. IgG1 Fc parçasının olmaması kompleman ve antikor ilişkili hücrel sitotoksite gelişim riski ve gebelikte aktif plasental geçişi azaltmaktadır. Pegilizasyon ise yarı ömrün uzaması, çözünürlüğün artması, agregasyon ve immünojenitenin azalmasını sağlamaktadır (191, 192). Subkutan yolla 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg yükleme dozunu takiben iki haftada bir 200 mg idame dozu ile tedaviye devam edilir. DMARD tedavisine yanıtız 368 hastanın dahil edildiği çift kör, plasebo kontrollü,

randomize çalışmada Sertolizumab Pegol'ün eklem, cilt, entezit, daktilit ve tırnak bulgularında hızlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (193).

Tüm TNFi'lerinin PsA'da periferik artrit, aksiyal tutulum, entezit, daktilit, radyolojik progresyonun engellenmesi, yaşam kalitesi ve fonksiyonelliğin artırılması, tırnak tutulumu, cilt lezyonları üzerine etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca etanercept haricindeki TNFi'lerinin İBH ve üveit üzerine etkinlikleri çalışmalarda gösterilmiştir (194). Ancak TNFi'lerinin etkinliğini birebir karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle tedavi planında hastanın ilaç uygulamasında tercih ettiği yöntem (subkutan, intravenöz), doz sıklığı, maliyet, ulaşılabilirlik ve hekim deneyimi göz önünde bulundurulmalıdır (168). PsA ilişkili İBH varlığında etanercept haricindeki TNFi'leri, üveit varlığında ise öncelikli olarak adalimumab olmak üzere etanercept dışındaki monoklonal TNFi'leri önerilmektedir (195, 196).

TNFi'lerinin yan etki profili benzer olup enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları, döküntü, anemi, transaminazlarda hafif yükselme, karın ağrısı gibi ilaç kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler olabilir. Ancak malignite, ciddi enfeksiyonlar, tüberküloz, hepatit B ve C reaktivasyonu da görülebilmektedir (197). TNFi'leri ile tedaviye başlanmadan önce hastalar latent tüberküloz, hepatit B ve C taşıyıcılığı için mutlaka taranmalıdır. Latent tüberküloz varlığında uygun profilaktik tedavi verilmelidir. Tüberküloz ve diğer granülomatöz reaksiyonlar monoklonal antikorlarda etanercepte göre daha sık görülmektedir (198). Demiyelinizan hastalıklar özellikle etanercept, adalimumab ve infliximab ile daha sık görülmesine rağmen yeni TNFi'lerine bildirilen raporlar mevcuttur. Bu nedenle tedavi öncesi hastalar, tüberküloz, multiple skleroz (MS), HIV ve hepatit yönünden taranmalı, ilaç kar/zarar oranı gözetilerek verilmelidir (198). Infliximab'ta biraz daha fazla olmak üzere tüm TNFi ajanlarda, ANA ve çift sarmallı DNA antikoru (anti-dsDNA) gelişimi, lupus-benzeri sendrom veya vaskülit gibi otoimmün hastalık sıklığında artış belirtilmiştir (199). Gebeliğin özellikle erken döneminde, kısa süreli tedavi şeklinde, tüm TNFi'lerinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Ancak gebelikte 2. trimester sonlarına doğru plasental geçişin artması ile in-utero ilaca maruz kalan çocuklarda doğum sonrası enfeksiyon sıklığında artış bildirilmektedir. Bu nedenle bazı uzmanlar

tarafından TNFi'lerine gebeliğin 2.trimesteri boyunca ara verilmesi önerilmektedir (200).

Ülkemizde PsA'da TNFi ödeme koşulları Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) 4.2.1.C-1 maddesinde; en az üç ayrı csDMARD'ı etkin dozda en az üç ay düzenli kullanıma rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmadığı (1 ay ara ile yapılan muayenede en az üç şiş ve hassas eklem) durumlarda üç ay süreli sağlık kurul raporu ile karşılandığı belirtilmiştir. Tedavi yanıtı 3. ayda psöriatik artrit yanıt kriterleri (PSARC) ile değerlendirilerek tedaviye yanıt halinde rapor altı ay süre ile uzatılır (201).

IL-17 inhibitörleri:

Sekukinumab monoklonal IgG1 antikor yapıda selektif IL-17A inhibitörüdür. Subkutan yolla hastalık aktivitesine ve TNFi yanıtına göre 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda 150 mg yükleme dozunu takiben 4 haftada bir 150 mg dozunda uygulanır. Yanıtsız hastalarda 4 haftada bir 300 mg'ye çıkılabilir. Genelde 3. ayda maksimum etkinliğe ulaşır. PsA'da TNFi naif ve TNFi yanıtsız hasta gruplarının dahil edildiği randomize, plasebo kontrollü, çift kör FUTURE 1/2/3/4/5 faz 3 çalışmalarında periferik artrit, daktilit, entezit, yaşam kalitesi, fonksiyonellik, cilt ve tırnak bulgularını 300 mg ve 150 mg dozlarda önemli ölçüde iyileştirdiği; radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (202-206). Sekukinumab ve adalimumabın periferik artrit, ekstraartiküler bulgular ve cilt lezyonları üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığı EXCEED faz 3b çalışmasında sekukinumab artiküler ve ekstraartiküler bulgular üzerine adalimumab ile benzer etkinlikte; cilt lezyonları üzerinde adalimumabtan anlamlı olarak daha yüksek etkinlikte bulunmuştur (207). PsA'da aksiyal tutulum üzerine etkinliğin değerlendirildiği en az iki NSAİİ'a rağmen BASDAİ skoru 4, spinal VAS skoru 40 üzerinde olan 498 hastanın dahil edildiği 300 mg, 150 mg ve plasebo gruplarında ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 20 yanıtlarının karşılaştırıldı çift kör, randomize MAXIMISE faz 3b çalışmasında sekukinumab 300 mg ve 150 mg ile aksiyal tutulum semptomlarında anlamlı iyileşme sağlanmıştır (208). Sekukinumab ile sık izlenen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve mukokutanöz

candidiyazistir. Yapılan klinik çalışmalarda tüberküloz reaktivasyonu saptanmamış olsa da tedaviye başlanmadan önce latent tüberküloz taraması ve profilaktik tedavi önerilmektedir. İBH gelişimi ve mevcut hastalık aktivasyonu ile ilişkisi nedeniyle İBH hastalarında kullanılmaması ve tedavi sürecinde hastaların İBH semptomları açısından takibi önerilmektedir (209). Sekukinumab ülkemizde Mayıs 2018 tarihinde TNFi ile üç aylık tedaviye yanıt alınmayan dirençli PsA hastalarında geri ödeme kapsamına alınmıştır (201).

İksekizumab 2016 yılında FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından PsA'da kullanım onayı alan IL-17A'ya yüksek afinite gösteren monoklonal antikordur (210). 160 mg yüklemeyi takiben 2 ya da 4 haftada bir 80 mg subkütan yolla uygulanır. Periferik artrit, ekstraartiküler bulgular ve cilt lezyonları üzerine etkinliği bDMARD naif PsA hastalarında placebo kontrollü ve adalimumab aktif kontrollü olarak SPIRIT-P1 faz 3 çalışması ve TNFi yanıtı olmayan veya tolere edemeyen hastalarda placebo ile karşılaştırıldığı SPIRIT-P2 faz 3 çalışmasında gösterilmiştir (211, 212). bDMARD naif hastalarda adalimumab ile iksekizumab PsA eklem ve eklem dışı bulguları üzerine etkinliğinin değerlendirildiği randomize faz 3 çalışmasında eklem ve eklem dışı bulgular üzerine etkinlik adalimumab ile benzer cilt lezyonları üzerine etkinliği ise adalimumabdan üstün izlenmiştir (213). Ülkemizde TNFi ile tedaviye yanıtı olmayan aktif PsA hastalarında romatoloji uzmanının dahil olduğu sağlık kurul raporu ile ödeme kapsamındadır. İksekizumab ile tedaviye yanıt 16. haftada PSARC ile değerlendirilir. PSARC'a göre yanıt alınması halinde rapor 6 ay süre ile uzatılabilir (201).

IL-17 inhibitörü bimekizumab, brodalumab ve netakimab PsA'da faz çalışmaları devam eden ajanlardır (214).

IL-12/23 inhibitörleri:

Ustekinumab İL-12 ve İL-23'ün ortak p40 proteinine bağlanan monoklonal IgG1 antikordur. 2013 yılında yetişkin PsA hastalarında FDA tarafından endikasyon onayı almıştır. Önerilen doz 100 kg altındaki hastalarda 0. ve 4. haftalarda 45 mg uygulanmasını takiben 12 haftada bir 45 mg sc.'dir. 100 kg üzerindeki hastalarda 90

mg sc. uygulama önerilmektedir (215). Ustekinumab 24. hafta ACR20 yanıtlarının plasebo ile karşılaştırıldığı PSUMMIT-1 çalışmasında fiziksel fonksiyon, deri tutulumu, daktilit ve entezitte etkinliği gösterilmiştir. Tüberküloz, malignite veya ölüm rapor edilmemiştir. TNFi naif ve TNFi yanıtızsız hastalarda ACR20/50/70 yanıtları, daktilit, entezit, yaşam kalitesi ve psöriazis şiddeti üzerine etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı PSUMMIT-2 çalışmasında ACR70 yanıtında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sayısal olarak üstün saptanmış; ayrıca diğer kriterler açısından istatistiksel olarak etkinliği plasebodan üstün izlenmiştir. Ciddi enfeksiyon, malignite ve İBH gelişimi açısından plasebo ile anlamlı fark saptanmamıştır (216, 217). Aksiyal tutulum üzerine plasebo ile karşılaştırılan çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir (218). Ülkemizde üç csDMARD'ın uygun süre kullanımı sonrası üç ay süreli TNFi tedavisine yanıtızsız aktif PsA hastalarında geri ödeme kapsamındadır (201).

Guselkimumab, selektif IL-23 p19 alt ünitesine bağlanan monoklonal antikordur. 2020 yılında FDA tarafından PsA'da kullanım onayı almıştır. TNFi naif ve TNFi yanıtızsız 1122 PsA hastasının dahil edildiği periferik artrit, daktilit, entezit ve fiziksel fonksiyon üzerine guselkimumab etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı DISCOVER-1/2 faz 3 çalışmalarında etkinliği gösterilmiştir (219, 220). Ülkemizde orta ve şiddetli plak psöriaziste ödeme kapsamında olup PsA için ödeme kapsamına alınmamıştır (201).

IL-23 inhibitörü tildarizumab, risankizumab'ın PsA da faz çalışmaları devam eden ajanlar olup ilk veriler umut vadetmektedir (214).

Sitotoksik T-Lenfosit İlişkili Protein 4 (CTLA-4) inhibitörü:

Abatecept, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)'ün hücre dışı parçasının insan IgG1 Fc parçası ile birleştirilerek elde edilmiş T hücre kostimülasyon inhibitörüdür (221). CsDMARD ve TNFi yanıtızsız PsA tanılı hastalarda yapılan çift kör, plasebo kontrollü, randomize faz 3 çalışmasında periferik artrit, entezit ve daktilit üzerine etkinliği orta dereceli, yaşam kalitesi ve cilt lezyonları üzerine etkinliği üzerine plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı

olmamakla birlikte sayısal olarak üstün izlenmiştir (222). Abatasept ülkemizde PsA endikasyon kapsamında değildir (201).

2.1.7.2.5. Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar

Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri:

Janus kinazlar (JAK); JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 olmak üzere 4 alt tip içeren reseptör ilişkisiz protein tirozin kinazlardır. Tofacitinib ve upadasitinip PsA tedavisinde kullanımı onaylanmış JAK inhibitörleridir. İnterferon ve sitokin reseptörleri ile indüklenerek JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription) yolağının aktivasyonunda rol oynarlar (223). Tofacitinib JAK1 ve JAK3'ü birlikte inhibe eder, oral yolla günde 2 defa 5 mg olarak kullanılmaktadır. Tofacitinib'in TNFi naif csDMARD yanıtı ve TNFi yanıtı hasta grupları ile karşılaştırıldığı OPAL-Broaden ve OPAL-Beyond çalışmalarında periferik artrit, daktilit, entezit, deri tutumu, radyolojik progresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkinliği gösterilmiş, FDA onayı almıştır (224, 225). Selektif JAK1 inhibitörü upadasitinibin PsA hastalarında periferik artrit, yaşam kalitesi, cilt lezyonları üzerine etkinliği TNFi yanıtı veya tolere edemeyen hastalarda randomize, plasebo kontrollü, çift kör SELECTPsA-2 çalışması ile kanıtlanmış, EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından PsA endikasyonunda onay almıştır (226, 227). Diğer bir JAK1 selektif ajan filgotinib için faz 2 çalışmaları ümit vadetmekte olup faz 3 çalışmaları devam etmektedir (228). TYK2 spesifik deucravacitinib için faz 2 çalışmaları devam etmektedir (229). JAK inhibitörleri olası yan etkileri başta varisella zoster reaktivasyonu olmak üzere, enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, malignite, venöz tromboemboli, lipid profil bozuklukları, gastrointestinal sistem perforasyonlarıdır (230). 2021 GRAPPA önerilerinde artmış kardiyovasküler risk varlığı, geçirilmiş kanser ve venöz tromboemboli hikayesinde, aktif hepatit B ve C enfeksiyonlarında, HIV pozitifliği ve tüberküloz varlığında dikkatli kullanımı önerilmektedir (161). Tofacitinib gebelik kategorisi C'dir. Gebelikte kullanımı önerilmez, ilaç başlanması halinde kontrasepsiyon önerilmelidir (230). Tofacitinib ülkemizde PsA'da geri ödeme kapsamında bulunmamaktadır (201).

Fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü:

Apremilast fosfodiesteraz-4 inhibisyonu ile siklik monoamin deaminaz üretimini baskılayarak TNF- α ve IL-17 ekspresyonunu azaltıp, IL-10'u arttırarak etki gösteren, oral yolla günde 2 defa 30 mg dozda kullanılan sentetik DMARD'dır. Maksimum etkinlik 2-3 ayda ortaya çıkar (168). Apremilastın PsA'da periferik artrit, daktilit, entezit üzerine semptomatik etkisi randomize, plasebo kontrollü PALACE çalışması ile gösterilmiştir. 2014 yılında PsA kullanımını FDA onayı almıştır. Radyografik hasar üzerine etkileri bilinmemektedir (231). Klinik çalışmalarda ACR70 yanıtına ulaşma oranının düşük ve bazı çalışmalarda placebo ile benzer saptanması nedeniyle csDMARD, bDMARD yanıtı ve ilaçların kontrendike olduğu ılımlı hastalık (mono/oligoartiküler tutulum, düşük hastalık aktivitesi ve/veya hafif psöriazis lezyonlarında önerilmektedir (231-234). En sık izlenen yan etkiler diyare, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. Rutin kan takibi önerilmemekle beraber glomerüler filtrasyon hızının 30 ml/dk'nin altında olması durumunda günlük 30 mg olacak şekilde doz azaltılmalıdır. Ayrıca gastrointestinal yan etkileri azaltmak için dozun kademeli olarak arttırılması önerilmektedir. Depresyon sıklığında artışa sebep olabileceği için GRAPPA 2021 önerilerinde depresyon tanılı hastalarda dikkatli kullanımı ve hastaların bu yönden takip edilmesi önerilmektedir (161). Ülkemizde preparatı bulunmamaktadır.

2.1.7.3. Farmakolojik Tedavi Stratejileri

PsA tedavi önerileri EULAR, ACR/NPF, GRAPPA tarafından yayınlanmış ve farklı zamanlarda güncellemeleri yapılmıştır. Farmakolojik ajanların seçimi ve stratejiler ACR/NPF 2018 ve EULAR 2019 kılavuzlarında aktif PsA'da periferik artrit, periferik artrit ile birlikte entezit ve aksiyal tutulumu göre şekillendirilmiştir. GRAPPA 2021 önerileri ACR/NPF 2018 ve EULAR 2019'dan farklı olarak PsA spesifik manifestasyonlarına (periferik artrit, entezit, aksiyal tutulum, daktilit, deri ve tırnak tutulumu) yönelik ayrı tedavi algoritmaları; eşlik eden komorbid hastalıklarda ilaç seçimi gibi detaylı öneriler içermektedir (235). 2018 yılında TRD tarafından PsA'da periferik artrit, daktilit, entezit ve aksiyal tutulumu yönelik ilaç bazlı, ek

komorbid hastalıklarda tedavi yönetimini de içeren ‘‘PsA ulusal tedavi önerileri’’ yayımlanmıştır (162).

GRAPPA, ACR/NPF ve EULAR NSAİİ ve glukokortikoidleri semptomatik tedavide; glukokortikoidlerin gerekli durumlarda kısa süreli ve düşük dozda kullanımını önermektedir (235). TRD semptomatik hastalarda sakroiliak eklem, periferik artrit (mono/oligoartiküler), entezit ve daktilitte lokal glukokortikoid uygulanabileceğini; özellikle aşıl tendonu gibi yük taşıyan entez bölgelerinde rüptür riskinin göz önünde bulundurularak uygulanmasını önermektedir. TRD periferik artritte sistemik glukokortikoid kullanımını önermekle birlikte dozun 7.5 mg/gün altında tutulması ve en kısa sürede azaltılarak kesilmesini önermektedir (162). EULAR NSAİİ’lerin kötü prognostik faktörlerin eşlik etmediği mono/oligoartiküler tutulumda monoterapi olarak başlanmasını, 4. haftada hastalık aktivitesinin devamı halinde DMARD’ların tedaviye eklenmesini önermektedir. Aksiyal tutulum ve entezit ön planda ise NSAİİ ile 4. haftada semptomatik rahatlama olması halinde 12. haftaya kadar kullanımının uzatılabileceği belirtilmiştir (160). TRD özellikle aksiyal tutulumda olmak üzere periferik artrit ve entezitte NSAİİ’leri semptomatik tedavi için önermekte, aktif seyreden PsA hastalarında ise 3 aydan uzun süre NSAİİ’lerin monoterapi olarak kullanımını önermemektedir (162).

EULAR poliartiküler tutulumlu; eklem hasarı, AFR yüksekliği, daktilit ve tırnak bulgusu gibi kötü prognostik faktörlerin eşlik ettiği mono/oligoartiküler tutulumda MTX ilk tercih olmak üzere csDMARD kullanımını önermektedir (160). ACR/NPF önerilerinde aktif PsA’da ilk sıra tedavi ajanı olarak csDMARD tedavisi yerine öncelikle TNFi önerilmektedir (1). GRAPPA 2021 önerilerinde periferik artritte 12. ve 24. haftalarda klinik yanıt değerlendirilerek csDMARD’ların (mtx, leflunomid, sülfasalazin) ilk sıra tedavi ajanı olabileceği; bununla birlikte erken hastalık dönemindeki hastalarda, kar-zarar oranı ve hasta tercihleri değerlendirilerek TNFi’lerinin de ilk sıra ajan olabileceği belirtilmiştir. GRAPPA csDMARD yanıtızsız hastalarda TNFi, IL-17 ve JAKi’lerini eşit oranda önermektedir. IL-23 inhibitörlerinin JAK inhibitörleri ve diğer bDMARD’lar ile karşılaştırıldığı çalışmalar olmamakla birlikte GRAPPA csDMARD yanıtızsız hastalarda IL23 inhibitörlerini güçlü olarak önermektedir (161). EULAR benzer şekilde csDMARD

yanıtsız hastalarda TNFi, IL-17 ve IL-12/23 inhibitörlerini ilk sıra ajan olarak eşit oranda önermek ile birlikte cilt tutulumu şiddetli ise IL-17 ve IL-12/23 inhibitörlerinin TNFi yerine tercih edilebileceğini belirtmiştir (160). TNFi yanıtsızlık durumunda EULAR ve GRAPPA TNFi'leri arasında değişim veya IL-17i, IL12/23i, abatecept, PDEi ve JAKi'lerine geçilmesini önermektedir (160, 161). ACR/NPF ise farklı bir ajana geçilmeden önce TNFi'leri arasında değişim önermektedir (1). TRD periferik artritte ilk sıra ajan olarak MTX öncelikli olmak üzere csDMARD önermektedir. csDMARD monoterapisine yanıtsız hastalarda bDMARD'lara geçmeden önce csDMARD'lar arasında kombinasyon tedavisinin denenebileceğini belirtmektedir. CsDMARD yanıtsız hastalarda ilk planda TNFi ajanları kullanımını; bir TNFi yanıtsız olgularda ise öncelikle TNFi arasında değişim veya ülkemizde onaylı ustekinumab, sekukinumab ve tofasitinib önerilmektedir. Seçilmiş olgularda abatecept ve apremilastın kullanılabilirliğini belirtir (162).

Aksiyal tutulumun ön planda olduğu NSAİİ'ye yeterli yanıt alınamayan hastalarda ACR/NPF ve EULAR ilk sıra ajan olarak TNFi önermekte; eşlik eden şiddetli psoriasis varlığında ise IL-17 inhibitörlerinin TNFi yerine tercih edilebileceği belirtmektedir (1, 160). GRAPPA NSAİİ, fizyoterapi ve uygun durumlarda sakroiliak ekleme glukokortikoid uygulanmasına rağmen aktif hastalıkta TNFi, İL-17i ve JAKi önermektedir (161). TRD NSAİİ'ye yetersiz yanıt alınan aksiyel tutulumun ön planda olduğu hastalarda ilk sıra ajan olarak TNFi önermekte; TNFi alternatif olarak sekukinumabın tercih edilebileceğini belirtmiştir (162).

Entezit bulgularının ağırlıklı olduğu hastalarda üç tedavi kılavuzu da NSAİİ ve glukokortikoid enjeksiyonlarını ilk sıra tedavi seçeneği olarak önermektedir. NSAİİ yanıtsız aktif entezit ve daktilit tedavisinde GRAPPA TNFi, IL17i, IL12/23, IL23i, JAKi ve PDE4i önermektedir (1, 160, 161). GRAPPA önerilerinde klinik deneyim ve SEAMS-PsA çalışması sonuçlarında MTX'ın entezit ve daktilit üzerine etanercept ile benzer etkinliğinin gösterilmesi ile birlikte NSAİİ yanıtsız hastalarda kullanımı koşullu olarak önerilmektedir (161). TRD diğer tedavi kılavuzlarına benzer şekilde daktilit ve entezit bulgularının ön planda olduğu hastalarda ilk sıra ajan olarak NSAİİ ve lokal glukokortikoid enjeksiyonlarını önermektedir. Entezitte NSAİİ ve lokal glukokortikoid yanıtsız hastalarda öncelikle TNFi olmak üzere

ustekinumab, sekukinumab ve tofasitinibin tercih edilebileceğini belirtmektedir. Daktilitte ise ilk sıra ajan olarak csDMARD, csDMARD yanıtızsız hastalarda ise monoklonal TNFi'lerini önermektedir. Bir TNFi yanıtızsızlığı halinde TNFi arasında değişim, sekukinumab, ustekinumab, tofasitinib, seçilmiş olgularda apremilast kullanımını önermektedir (162).

GRAPPA sınırlı psöriazis lezyonu olan hastalarda ilk sıra ajan olarak topikal tedavi önermektedir. Topikal tedavi yanıtızsızlığı veya yaygın psoriazis lezyonları varlığında fototerapi, oral ilaçlar (metotreksat, siklosporin, PDE4i, JAKi) ve bDMARD (TNFi, IL-17i, IL12/23i, IL-23i) önerilmiştir. Tırnak tutulumunda ilk sıra ajan olarak topikal tedaviler (kalsipotriol, topikal ve lezyon içi glukokortikoid, topikal siklosporin, pulse lazer), yanıtızsızlık halinde ilk sıra ajan olarak TNFi, IL-17i, IL12/23i, IL-23i, JAKi, PDE4i önerilmektedir. Psöriazis ve tırnak tutulumunda ilaç seçiminin komorbid hastalıklar, ilaçların psöriazis ve tırnak tutulumu üzerine birebir karşılatırıldığı çalışmalar ve diğer PsA klinik bulguları için aktivitenin değerlendirilerek yapılması önerilmektedir (161). İBH için TNFi (etanercept hariç) ve IL12/23i öncelikli olmak üzere JAKi (upadasitinip, filgotinip), IL23i, MTX önerilmektedir. IL17i'lerinin hastalık alevlenmesine sebep olabileceği vurgulanarak kaçınılması önerilmektedir. Üveit varlığında MTX, TNFi (etanercept hariç), siklosporin önerilmektedir (161).

GRAPPA önerilerinde eşlik eden komorbid hastalık varlığında ilaç seçimi detaylandırılmıştır. Konjestif kalp yetmezliği (New York Heart Association (NYHA) sınıflandırmasında evre 3, evre 4), MS ve demiyelinizan hastalıklarda TNFi'den kaçınılması önerilmektedir. Yağlı karaciğer hastalığı, aktif hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarında MTX kullanımını önerilmemektedir (161).

2.2. Psöriazis

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Psöriazis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papül ve plaklar ile seyreden kronik sistemik inflamatuvar deri hastalığıdır. Ataklar ve remisyonlar ile seyreder. Saçlı deri, ekstremitte ekstansör yüzleri ve lumbosakral bölge sıklıkla tutulan alanlardır (236).

İlk defa Hipokrat (M.Ö. 416-377) tarafından 'lopoi' olarak tanımlanmıştır. 'Psora' kelimesi ise ilk defa Galen (M.Ö. 129-99) tarafından kullanılmıştır (237). Psöriatik deri lezyonları tarih boyunca tanımlanmak ile birlikte hastalığın ayrı bir antite olarak sınıflandırılması ve diğer lezyonlardan ayırımı 1841 yılında Ferdinand von Hebra tarafından yapılmıştır (237).

2.2.2. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda psöriazis prevalansı genel popülasyonda % 0.2-4.8 arasında saptanmıştır (238). Ülkemizde 2012 yılında Serdaroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada psöriazis prevalansı % 0.5 olarak saptanmıştır (239). Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Her yaşta görülebilmek ile birlikte 20-30 yaş ve 50-60 yaş arasında olmak üzere iki pik dönemi mevcuttur. Hastalık başlangıç yaşına göre 40 yaş öncesi başlayan erken başlangıçlı tip 1 ve 40 yaş sonrası başlayan geç başlangıçlı tip 2 olarak sınıflandırılmıştır (240).

2.2.3. Etiyoloji

Psöriazis etiopatogenezinde genetik, çevresel, immünolojik ve sistemik faktörler rol oynar (241).

2.2.3.1. Genetik Faktörler

Psöriaziste genetik yatkınlık yapılan aile ve ikiz çalışmaları ile gösterilmiştir. 1982 yılında Andressen ve arkadaşları tarafından yapılan 30 ikiz çift dahil 2035 ailenin soyağacının incelendiği çalışmada her iki ebeveynde psöriazis olması halinde çocuklarda psöriazis gelişme riski % 41, tek ebeveynde hastalık olması halinde risk % 14 olarak saptanmıştır (242). 2013 yılında Danimarka'da 1401 psöriazis tanılı hastanın dahil edildiği ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerde psöriazis gelişim riski 8 kat artmış saptanırken monozigotik ikizlerde risk 4 kat artmış olarak saptanmıştır. Monozigotik ikizlerde konkordans % 20, dizigotik ikizlerde % 9 olarak saptanmıştır (243).

Psöriazis etiyopatogenezi multifaktöriyel olmak ile birlikte genetik faktörler hastalık gelişiminde önemli rol oynamaktadır (243). Ailesel geçişle ilgili yapılan GWAS'lar sonucunda psöriazis ile ilişkili 9 gen lokusu (PSORS1-9) saptanmıştır. Bu lokuslardan MHC bölgesinde bulunan PSORS1 erken başlangıçlı psöriazis ve hastalığın kalıtsal geçişinin %35-50'si ile ilişkili olarak saptanmıştır (241, 244). 2007 yılında avrupa popülasyonunda 1446 hastanın sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı GWAS çalışmasında IL12B ve IL23R varyantlarının psöriazis kalıtımı ile güçlü ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (245). 6p21.3 kromozomu MHC bölgesinde yer alan HLA-Cw*0602 alleli psöriazis ile ilişkisi saptanan ilk risk allelidir. HLA-Cw*0602 erken başlangıçlı, guttat tip ve daha geniş vücut yüzey alanı (VYA) etkilenimi ile ilişkilidir (246-248).

2.2.3.2. Çevresel ve Sistemik Tetikleyici Faktörler

Bakteriyel ajanlardan streptokokus piyojenes ve stafilokokus aureus; mantarlardan kandida albicans ve malassezia türleri; virüslerden ise papillomavirüs ve retrovirüs psöriazisin tetiklenmesi ve mevcut lezyonların alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (246-248). Streptokokus piyojenes guttat psöriazis ve kronik plak psöriaziste guttat alevlenmeler ile güçlü ilişkilidir (249-253). Ng ve ark. tarafından yapılan sistemik incelemede psöriazis hastalarında stafilokokus aureus deri kolonizasyonunun sağlıklı bireylere göre 4-5 kat arttığı gösterilmiştir (254).

Birçok ilaç psöriazis lezyonlarının alevlenmesi ile ilişkilendirilmektedir. Beta-blokerler, lityum, sentetik anti-malaryal ilaçlar (klorokin, hidrosiklorokin) interferonlar (IFN- α , IFN- β) imiquimod ve terbinafin en güçlü ilişkili ajanlardır (255). Son dönemde yapılan çalışmalarda TNFi'leri psöriazis indüklenmesi ile ilişkilendirilmiştir (256-258). TNFi ilişkili psöriazis en sık infliksimab kullanan hastalarda görülmüştür (259). Sistemik steroidlerin hızlı kesilmesi jeneralize püstüller psöriazis gelişimi ve kronik plak psöriazis alevlenmesine sebep olabilir (260). Psöriazis gelişimi ve alevlenmesi ile ilişkilendirilen diğer ilaçlar anjiyotensin-konvertaz enzim inhibitörleri (ACE-İ), anti-PD1 (anti-programmed cell death 1) immün kontrol nokta inhibitörleri, bupropion, VEGF antagonistleri ve rituksimab'dır (255). NSAİİ'lerin psöriazis tetiklenme ve alevlenmesi ile ilişkisini gösteren kanıtlar güçlü değildir (167, 253).

Travma sonrası sağlıklı deride psöriatik lezyon gelişimi Köbner fenomeni olarak adlandırılır ve travma sonrası 1-2 hafta içinde gelişir (261). Ayrıca hipokalsemi, akut stres, obezite ve sigara psöriazis ile ilişkisi tespit edilmiş diğer risk faktörleridir (262-265).

2.2.3.3. İmmünolojik Faktörler

Psöriazis patogeneğinde immün sistem hücreleri, dendritik hücreler, keratinositler, nötrofiller, makrofajlar, NK hücreler ve endotelial hücreler rol oynar. Psöriazis etyopatenezinde çevresel ve sistemik tetikleyici faktörler ile keratinositlerde B-defensinler, katelisinidin (LL-37) ve ADAMTSL5 (ADAMTS-like protein 5) gibi antimikrobiyal peptitlerin (AMP) sentezinin artışı ve TLR aracılığıyla pDH aktivasyonu ilk basamağı oluşturur. PDH hücreler psöriazis lezyonlarında sayıca artar ve psöriaziste IFN- α temel kaynağını oluşturur. Aktive pDH'ler mDH aktivasyonu ile IFN- γ , TNF- α , IL23 ve IL-12 üretimini tetikler. Aktive mDH'den salınan ile IFN- γ , TNF- α , IL23 ve IL-12 T hücre proliferasyonunu ve naif T hücrelerinin Th1, Th17 ve Th22 yönünde farklılaşmasını indükler (80, 266).

Psöriazis patogenezi ile ilgili çalışmalar psöriazis lezyonlarında CD4+T lenfositler, Th1 lenfositler ve Th1 yolağı ile ilişkili IL-2, IFN- γ , IL-12 ve TNF- α

sitokin düzeylerinde artış olduğu; Th1 lenfositlerin patogeneizde anahtar rol oynadığını göstermiştir (267-269). Th1 hücreleri yanında CD4(+) hücrelerden IL-6, TGF- β , IL-23 aracılığıyla farklılaşan Th17 ve Th22 hücreleride psöriazis patogeneizinde önemli rol üstlenmektedir (267).

IL-22 temel olarak Th17 hücrelerinden olmak üzere Th1 ve Th22'den kaynaklanmakta, IL22 reseptörleri üzerinden JAK-STAT yoluyla aktivasyonu ile keratinosit proliferasyonu, keratinosit diferansiyasyonunun inhibisyonu, proinflamatuvar yanıt ve keratinositlerden antimikrobiyal peptit üretiminde rol alır (270, 271). TNF- α ; makrofajlar, keratinositler, Th1 hücreleri, Th17 hücreleri, Th22 hücreleri ve DH'ler dahil olmak üzere kutanöz inflamasyonda rol alan birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir. TNF- α , DH'ler gibi antijen sunan hücrelerin T hücrelerini aktive etme yeteneğini düzenler. CRP ekspresyonunu, IL-6 ve IL-8 gibi birçok sitokin ve CCL20 gibi kemokinleri indükler. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) upregülasyonu yoluyla TNF- α üretimi; T hücreleri ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin deriye infiltrasyonunu sağlar. Ayrıca, DH'ler tarafından IL-23 üretimini kolaylaştırır ve IL-17 gibi psöriazis patogenezi ile ilgili diğer sitokinlerin etkilerini artırır. Bu nedenle, TNF'i'leri etkilerinin bir kısmını IL23/Th17 aksının baskılanması yoluyla da etkili olmaktadır (270).

IL-17; basta Th17 olmak üzere nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri gibi pek çok hücreden salınır. IL-17; IL-19 ve IL-36 γ 'yı indükleyerek keratinosit proliferasyonunu aktive eder. CXCL (chemokine (C-X-C motif) ligand)1 gibi kemokinlerin mitokondiriyal RNA (mRNA)'sını stabilize eder ve TNF- α ile sinerjistik çalışır (81, 272). Keratinositlerden salınan CCL20 Th17'lerin keratinositlere kemotaksisini artırır ve IL-17 üretimi ile inflamatuvar yoluyla daha da güçlendirir. Ayrıca sitokinler (IL-6, IL-8, IL-1 β , GM-CSF), kemokinler (CXCL1, CXCL2 ve CXCL8), MMP'ler, antimikrobiyal peptidler (AMP'ler, LL37, S100'ler, β -defensin) ve kompleman da dahil olmak üzere birçok inflamatuvar mediatörü indükler. Böylece nötrofil, lenfosit, myeloid seride aktivasyon ve lokal kutanöz inflamasyona sebep olur. Psöriazis hastalarının serum ve deri örneklerinde IL-17 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. (273).

Psöriazis patogeneğinde IL23 / Th-17 merkezi rol oynar. Böylece tüm bu sitokinler keratinositleri aktive ederek ve otoantijenlerin (LL-37, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, S100 proteinleri) üretimini indükleyerek kronik inflamasyon oluşturmakta, aktive olan T lenfositler ise dokulara invaze olarak psöriatik plak oluşumu için immünolojik yolları başlatmaktadır (273).

2.2.4. Klinik Alt Tipler

Psöriazisin dermatolojik bulguları çok çeşitlidir. Dermoskopik incelemede en sık izlenen bulgu kırmızı zemin üzerinde noktasal damarlanmalar ve skuamlardır. (274).

Histopatolojik olarak izlenebilecek bulgular; papiller dermiste genişlemiş kapiller, ödem, lenfositik infiltrasyon, parakeratoz, dermal papillalarda uzama, stratum korneumda nötrofil infiltrasyonu ile Munro apseleri, stratum spinosumda ise Kogoj püstülleridir (275).

Psöriazis sınıflandırması Tablo 3'te gösterildiği gibi hastalık başlangıç yaşı, VYA, morfolojik patern, etkilenen anatomik bölge ve özel dağılım alanlarına göre yapılmaktadır (276).

Tablo 3. Psöriazis Sınıflandırması

Sınıflandırma Kriteri	Sınıflandırma
Başlangıç yaşı	Tip 1- 40 yaş altı başlangıç Tip 2- 40 yaş üstü başlangıç
Morfolojik patern	Plak, guttat, püstüller, rupiod, elefantin
Anatomik bölge	Saçlı deri, palmoplantar, genito-anal, tırnak
Dağılım paterni	İnvers, fleksör, seboreik
Etkilenen vücut yüzey alanı	Hafif psoriasis < % 5 VYA Orta şiddetli psoriasis % 5 - % 10 VYA Şiddetli psoriasis > % 10 VYA

Psöriazis Vulgaris (Kronik Plak Psöriazis):

Psöriazis hastalarında en sık görülen klinik alt tiptir. Lezyonlar tipik olarak değişen boyutlarda keskin sınırlı, eritemli zemin üzerinde sedef renkli skuamlı plaklar ile karakterizedir. Dağılım alanları simetrik ve diz, dirsek, saçlı deri, sakral bölge en sık etkilenen alanlardır (277). Psöriazis lezyonlarında tanıya yardımcı özel işaretler veya fenomenler tanımlanmıştır. Bunlardan Auspitz fenomeni, skuamların kazınması ile gelişen noktasal kanamalar; mum lekesi fenomeni, yeni lezyonlarda saydam olarak görünen plağın künt bistüri ile kazınması ile beyaz sedef renkli skuamların görünür hale gelmesi ve dökülmesi; son zar fenomeni ise plak üzerindeki skuamların kaldırılması sonrası en altta görülen ince skuam olarak tanımlanmaktadır (274).

Guttat Psöriazis:

Guttat psöriazis ani gelişen küçük damlacık görünümünde lezyonlar ile karakterize, çocuk ve adölesan yaş grubunu etkileyen psöriazis alt tipidir. Lezyon gelişimi genellikle streptokokkal enfeksiyon ile ilişkilidir. Enfeksiyonun gerilemesini takiben 3-4 ay içinde kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Birinci ataktan sonra kronik plak psöriazis gelişme riski vardır (277).

Eritrodermik Psöriazis:

Eritrodermik psöriazis vücut yüzey alanının büyük bir etkilendiği yaygın eritem ve deskuamasyon ile karakterize alt tiptir. Yaygın vazodilastasyona bağlı hipotermi; deskuamasyonun eşlik ettiği hastalarda protein kaybına bağlı olarak böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliği gibi sistemik bulguların eşlik edebildiği klinik formdur (277). Steroidlerin ani kesilmesi, ilaç reaksiyonları, sistemik enfeksiyonlar tetikleyici faktörlerdir (276).

Püstüller Psöriazis:

Püstüller psöriazis eritemli zeminde çok sayıda steril püstül oluşumu ile karakterizedir. Görülme oranı psöriazis hastalarında % 2-5'dir. Mukozal membranlarda da tutulum izlenebilir. Generalize ve lokalize püstüller psöriazis olarak iki alt tipte sınıflandırılır (276).

Generalize püstüller psöriazis psöriazis vulgaris hastalarında presipite edici faktörlerin tetiklemesiyle gelişir. Tetikleyici faktörler aniden sistemik steroid tedavisinin kesilmesi, NSAİİ, ustekinumumab, TNFi, MTX, gebelik ve üst solunum yolu enfeksiyonu olabilir. Gebelikte izlenen form impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Deri bulgularına ek olarak ateş, artralji, bulantı, kusma gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir, laboratuvarında hipokalsemi, hipoalbumemi izlenebilir (278).

Lokalize püstüller psöriazis palmoplantar püstüller psöriazis ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Palmoplantar psöriaziste lezyonlar avuç içinde ve ayak tabanında izlenebilen püstül, eritem, hiperkeratoz ve pullanma ile karakterizedir. Yaklaşık %70 oranında kadınlarda görülür ve sigara ile ilişkilidir (278). Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülen kronik zeminde akut ataklar ile seyreden alt formdur. Parmaklar ve özellikle parmak ucu ve tırnak tutulumu ile karakterizedir. Tırnak tutulumu palmoplantar psöriaziste daha sık olarak görülür. Travma en önemli tetikleyicidir (278, 279).

Psöriazis Özel Bölge Tutulumları:

Psöriazis hastalarının yaklaşık % 50-% 80'inde saçlı deri tutulumu izlenir. Lezyonlar saç çizgisinde sınırlı, asimetric dağılımlı, eritemli-skuamlı plaklar ile karakterizedir. Seboreik dermatitten farklı olarak alın, kulak arkası ve ense bölgesine yayılabilirler (280).

Psöriazisin aksilla, inguinal kıvrım, intergluteal bölge, meme altı, popliteal fossa ve antekubital alanlar gibi fleksör bölge tutulumu ile karakterize formu fleksör veya invers psöriazis olarak adlandırılır. Vücudun diğer alanlarında tutulum ile birlikte ağırlıklı olarak fleksör alan tutulumunun eşlik ettiği form ise intertrijnoz psöriazis olarak adlandırılır. Lezyonlar keskin sınırlı eritemler ile karakterizedir, skuam izlenmez (281).

Psöriazis hastalarında tırnak lezyonlarının görülme oranı %15-50 arasında iken PsA tanılı hastalarda bu oran %80-90 arasındadır (108, 109). Tırnak psöriazisi bulguları matriks ve tırnak yatak tutulumuna göre farklılıklar gösterir. Matriks tutulumunda pitting, transvers çizgilenme, lökonişi ve lunulada kırmızı noktalanmalar; tırnak yatağı tutulumunda ise onikoliz, splinter hemoraji, salmon yamaları ve subungual hiperkeratoz izlenir (282).

2.2.5. Tanı

Psöriazis tanısı için spesifik laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tanı klinik paternlerin ve psöriazis için tipik deri lezyonlarının saptanması ile konulabilmektedir. Histopatolojik inceleme tanı için şart olmayıp şüpheli lezyonların ayırıcı tanısı için başvurulabilmektedir. Hasta aile öyküsü ve komorbiditeler açısından değerlendirilmeli, deri, tırnak, saçlı deri, mukozal alanlar detaylı olarak incelenmelidir (283).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Psöriazisde klinik tipleri ve lokalizasyonuna göre çok sayıda hastalıkla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Klasik kronik plak psöriaziste lezyonlar tipik olmakla birlikte atipik lezyonlarda akla gelmesi ve ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken hastalıklar; mikozis fungoides, pitiriazis rubra pilaris, numuler ekzema, dermatomyozit, Bowen hastalığıdır. Guttat psöriazis pitiriazis rosea, sifiliz ve pitiriazis likenoides kronika ile karışabilir. Püstüller psöriazisin püstüller ilaç reaksiyonları (akut jeneralize eksantematöz püstülosis, Sneddon-Wilkinson hastalığı,

IgA pemfigusu); palmoplantar psöriazisin dishidrotik dermatit, tinea pedis ve tinea manuum; fleksör psöriazisin intertrigo, Langerhans hücreli histiyositoz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Saçlı deri tutulumunda seboreaik dermatit; tırnak tutulumunda ise alopesi areata, liken planus ile karışabilir (284).

2.2.7. Tedavi

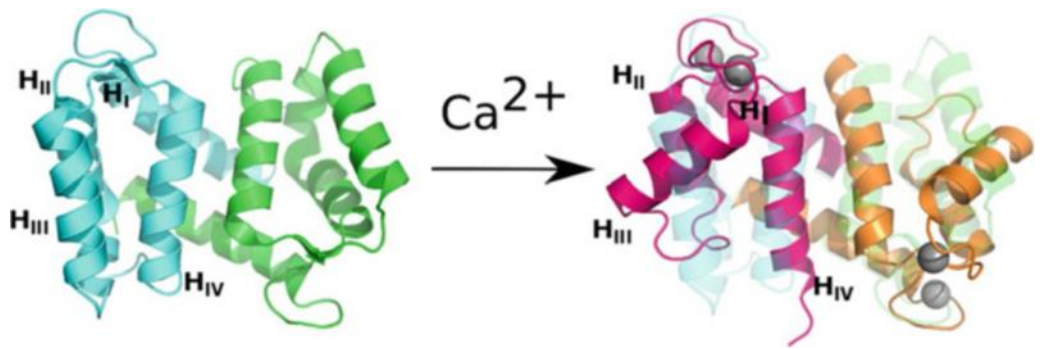
Psöriazis tedavisi VYA, PAŞİ, doktorun global değerlendirmesi (DGD) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DKYİ)'nin birlikte değerlendirilerek hastalığın ciddiyetinin saptanması ile şekillenmektedir. Hafif psöriazis; vücut yüzel alanı (VYA) ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10 , orta-şiddetli psöriazis; VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10 , şiddetli psöriazis; VYA > 10 / PAŞİ > 10 / HGD > 2 ve DYKİ > 10 olarak tanımlanmaktadır. DYKİ'nin 10 üzerinde olması görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, palmoplantar tutulum, genital tutulum, iki veya daha fazla tırnakta onikodistrofi, yanma, kaşıntı ve ağrı olması, rekalsitran plakların varlığı ve artrit varlığı ile ilişkilidir. Hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini gösterir (285). Tedavi planlanırken hastalık ciddiyeti ile birlikte hastanın daha önce kullandığı tedaviler, ilaç uyumu, komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır (285).

Psöriazis tedavisinde tedavi seçenekleri topikal ajanlar, fototerapi ve sistemik ilaçlar olarak sınıflandırılabilir. Hafif psöriazisde topikal ajanlar ile monoterapi tercih edilir. Dirençli olgularda fototerapi verilebilmektedir. Orta şiddetli psöriazis hastalarında fototerapi, sistemik konvansiyonel ilaçlar ve kombinasyon tedavileri kullanılabilir. Şiddetli psöriazis olgularında ise sistemik konvansiyonel ilaçlar ilk tercih olarak başlanarak dirençli durumlarda kombinasyon tedavileri ve biyolojik tedavilere geçilmesi önerilmektedir (286).

Psöriazis tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde PAŞİ'de % 90, % 75, % 50 azalmanın temel alındığı PAŞİ90, PAŞİ75 ve PAŞİ50 kullanılmaktadır. Tedavi etkinliği için minimum hedef PAŞİ50'dir (287).

2.3. S100A8-S100A9

S100 proteinleri düşük moleküler ağırlıklı Ca^{+2} bağlayıcı proteinler ailesinde yer alan, EF-el olarak adlandırılan heliks-loop-heliks yapısı ile karakterize proteinlerdir (19). İlk defa 1965 yılında Moore tarafından sığır beyininden izole edilmiş ve %100 amonyum sülfatta çözünübilirliği nedeniyle S100 olarak adlandırılmıştır (288). Günümüzde insanlarda 30 farklı S100 proteini saptanmış olup her bir protein farklı bir gen tarafından kodlanır. 30 S100 geninden S100A grubunu oluşturan 24'ü 1. kromozom uzun kolunda 21q loküsünde kodlanırken S100B 21q22, S100G Xp22, S100P 4p16, S100Z 5q14 loküsleri tarafından kodlanmaktadır (20). Tüm S100 proteinleri aynı temel yapıya sahip olup N-terminal S100 spesifik EF-el (HI, HII) ve C-terminal kanonik EF-el olmak üzere EF-el (HIII, HIV) proteinlerine karakteristik olan dört heliks (HI-HIV) demetinin bir araya gelmesi ile oluşur. Her bir EF-el bir Ca^{+2} bağlayıcı alan içerir. S100G haricindeki S100 proteinleri dimerize formdadır ve dimerizasyon biyolojik fonksiyonlar için esansiyeldir. Dimerizasyon genellikle homolog proteinler arasında olurken S100A8/A9 (calprotectin) heterodimer yapıdadır (21, 289). S100 proteinleri Ca^{+2} yanında farklı geçiş metallerini de (Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} ve Zn^{2+}) bağlayabilmektedir. S100 proteinine Ca^{+2} bağlanması heliks 3'te konformasyonel değişikliğe yol açarak hedef proteinlere bağlanan hidrofobik alanın ortaya çıkmasını sağlar (289).



Şekil 5. S100 protein yapısına Ca^{+2} bağlanmasının etkisi. S100A12 molekülüne Ca^{+2} bağlanması ile HIII ve molekül yapısındaki konformasyonel değişim. Solda Ca^{+2} bağlanmamış form, sağda Ca^{+2} bağlanmış form (290).

S100 proteinlerinin ekspresyonu hücre ve hücre siklusuna spesifik patern göstermek ile birlikte ekspresyonları DNA metilasyonu gibi epigenetik faktörler ile düzenlenmektedir. Örneğin S100A8 ve S100A9 monosit, nötrofil ve dentritik hücreler gibi immün hücrelerden eksprese olurken aktivasyon ile fibroblast ve makrofajlardan da eksprese olabilmektedir. S100A3 çoğunlukla saç kutiküler hücrelerinde bulunur (21, 22). S100A2 ekspresyonu epitelyal hücrelerde hücre siklusunun G0 fazında neredeyse yokken G1 ve S fazında artar (22).

S100 proteinleri EF-el yapılı Ca^{+2} bağlayıcı süper ailesine dahil olmakla birlikte hücre içi fonksiyonlarının yanı sıra hücre dışına aktif sekresyon veya pasif salınım ile geçerek hücre dışında da etkinlik göstermesiyle farklılık gösterir. Hücre içinde hedef proteinler ile etkileşerek Ca^{+2} homeostazisi, hücre büyüme ve farklılaşması, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, hücre iskeletinin organizasyonu, reaktif oksijen molleküllerinin uzaklaştırılması, protein fosforilasyonu ve inflamatuvar yanıtta rol alırlar (28, 290, 291). Hücre dışına aktif sekresyon ve pasif salınım ile geçerek G protein bağlı reseptörler, scavenger reseptörler veya heparan sülfat proteoglikan ve N-glikan hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek fizyolojik ve patolojik durumlarda hücre çoğalması, farklılaşması ve göçü, inflamasyon, doku tamiri ve antimikrobiyal aktivitede rol alırlar (28). Hücre ölümü, inflamasyon ve enfeksiyonlar sırasında ise özellikle fagosit spesifik S100 proteinleri (S100A8/A9, S100A12) hücre dışı alanda DAMP olarak etkinlik gösterir ve TLR4, ileri glikolizasyon son ürünleri spesifik reseptör (RAGE) gibi kalıp tanıma reseptörleri (PRRs) ile etkileşerek inflamatuvar yanıtta rol alırlar (292).

S100 proteinleri çeşitli vücut sıvılarında saptanabilir ve meme, over, pankreas, mide, mesane kanserlerinde; Alzheimer'da, otoimmün (Juvenil RA, Lupus nefriti, Crohn hastalığı) ve kardivasküler hastalıklarda, osteoartritte ekspresyonları artmaktadır (22, 290, 293, 294). S100 proteinlerinin serebrospinal, sinoviyal, serum, idrar, feçeş gibi çeşitli vücut sıvılarında saptanabilmesi ve patolojik durumlarla ilişkili olarak ekspresyonlarının değişmesi dikkat çekmiştir. Bu nedenle hastalıkların saptanması, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve teröpatik hedef olarak kullanılması ile ilgili literatürde çok sayıda araştırma mevcuttur (22).

S100A8 ve S100A9 sırası ile 93 ve 114 aminoasit içeren 10.8 ve 13.2 kDa moleküler ağırlığa sahip primer olarak nötrofil, monosit ve erken farklılaşma dönemindeki makrofajlar tarafından eksprese edilen proteinlerdir. Primer olarak miyeloid hücreler tarafından eksprese edilmeleri nedeniyle miyeloid ilişkili protein 8 ve 14, Ca^{+2} bağlayıcı özellikleri nedeniyle calgranülin A ve B olarak adlandırılmaktadırlar. Primer olarak miyeloid hücreler tarafından eksprese olmakla birlikte inflamasyon durumunda keratinositler, osteoklastlar, matür makrofajlar, fibroblastlar ve mikrovasküler endotelial hücrelerde ekspresyonu indüklenmektedir (23-27). S100A8 ve S100A9 proteinleri monomer (S100A8, S100A9), homodimer (S100A8/A8, S100A9/A9) veya heterodimer (S100A8/A9) yapıda bulunabilirler. Ancak hücre içinde fizyolojik koşullarda HI ve HIV arasında non-kovalent bağlar ile oluşan heterodimerik form (S100A8/A9-calprotectin) dominanttır ve nötrofil sitoplazmik proteinlerinin % 40, monosit sitozolik proteinlerinin % 5'ini oluşturur. Hücre içi ve dışında Ca^{+2} 'nin arttığı durumlarda S100A8/A9 heterodimerik yapısı heterotetramer yapısını oluşturur. Heterotetramer form mikrotübül formasyonu ve intrasellüler biyolojik aktiviteler açısından önem taşır (295, 296).

S100A8 ve S100A9 proteinleri homo/heterodimerizasyon ve Ca^{+2} bağımlı tetramerizasyon ile hücre içinde ve dışında birçok farklı fonksiyon gösterirler. Hücre içinde; S100A8 miyeloid hücre farklılaşması, keratinositlerde telomeraz aktivitesini inhibe ederek keratinosit farklılaşması, aktive nötrofillerde reaktif oksijen moleküllerinin uzaklaştırılmasında rol oynar. Ca^{+2} bağımlı olarak p38 mitojen aktive protein kinaz tarafından S100A9 fosforilasyonunun baskılanması ile nötrofillerin transendotelial göçünü azaltır. S100A9, keratinositlerde S100A8'in telomeraz inhibisyonunu artırır, miyeloid hücre farklılaşmasını baskılar, miyeloid hücre sitokin yanıtlarını düzenler. S100A8/S100A9 hücre içinde nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) aktivasyonu, mikrotübül polimerizasyon ve stabilizasyonu ile hücre göçü, fagositoz ve degranülasyonu artırır. Özellikle epitelial hücrelerde anti-bakteriyel rol oynar (28). Pasif olarak hücre ölümü ve nötrofil hücre dışı tuzak oluşumu (NETs), aktif olarak tübülün bağımlı klasik olmayan yolla hücre dışına salınan S100A8 ve S100A9 proteinleri DAMP özelliği göstererek TLR4 ve RAGE'ye bağlanır. Doğal immünitinin düzenlenmesi ve proinflamatuvar yanıt

oluşturulmasında, böylece inflamasyon ilişkili hastalık patogenezinde rol alırlar (293).

S100A8 ve S100A9'un inflamasyondaki rolünün anlaşılması; DAMP özelliğinin çalışmalar ile saptanması ile birlikte enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve kanser ile ilişkisini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır (29). Bir çalışmada CD40 ligand (CD40L) ekspresyonunun arttığı transgenik farelerde CD40-CD40L sinyal aracılığı ile indüklenen dermatit, nefrit gibi otoimmün reaksiyonlarda S100A8 ve S100A9 düzeyleri değerlendirilmiştir. CD40L ile indüklenen otoimmün dermatit ve nefritte, doku örnekleri ve serumda S100A8 ve S100A9 düzeylerinde artış izlenmiştir. Aynı çalışmada CD40L transgenik fareler ile CD40L transgenik ve S100A9 delesyonu olan fareler karşılaştırıldığında ise S100A9 negatif farelerde dermatit şiddetinin azaldığı, başlangıcının geciktiği; otoantikor düzeylerinin azaldığı ve buna paralel olarak nefrit şiddeti ve proteinüri'de azalma olduğu aynı zamanda CD8 (+) T hücre aktivasyon markerları ve IL-17 düzeyleri düşük izlenmiştir. Bu veriler ışığında otoimmün hastalık patogenezinde rol oynayan fonksiyonel otoresaktif CD8 (+) T hücre gelişiminde S100A8 ve S100A9'un rolü olabileceğini savunmuşlardır (297). RA'da sinoviyal sıvı örneklerinde S100A8 ve S100A9 düzeylerinin AS, psödogut, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve juvenil idiyoatik artrit (JIA) inflamatuvar grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada S100A8 ve S100A9'un RA sinoviyal sıvı örneklerinde yükseldiği ve düzeylerinin diğer inflamatuvar hastalıklar ile anlamlı olarak farklı olduğu sonucuna varılmıştır (298). Romatoid artritte yapılan bir başka çalışmada ise S100A8/A9 heterodimerinin serum düzeylerindeki yüksekliğin subklinik sinovit, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonellik, laboratuvar parametreleri (CRP, ESH) ve radyolojik hasar ile ilişkisi değerlendirilmiş ve anlamlı bulunmuştur. RA'da tedavi yanıtları ile S100A8/9 düzeyinin değerlendirildiği çalışmada ise S100A8/A9 heterodimer düzeylerinin MTX ve TNFi ile tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu görülmüştür (299, 300). S100A8/A9'un immün aracılı Fc-gama reseptör aktivasyonu ile osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik erozyonunda, RAGE reseptörleri ile makrofajlardan nitrik oksit sentezini arttırarak kondrosit apoptozu ile kırık harabiyetinde rolü olduğu düşünülmektedir (300, 301). İBH'da periferik lökositlerde S100A8-A9 mRNA

ekspresyonunun akut alevlenme, remisyon dönemindeki hastalar ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığı bir çalışmada S100A8-S100A9'un mRNA ekspresyonu sağlıklı kontrollere göre İBH hastalarında anlamlı yükseldiği, akut alevlenme ve remisyon dönemindeki hastalar arasında da mRNA ekspresyonunun anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır (302).



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması

Çalışmamız vaka-kontrollü, prospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışma için 15.11.2021 tarihinde Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurul onayı alındı (Karar no: 2021/233).

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) tarafından (proje numarası: 2022.04.03.1273) desteklenmiştir.

Çalışmamıza, Kasım 2021 – Ekim 2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliğine başvuran hastalardan CASPAR çalışma grubunun PsA için tanımladığı sınıflandırma kriterlerini karşılayarak PsA tanısı alan 18-65 yaş arası 62 hasta, FTR polikliniğine yönlendirilen psöriazis tanılı 54 hasta ve 52 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Çalışma öncesinde, çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapıldı ve yazılı onamları alındı. Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olmak
- CASPAR sınıflama kriterlerini karşılayarak PsA tanısı almış hastalar, psöriazis tanısı almış hastalar veya sağlıklı gönüllüler
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- <18 yaş veya >65 yaş olması
- Gebelik ya da laktasyon durumu olması
- Akut veya kronik enfeksiyon hastalıklarının olması
- Malignite öyküsü olması
- PsA'ya eşlik eden ikincil romatizmal hastalıkların olması
- Sistemik hastalıkların olması

- İleri evre böbrek yetmezliği olması
- Karaciğer hastalığı olması
- İleri evre KOAH olması
- Hipertansiyon ve diyabetes mellitus olması
- Hastanın çalışmayı kabul etmemesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hali, kilo, boy, VKİ), meslek ve sigara kullanımını açısından detaylı olarak sorgulandı ve çalışma için araştırmacılar tarafından oluşturulan hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

PsA'lı hastaların romatizmal hastalık süresi, uygulanan tedaviler, sabah tutukluğunun süresi, cilt bulguları, tırnak tutulumu, hassas ve şiş eklem sayıları, daktilit varlığı sorgulandı ve kayıt altına alındı.

PsA'lı hastaların elektronik dosya kayıtları incelenerek laboratuvar sonuçları ve HLA-B27 test sonuçları kaydedildi. Hastaların servikal, lomber, pelvis, el ve ayak direkt radyografileri değerlendirilerek PASRİ ve MSHS skorlamaları ile radyolojik değişiklikler kaydedildi. Sakroiliak eklemlerde aktif sakroileit varlığı intravenöz kontrast madde (gadobutrol) enjeksiyonunu takiben manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de 3.0T MR (Magnetom Lumina, Siemens Helthineers, Erlangen, Germany) tarayıcılar kullanılarak gerçekleştirildi.

Psöriazis tanımlı hastaların hastalık süresi, uygulanan tedaviler, cilt bulguları ve tırnak tutulumu değerlendirildi.

PsA ve psöriazis hastalarının; ayrıca kontrol grubunun en son rutin kan kontrolünde istenen eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum C-reaktif protein (CRP) laboratuvar değerleri kaydedildi.

PsA hastalarının ağrı düzeyini değerlendirmek için, vizüel analog skala (VAS) ağrı skorlaması, hastalık aktivitesini değerlendirmek psöriatik artrit hastalık aktivite ölçeği (DAPSA), aksiyal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için Bath

ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ), yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için sağlık değerlendirme anketi (HAQ) ve psöriatik artrit yaşam kalitesi skalası (PSAQOL), entezit şiddetini değerlendirmek için maastrich ankilozan spondilit entezit skorlaması (MASES), periferik eklemlerde radyografik bulguların değerlendirilmesinde modifiye Sharp-van der Heijde Skorlaması (MSHS), aksiyal bulguları değerlendirmek için PsA spondilit radyolojik İndeksi (PASRI) skorlamaları kullanıldı.

Psöriazis ve PsA hastalarında cilt tutulum şiddeti psöriazis alan/şiddet indeksi (PAŞİ) ile değerlendirildi.

3.2. Kullanılan Ölçekler

3.2.1. Vizüel Analog Skala (VAS):

VAS, sayısal olarak ölçülemeyen parametreleri, sayısal hale dönüştürmek için kullanılan bir ölçektir. Genellikle ağrı şiddetini ölçmek için kullanılır. Bu çalışmada ağrı şiddeti 0-100 mm'lik VAS ile değerlendirildi. "0" ağrının olmadığını, "100" şiddetli ağrı olduğunu gösterir (303).

Bu çalışmada ağrı için bir kenara ağrı yok (0), diğer tarafa dayanılmaz ağrı (100) yazıldı ve hastanın bu aralıkta kendi ağrı durumunu çizgi üzerinde belirtmesi istendi. Belirtilen değerlerin başlangıç noktasına uzaklığı ölçülerek VAS değeri belirlendi.

3.2.3. PsA Hastalık Aktivite İndeksi (DAPSA):

DAPSA, reaktif artrit için 2000 yılında geliştirilmiş olan DAREA (Disease Activity Index For Reactive Arthritis) skorunun 2010 yılında Monika Schoels ve ark. tarafından PsA' da geçerliliğinin gösterilmesi ve yeniden isimlendirilmesi ile geliştirilen PsA'da hastalık aktivitesinin değerlendirildiği kompozit ölçektir. Fizik muayenede 68 eklemden hassasiyet ve 66 eklemden şişlik değerlendirilir. Toplam şiş

ve hassas eklem sayısına hasta ve hekim VAS skoru, CRP değerleri eklenerek total skor hesaplanır. İncelenen eklemler metokarpofalangeal, proksimal ve distal interfalangeal, el bileği, dirsek, omuz, kalça, diz, intertarsal, metotarsofalangeal, ayak bileği, ayak birinci parmak PİF, sternoklavikular, akromioklavikular, temporomandibular eklemlerdir. DAPSA total skoru 0 ile 4 arasında remisyon, 5 ile 14 arasında düşük hastalık aktivitesi, 15 ile 28 arasında orta hastalık aktivitesi, 28'in üstünde ise yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir (304).

Çalışmamızda PsA tanılı hastalar DAPSA skorlarına göre remisyon, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi gruplarına ayrıldı.

3.2.4. Psöriazis Alan/Şiddet İndeksi (PAŞİ):

PAŞİ baş, gövde, üst ve alt ekstremitede eritem, infiltrasyon, deskuamasyon şiddeti ve etkilenen vücut bölgesinde kapladığı yüzey alanının değerlendirilmesi ile hesaplanır. Eritem, infiltrasyon, deskuamasyon şiddeti sıfır ile dört arasında (0=semptom yok, 1=hafif semptom var, 2=belirgin semptomlar, 4=çok belirgin semptomlar), vücut yüzey alanı sıfır ile altı (0=%0, 1=%10'dan az, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90-100) arasında skorlanır. Sonuç değerlere göre 10'un altı hafif, 10 ile 15 arası orta, 15 ve üzeri ise şiddetli psöriazis olarak sınıflandırılır (305). PAŞİ şiddetli psöriazis değerlendirilmesinde altın standart yöntem olmasına rağmen birden fazla komponentin değerlendirilmesi ve hesaplama zorluğu nedeniyle klinik çalışmalar haricinde kullanımı sınırlıdır (306).

Çalışmamızda PsA ve psöriazis hastaları PAŞİ skorlarına göre hafif, orta, şiddetli psöriazis olarak sınıflandırıldı.

3.2.5. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ):

BASDAİ yorgunluk, spinal ağrı, sabah tutukluğu süresi ve şiddeti, hassasiyet, eklem ağrı/şişliğinin VAS ile değerlendirildiği 6 sorudan oluşur. AS hastalarında

hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş olup aksiyal tutulumun eşlik ettiği SpA hastalarında da kullanılabilir. Sabah tutukluğu süre ve şiddet skorunun ortalamasının hesaplanması sonrasında dört soru skoru ile yeniden ortalama alınarak hesaplanır. Toplam skor 0 ‘yok’ 10 ‘ciddi hastalık’ arasındadır, 4 aktif hastalık sınırındadır (307).

Çalışmaya dahil edilen PsA hastaları BASDAİ skorlarına göre aktif ve inaktif hastalık olarak gruplandırıldı.

3.2.6. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ):

HAQ günlük yaşam aktivitelerini ve fiziksel işlevi değerlendiren ölçektir. Hasta giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük aktivitelerle ilgili sorulara hiç zorlanmadan, biraz zor, çok zorlanarak veya yapamıyorum seçeneklerinden uygun olan yanıtı işaretleyerek yanıt verir. Bu yanıtlar sırayla 0, 1, 2 ve 3 puan olarak değerlendirilerek hesaplama yapılır. Total skoru 0-60 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar kötü sağlık durumu veya yaşam kalitesine işaret etmektedir (308). Daha önce PsA hastalarının değerlendirilmesinde tercih edilmiştir (309). 2004 yılında Küçükdeveci ve ark. ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini göstermiştir (310).

Çalışmamızda PsA grubundaki hastalar HAQ skorlarına göre hafif zorluklar ve orta derecede engellilik (0-1), orta ile şiddetli engellilik (1-2), şiddetli ile çok ciddi engellilik (2-3) olarak gruplandırıldı.

3.2.7. Psöriatik Artrit Yaşam Kalitesi Skalası (PsAQoL):

PsA hastalarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş olan PsAQoL; sosyal katılım, yorgunluk, ruh hali ve günlük aktivitelere yönelik evet/hayır olarak cevaplandırılan 20 sorudan oluşan ölçektir. Total skor 0-20 arasındadır. (311). 2021 yılında Duruöz ve ark. tarafından Türkçe geçerliliği gösterilmiştir (312).

3.2.8. Maastrich Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES):

İlk olarak AS hastalarında entezitin değerlendirilmesi için geliştirilmiş olup sonraki dönemlerde PsA ve SpA hastalarını değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. Bilateral proksimal aşil insersiyonu, 1. ve 7. kostokondral eklem, posterior süperior ve anterior superior iliak spine, iliak krest ve 5. lomber spinöz çıkıntılarının dahil olduğu 13 enteziyal bölge basınca karşı hassasiyet var (1), yok (0) olarak puanlandırılır. Total skor 0-13 arasındadır. Yüksek skorlar artmış entezit yükünü gösterir (313).

3.2.9. PsA Spondilit Radyolojik İndeksi (PASRİ):

PsA Spondilit Radyolojik İndeksi (PASRİ) PsA'da aksiyal tutulum radyolojik değerlendirilmesi için geliştirilmiş; sakroiliak eklem, lomber ve servikal vertebraların skorlandığı radyolojik indekstir (314). Skorlamada sakroiliak eklemler ayrı ayrı Newyork kriterlerine göre 0 ile 4 (0: normal, 1: şüpheli değişiklikler, 2: eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz, 3: erozyon ve sklerozla birlikte eklem aralığında genişleme, daralma, parsiyel ankiloz görülmesi, 4: total ankiloz) arasında skorlanır ve her iki skor toplanarak 0-8 arasında total skor hesaplanır. Ön-arka ve lateral lomber vertebral grafilerde T12 alt köşesi S1 üst köşesi sınır kabul edilerek her bir vertebral köşe modifiye Stoke AS spine skorlaması (mSASS) derecelendirmesine göre 0-3 (0: normal, 1: erozyon, skleroz, kareleşme, 2: köprüleşmeyen sindesmofit, 3: köprüleşen sindesmofit) arasında derecelendirilir, total skor 0-36 arasındadır. Servikal omurgada sadece lateral grafiler kullanılarak C2 alt kenarından C6 üst kenarına kadar lomber bölge skorlamasına benzer şekilde mSASS kullanılarak skor hesaplanır. C2, C6 arasında (C2/C3, C3/C4, C4/C5 ve C5/C6) faset eklem füzyonları için 1 puan eklenir. Total servikal skor 0-28 arasındadır. Total PASRİ skoru sakroiliak, lomber ve servikal vertebral skorlamaların toplamı ile hesaplanır. Total PASRİ skoru 0-72 arasındadır. PASRİ'nin geliştirilmesi için yapılan çalışmada PASRİ aynı zamanda BATH ankilozan spondilit radyolojik indeksi (BASRİ) ve mSASS ile karşılaştırılmış, PsA'da PASRİ ve BASRİ'nin geçerliliği gösterilmiştir (314). PASRİ'nin aksiyal

PSA (axPsA)'da güvenilirliğinin mSASS ve BASRİ ile karşılaştırıldığı çalışmada axPsA'nın değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (315).

3.2.10. Modifiye Sharp-van der Heijde Skorlaması (MSHS):

Modifiye Sharp-van der Heide skoru (MSHS) romatoid artrit el ve ayak eklemlerinde erozyon ve eklem aralığındaki daralmayı değerlendiren bir yöntemdir (316). PsA'ya göre uyarlanmıştır. Romatoid artrite ek olarak ellerde 2., 3., 4. ve 5. parmak DİF eklemleri de değerlendirmeye dahil edilmiştir. El eklemlerinden tüm DİF, İF ve MKF eklemler, ilk iki metakarplar, radius ve ulna, trapez ve trapezoid üniteler değerlendirilirken, ayak eklemlerinden tüm MTF ve 1.parmağın İF eklemleri değerlendirilmektedir. Değerlendirmede, erozyonlar, subluksasyonlar, ankiloz, osteolizis, pencil in cup dikkate alınmaktadır. Erozyon skorlaması (MSHS-TEs) aşağıdaki gibi yapılmaktadır (317):

- 0= Erozyon yok
- 1= Belirgin erozyon
- 2= Orta hattı geçmeyen büyük erozyon
- 3= Orta hattı geçen daha büyük erozyon

Eklem aralığındaki daralma skorlaması (MSHS-TDS) ise şu şekilde yapılmaktadır:

- 0= Normal
- 1= Maksimum % 25 daralma, asimetric veya minimal daralma
- 2= % 50'ye kadar daralma
- 3= % 50-99 daralma veya subluksasyon
- 4= Eklem aralığının kaybolması, ankiloz, tam luksasyon

Erozyonlar için maksimum skor el için 200, ayaklar için 120'dir. Eklem aralığında daralma için maksimum skor ellerde 160, ayaklarda 48'dir. Sonuç olarak

erozyon için maksimum skor 320, eklem aralığındaki daralma için 208 ve total skor (MSHS-TS) 528'dir. Bu skora TNFi tedavisi altındaki hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde daha önce kullanılmıştır (317).

3.3.11 Serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinin belirlenmesi

Çalışmamızda PsA, psöriazis ve kontrol gruplarının alınan rutin kanlarından arta kalan kanlar kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden yaklaşık 5'er ml venöz kan örnekleri separatör jel içeren biyokimya tüplerine alındı. Alınan numuneler 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1000 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ependorf tüplerine aktarılarak analizin yapılacağı güne kadar -80°C'de muhafaza edildi. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) çalışmasından 12 saat önce örnekler oda sıcaklığında bekletilip çözümleri sağlandı.

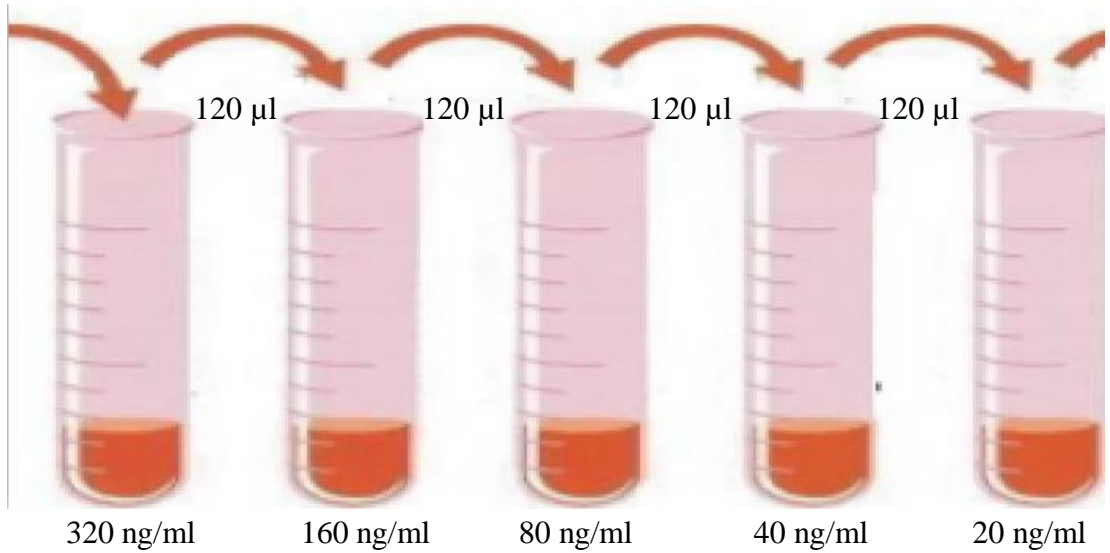
S100A8 ve S100A9 düzeyi serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sunredbio marka 201-12-1571 katalog nolu Human (S100A8) ve 201-12-1572 katalog nolu Human (S100A9) ELISA kiti kullanıldı.

Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanmaktadır. Bu kitler içinde sağlanan mikro ELISA plakaları, Human S100A8 ve Human S100A9'a özgü bir antikor ile önceden kaplanmış. Standartlar veya numuneler mikro ELISA plaka oyuklarına ilave edilmiş ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. Daha sonra biyotinlenmiş S100A8 ve S100A9 antikorları kendileri ile ilişkili plaka oyuklarına ayrı ayrı eklenmiştir. Biyotinlenmiş S100A8 ve S100A9 antikorları sonrasında Streptavidin-Horseradish Peroksidaz (Str-HRP) konjügatı her mikro plaka kuyusuna art arda ilave edilmiş ve inkübe edilmiştir. Serbest bileşenlerin yıkanmasından sonra kromojen A ve kromojen B çözeltisi her oyuğa ilave edilmiştir. Kromojen A ve kromojen B içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir ve renk sararır. Optik yoğunluk (OD) 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. OD değeri insan S100A8 ve S100A9 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini

standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki insan S100A8 ve S100A9 konsantrasyonu hesaplanmıştır.

Çalışma öncesi işlem basamakları:

1. Kit 30 dakika öncesi çıkarılarak oda sıcaklığına getirildi.
2. Yıkama solüsyonu hazırlama: 20 ml konsantre yıkama solüsyonu, 580 ml distile su ile dilüe edilerek 600 ml yıkama solüsyonu hazırlandı.
3. Standart solüsyonu hazırlama: Standart solüsyon bir dakika boyunca 10000 g'de santrifüj edildi. Daha sonra 640 ng/ml konsantrasyondaki 120 µl orijinal standarta, kit içinde hazır olarak bulunan 120 µl standart dilüent eklenerek çözünmesi için 10 dk boyunca belli aralıklarla ters düz edilerek yavaşça karıştırıldı. Böylece 320 ng/ml konsantrasyona sahip referans standart solüsyonu elde edildi. Kit prosedüründe önerilen seyreltme gradyanı olan 160, 80, 40, 20, 0 ng/ml konsantrasyonlar, referans standart solüsyonundan seri dilüsyonlar yapılarak elde edildi.



Şekil 6. Standart solüsyonun seri dilüsyonu.

Test Prosedürü:

1. Hazırlanmış olan standartlardan 50 µl kutucuklara eklendi. Standart çözeltisi biyotinlenmiş antikor içerdiği için üzerine sadece 50 µl Streptavidin-HRP konjugatı eklendi.

2. Serumlardan 40 µl alınarak sırasıyla kuyucuklara eklendi. Serum örneklerinin üzerine 10 µl biyotinlenmiş S100A8 ve biyotinlenmiş S100A9 antikorunu S100A8 ve S100A9 antikorunu ile kaplı ayrı plakalardaki kuyucuklara eklendi. Biyotinlenmiş antikorlar sonrasında 50 µl Streptavidin-HRP konjugatı kuyucuklara eklendi.

3. 0 ng/ml konstrasyondaki boş örnek oluşturulması için kuyucuğa serum örneği, Str-HRP, biyotinlenmiş antikor kompleksi eklenmedi. İnkübasyon sonrası kromojen A ve kromojen B solüsyonları eklenerek test prosedüründe bir sonraki basamak işlemler ile devam edildi.

4. Plakalar 60 dakika 37°C'de etüvde inkübasyona bırakıldı.

5. İnkübasyon sonrası mikro plaka içindeki sıvılar ters çevrilerek boşaltıldı ve kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı.

6. Yıkama işlemi sonrası kuyucuklara 50 µl kromojen A, 50 µl kromojen B çözeltisi eklendi. Nazikçe karıştırıldıktan sonra 10 dakika 37°C'de etüvde inkübasyona bırakıldı.

7. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µl stop çözeltisi eklendi. Kromojen A ve kromojen B ile mavi renk oluşan kuyucuklarda stop solüsyonu ile birlikte sarı renk oluşur.

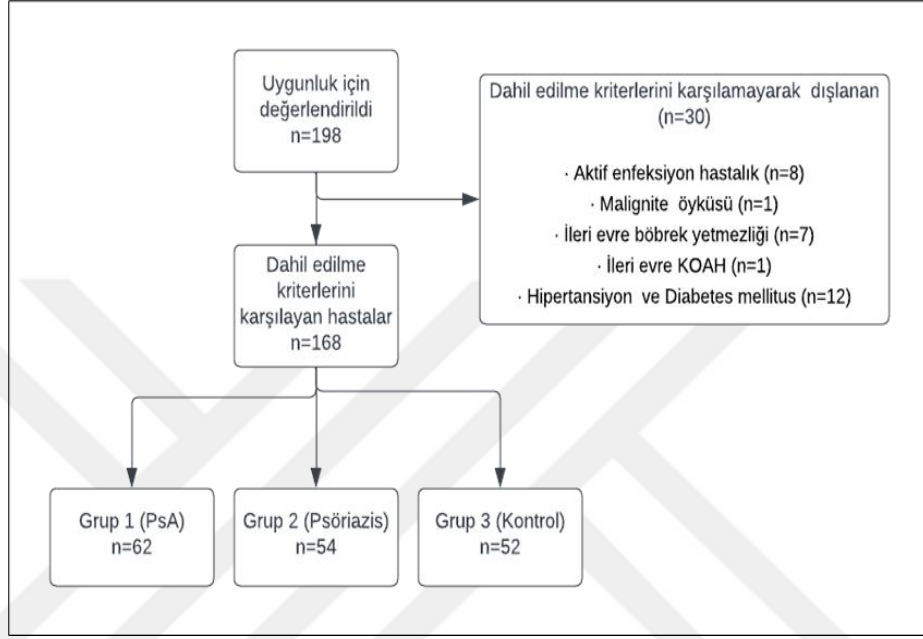
8. Plakalar hızlıca Biotek marka Microplate Reader cihazıyla 450 nm dalga boyunda okunarak, standart çalışma solüsyonları çalışılarak absorbans/konsantrasyon grafikleri çizildi. Daha sonra örnek absorbansları standart grafiklere koyularak ng/ml cinsinden konsantrasyonlar hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin türüne göre uygun tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Shapiro Wilk testiyle, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda One Way ANOVA, Kruskal Wallis testi (post hoc Dunn test) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Önemli faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi uygulandı. İncelenen moleküller için en uygun cut-off değeri Receiver operating characteristic-ROC analizi ile bulundu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton (post hoc Bonferroni test) testleri uygulandı. İstatistiksel analizler için SPSS 22 programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 62 PsA, 54 psöriazis tanıli hasta ile kontrol grubu için 52 sağlıklı katılımcı olmak üzere toplam 168 gönüllü dahil edildi.



Şekil 7. Çalışmanın akış diyagramı.

PsA grubunun yaş ortalaması 43.2 ± 12.1 yıl, psöriazis grubunun yaş ortalaması 40.7 ± 12.9 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 40.5 ± 12.4 yıldır. PsA grubunun % 64.5'i, psöriazis grubunun % 51.9'u, kontrol grubunun ise % 49'u kadındır. Gruplar arasında yaş ($p=0.411$) ve cinsiyet ($p=0.202$) açısından farklılık izlenmedi. Eğitim düzeyi ve CRP değeri dışında medeni hal, meslek, sigara kullanımı, kilo, boy, VKİ ve ESH açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$). PsA tanıli ilköğretim mezunu hastaların oranı (% 14.5), psöriazis tanılılardan (%1.9) anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca kontrol grubundaki üniversite mezunu hastaların oranı (% 35.3), PsA ve psöriazis gruplarından anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4).

PsA grubunda median CRP değeri 0.4, psöriazis grubunda 0.2, kontrol grubunda 0.2'di. PsA tanılı hastalarda CRP değeri, psöriazis (p=0.013) ve kontrol (p=0.001) grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. PsA, Psöriazis ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

		Grup						P
		Psöriatik Artrit		Psöriazis		Kontrol		
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	K	40	64.5	28	51.9	25	49.0	0.202 [£]
	E	22	35.5	26	48.1	26	51.0	
Yaş*		43.2±12.1 43 [18]		40.7±12.9 39.5 [18]		40.5±12.4 40 [18]		0.411 ^{&}
Kilo (kg) *		77.3±15.3 78.5 [17]		73.3±16.9 75.5 [26]		73.9±14.4 72 [22]		0.439 ^{&}
Boy (cm) *		166.5±10.3 163.5 [15]		168.8±11.3 167.5 [16]		167.5±9.9 165 [17]		0.439 [¥]
VKİ * (kg/m ²)		28.1±6.2 26.6 [8.2]		27.1±5.6 25.4 [8.2]		26.3±4.4 25.6 [4.2]		0.365 [¥]
Eğitim düzeyi	Okur-yazar	2	3.2	5	9.3	1	2.0	0.007 [†]
	İlkokul	9	14.5	1	1.9	6	11.8	
	Ortaokul	21	33.9	15	27.8	11	21.6	
	Lise	21	33.9	26	48.1	15	29.4	
	Üniversite	9	14.5	7	13.0	18	35.3	
Medeni hal	Bekar	10	16.1	13	24.1	13	25.5	0.417 [£]
	Evli	52	83.9	41	75.9	38	74.5	
Meslek	Manuel	39	62.9	32	59.3	28	54.9	0.690 [£]
	Nonmanuel	23	37.1	22	40.7	23	45.1	
Sigara kullanımı	Var	28	45.2	19	35.2	18	35.3	0.446 [£]
	Yok	34	54.8	35	64.8	33	64.7	
CRP (mg/dL)*		0.9±1.2 0.4 [1.3]		0.3±0.5 0.2 [0.30]		0.3±0.5 0.2 [0.2]		0.001 [¥]
ESH (mm/sa)*		20.8±17.6 16 [24]		13.1±11.3 10.5 [13]		15.3±9.9 12 [13]		0.060 [¥]

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]; & One Way ANOVA;

£ Pearson ki-kare testi; † Fisher-Freeman-Halton testi; ¥ Kruskal-Wallis

PsA grubundaki hastaların % 6.5'inde RF, % 33.9'unda HLA-B27 pozitifli. Hastaların % 79'unda hafif, % 16.1'inde orta, % 4.8'inde şiddetli psörazis; % 62.9'unda ise tırnak değışikliği mevcuttu. PsA hastalarının % 35.5'inde aktif sakroiliit vardı (% 16.1'i unilateral, % 19.4'ü bilateral) (Tablo 5).

PsA grubunda hastaların %19.4'ünde psörazis tanısından önce PsA bulguları gelişirken, %6.5'inde PsA, psörazis ile aynı anda, % 74.4'ünde ise PsA, psörazis sonrasında gelişmiş (Tablo 8). Ortalama PsA tanı süresi 5.3 ± 6.2 yıldır. PsA grubunda aile hikayesi pozitifliği %37.1'di (Tablo 5).



Tablo 5. PsA Hasta Grubunda PsA ile İlişkili Klinik Özelliklerin Dağılımı

		N	%
HLA-B27	Pozitif	21	33.9
	Negative	41	66.1
Aktif sakroiliit	Yok	40	64.5
	Unilateral	10	16.1
	Bilateral	12	19.4
Romatoid faktör	Pozitif	4	6.5
	Negatif	58	93.5
Psöriazis şiddeti	Hafif	49	79
	Orta	10	16.1
	Şiddetli	3	4.8
PsA gelişim dönemi	Önce	12	19.4
	Aynı anda	4	6.5
	Sonra	46	74.2
Tırnak değişikliği	Var	39	62.9
	Yok	23	37.1
DAPSA	Remisyon	17	27.4
	Düşük hastalık aktivitesi	17	27.4
	Orta hastalık aktivitesi	20	32.3
	Yüksek hastalık aktivitesi	8	12.9
HAQ	Hafif	43	69.4
	Orta	17	27.4
	Şiddetli	2	3.2
BASDAİ	İnaktif	35	56.5
	Aktif	27	43.5
Aile hikayesi	Var	23	37.1
	Yok	39	62.9
PsA tanı süresi (yıl) *		5.3±6.2 3 [7]	
Sabah tutukluğu süresi		3±2.5 3 [4]	
VAS-Hasta [#]		4 [5]	
VAS-Hekim [#]		3 [3]	
DAPSA *		15.5±14.5 13.5 [20.1]	
PSAQOL *		8±6.5 6 [12]	
HAQ *		0.6±0.6 0.4 [0.9]	
PASRI *		9.1±6.8 7.5 [9.5]	
BASDAİ *		3.5±2.4 3.5 [3.4]	
MSHS *		31.5±23.5 27 [3.4]	
MASES *		2.5±3 1 [4]	
Hassas eklem sayısı *		6.2±8.6 4 [8]	
Şiş eklem sayısı *		1.2±2.1 0 [2]	

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]

Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]

PsA hasta grubu DAPSA skoruna göre değerlendirildiğinde % 27.4'ü remisyondaydı, % 27.4'ü düşük, % 32.9 orta, % 12.9'u yüksek hastalık aktivitesine sahipti. PsA grubu hastaların DAPSA skoru median değeri 13.5 olarak hesaplandı (Tablo 5).

PsA hasta grubu BASDAİ'ye göre değerlendirildiğinde ise % 43.5'i aktif, %56.5'i ise inaktifti. BASDAİ median değeri 3.5 olarak hesaplandı (Tablo 5).

PsA hasta grubundaki hastalar HAQ skorlarına göre değerlendirildiğinde % 69.4'ünde hafif, %27.4'ünde orta, %3.2'sinde şiddetli etkilenim olarak saptandı. PsA grubunda HAQ skoru median değeri 0.4 olarak saptandı (Tablo 5).

PsA grubunda VAS hasta skoru median değeri 4, VAS hekim skor median değeri 3, PSAQOL median değeri 6, PASRI median değeri 7.5, MSHS median değeri 27, MASES median değeri 1'di (Tablo 5).

Hassas eklem sayısı ortalaması 6.2 ± 8.6 , şiş eklem sayısı ortalaması 1.2 ± 2.1 'di (Tablo 5).

Çalışmaya dahil edilen PsA hasta grubundaki hastalardan 24'ü (% 38.7) tedavi almıyordu. Tedavi alan PsA grubu hastaların 6'sı (% 9.7) csDMARD, 23'ü (% 37.1) bDMARD, 9'u (%14.5) csDMARD + bDMARD kombine tedavisi kullanıyordu. Hastaların PsA'ya yönelik kullandığı tedaviler Tablo 6'da verildi.

Tablo 6. PsA Hastalarında Kullanılan Tedavilerin Dağılımı

		n	%
Kullandığı tedavi	Yok	24	38.7
	csDMARD	6	9.7
	bDMARD	23	37.1
	csDMARD + bDMARD	9	14.5
Kullandığı tedavi	Adalimumab	4	6.5
	Adalimumab + MTX	4	6.4
	Etanercept	4	6.5
	Etanercept + MTX	1	1.6
	Etanercept+ leflunomide	1	1.6
	Golimumab	4	6.5
	Golimumab + MTX	2	3.2
	Leflunomid	1	1.6
	MTX	5	8.1
	Sekukinumab	5	8.1
	Sertolizumab	6	9.7
	Sertolizumab+ MTX	1	1.6
	Yok	24	38.7

Psöriazis hasta grubunda ortalama tanı süresi 11.3±9.3 yıldır. Psöriazis hastalarının % 53.7'sinde tırnak değişikliği mevcuttu. Psöriazis hastalarında aile hikayesi pozitiflik oranı % 37'di. Psöriazis hasta grubunun % 68'i hafif, % 20.4'ü orta, % 11.1'i şiddetli psöriazise sahipken ortalama PAŞİ skoru 7.3±5.2'di (Tablo 7).

Tablo 7. Psöriazis Hasta Grubunda Psöriazis ile İlişkili Klinik Özelliklerin Dağılımı

		N	%
Psöriazis şiddeti	Hafif	37	68.5
	Orta	11	20.4
	Şiddetli	6	11.1
Tırnak değişikliği	Var	29	53.7
	Yok	25	46.3
Aile hikayesi	Var	20	37.0
	Yok	34	63.0
Psöriazis tanı süresi (yıl)*		11.3± 9.3 10 [14]	
PAŞİ*		7.3±5.2 7 [7]	

* Ortalama±Standart Sapma, Medyan [Çeyreklerarası Genişlik]

Çalışmaya dahil edilen psöriazis hasta grubunda hastalardan 13'ü (% 24.1) tedavi almıyordu. Tedavi alan psöriazis grubu hastaların 8'i (% 14.8) csDMARD, 10'u (% 18.5) bDMARD, 1'i (% 1.9) csDMARD + bDMARD kombinasyonu, 22'si (% 40.7) topikal tedavi kullanıyordu. Hastaların psöriazise yönelik kullandığı tedaviler Tablo 8'de verildi.

Tablo 8. Psöriazis Hasta Grubunda Kullanılan Tedavilerin Dağılımı

		N	%
Kullandığı tedavi	Yok	13	24.1%
	CsDMARD	8	14.8%
	bDMARD	10	18.5%
	CsDMARD+ bDMARD	1	1.9%
	Topikal	22	40.7%
Kullandığı tedavi	Adalimumab + mtx	1	1.9
	Asitretin	3	5.6
	Etanercept	1	1.9
	Golimumab	1	1.9
	İksekizumab	2	3.7
	Kortikosteroid	22	40.7
	MTX	5	9.3
	Sekukinumab	2	3.7
	Sertolizumab	1	1.9
	Ustekinumab	3	5.6
	Yok	13	24.1

PsA grubunun median serum S100A8 düzeyi 43.2, serum S100A9 düzeyi 34.7'di. Psöriazis grubunun median serum S100A8 düzeyi 35.4, serum S100A9 düzeyi 51.4 olarak saptandı. Kontrol grubunun ise median serum S100A8 düzeyi 54.0, serum S100A9 düzeyi 24.9'du. S100A8 ve S100A9 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark vardı ($p<0.05$). Psöriazis tanılı hastalarda ölçülen S100A8 değeri, PsA tanılılara ($p=0.014$) ve kontrol grubundakilere ($p=0.06$) göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Psöriazis tanılı hastalarda ölçülen S100A9 değeri, diğer gruplardakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$). PsA

grubu ile kontrol grubu arasında serum S100A8 (p=0.999) ve S100A9 (p=0.116) düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. PsA, Psöriazis ve Kontrol Gruplarında Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	ÇAG	P
S100A8 (ng/ml)	Psöriatik Artrit	339.3	825.1	43.2	55.8	0.003[¥]
	Psöriazis	126.2	356.5	35.4	12.1	
	Kontrol	64.1	40.3	54.0	47.7	
S100A9 (ng/ml)	Psöriatik Artrit	32.7	16.0	34.7	31.8	<0.001[¥]
	Psöriazis	46.3	8.6	51.4	9.8	
	Kontrol	24.2	15.4	24.9	23.5	

ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik

[¥] Kruskal-Wallis

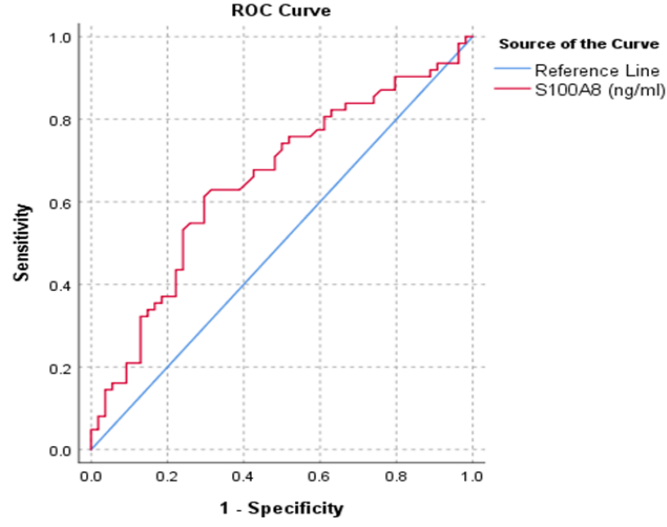
PsA ve Psöriazis grubunu ayıran S100A9 değeri için en uygun cut off değeri 49.14'tür (AUC: 0.80 p<0.001). İyi düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 10'da verildi.

PsA ve Psöriazis grubunu ayıran S100A8 değeri için en uygun cut off değeri 39.83'tür (AUC: 0.65 p=0.003). Zayıf düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 10'da verildi.

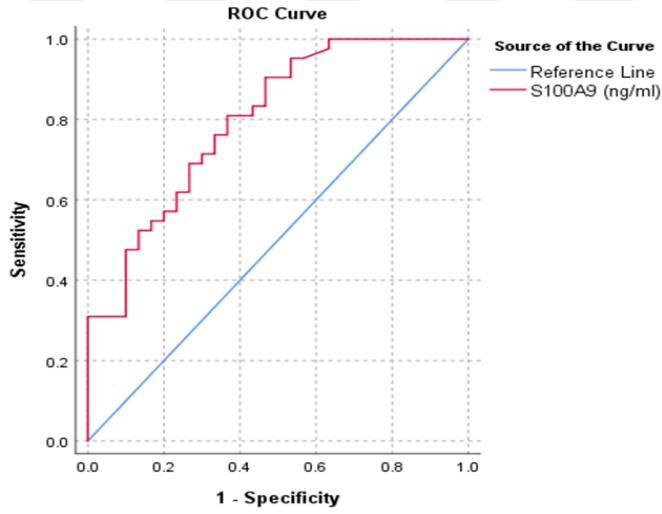
Tablo 10. PsA grubunda Cut off değerinin belirlenmesi

PSA-Psöriazis	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
S100A8	>39.83	0.65	0.051	0.003	0.558	0.738	%61.3	%70.4	2.07	0.55
S100A9	<=49.14	0.80	0.055	<0.001	0.688	0.884	%81	%63.3	2.21	0.30

AUC (Area Under the ROC Curve): ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio



Şekil 8. PsA ve psöriazis için S100A8 ROC eğrisi



Şekil 9. PsA ve psöriazis için S100A9 ROC eğrisi

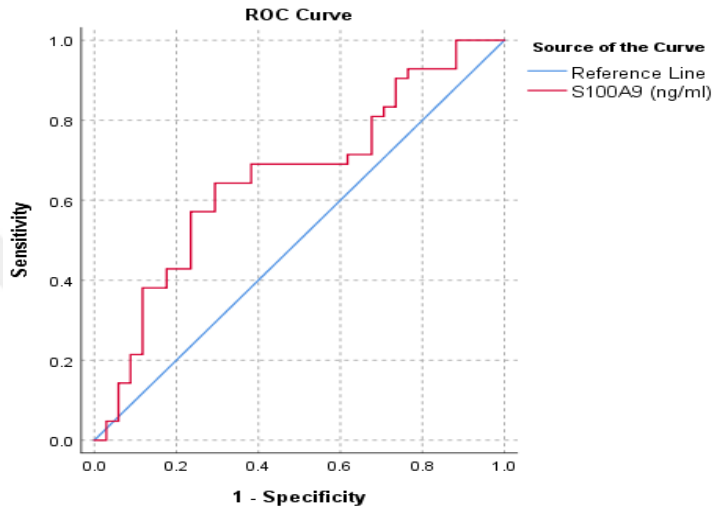
PsA ve kontrol grubunu ayıran S100A8 değeri için anlamlı uygun bir cut off değeri bulunamadı (AUC: 0.52 p=0.706).

PsA ve kontrol grubunu ayıran S100A9 değeri için en uygun cut off değeri 32.14'tür (AUC: 0.66 p=0.012). Zayıf düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 11'de verildi.

Tablo 11. PsA kontrol grubu için S100A9 Cut-off Değeri

PSA-Kontrol	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
S100A9	>32.14	0.66	0.062	0.012	0.538	0.761	%64.3	%70.6	2.19	0.51

AUC (Area Under the ROC Curve): ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio



Şekil 10. PsA ve kontrol grubu için S100A9 ROC eğrisi

PsA hastalarında ölçülen S100A8 değeri ile hassas eklem sayısı, VAS-Hasta ve VAS-Hekim değerleri arasında anlamlı düzeyde negatif yönde bir ilişki saptanırken ($p < 0.05$), VKİ, PSA tanı süresi, sabah tutukluğu süresi, şiş eklem sayısı, MASES, PAŞİ arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

PsA hastalarında ölçülen S100A9 değeri ile hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanırken ($p < 0.05$); VKİ, PSA tanı süresi, sabah tutukluluk süresi, VAS-Hasta, VAS-Hekim, MASES, PAŞİ değerleri arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. PsA Hastalarında Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon

		S100A8 (ng/ml)	S100A9 (ng/ml)
VKİ (kg/m ²)	r	0.070	-0.058
	p	0.590	0.716
PSA tanı süresi (yıl)	r	0.106	-0.075
	p	0.411	0.636
Sabah tutukluğu süresi	r	-0.196	0.279
	p	0.128	0.073
VAS-Hasta	r	-0.376	0.200
	p	0.003	0.204
VAS-Hekim	r	-0.312	0.303
	p	0.014	0.051
Hassas eklem sayısı	r	-0.289	0.318
	p	0.023	0.040
Şiş eklem sayısı	r	-0.184	0.345
	p	0.152	0.025
MASES	r	-0.059	0.122
	p	0.650	0.440
PAŞİ	r	-0.059	-0.220
	p	0.649	0.161

r: Spearman korelasyon katsayısı

PsA hastalarında ölçülen S100A8 ve s100A9 değerleri ile MSH ve PASRİ skorları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. PsA Hasta Grubunda Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Radyografik Skorlar Arasındaki Korelasyon

		S100A8 (ng/ml)	S100A9 (ng/ml)
MSHS	r	0.057	0.231
	p	0.659	0.142
PASRİ	r	-0.013	0.169
	p	0.924	0.296

r: Spearman korelasyon katsayısı

PsA hastalarında ölçülen S100A8 değeri ile sadece DAPSA, BASDAİ arasında anlamlı düzeyde negatif yönde bir ilişki saptanırken, s100A9 değeri ile sadece DAPSA arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Diğer ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. PsA Hasta Grubunda Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesiyle İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyon

		S100A8 (ng/ml)	S100A9 (ng/ml)
DAPSA	r	-0.266	0.307
	p	0.037	0.048
BASDAİ	r	-0.325	0.150
	p	0.010	0.344
CRP (mg/dL)	r	0.044	0.021
	p	0.737	0.897
ESH (mm/saat)	r	0.160	0.120
	p	0.213	0.449
PSAQOL	r	-0.203	0.089
	p	0.113	0.573
HAQ	r	-0.233	0.093
	p	0.068	0.557

r: Spearman korelasyon katsayısı

S100A8 dışında S100A9, CRP, ESH değerlerinin, DAPSA (inaktif-aktif) üzerinde etkili faktörler olduğu saptandı. S100A9, CRP ve ESH değerlerindeki artış, DAPSA'ya göre hastalığın aktif olma odds oranını sırasıyla 1.049, 4.578 ve 1.068 kat arttırmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 15).

Ancak S100A8, S100A9, CRP, ESH değerlerinin, BASDAİ (inaktif-aktif) üzerindeki etkisini inceleyebileceğimiz anlamlı bir lojistik regresyon modeli elde edilemedi ($p>0.05$) (Tablo15).

Tablo 15. DAPSA ve BASDAİ Skorları İçin Serum S100A8, Serum S100A9, CRP ve ESH'in Prediktif Değerlerinin Karşılaştırması

	B	SH	Wald	sd	P	OR	OR için %95 Güven Aralığı
S100A8							
S100A8	0	0	0.590	1	0.442	1.000	0.999-1.000
Sabit	0.983	0.307	10.275	1	0.001	2.673	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=0.574$ sd=1 p=0.449 Nagelkerke R ² =0.013 $\chi^2_{HL}=8.217$ sd=8 p=0.413						
S100A9							
S100A9	0.048	0.024	4.080	1	0.043	1.049	1.001-1.098
Sabit	-0.395	0.750	0.277	1	0.599	0.674	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=4.438$ sd=1 p= 0.035 Nagelkerke R ² =0.147 $\chi^2_{HL}=7.261$ sd=8 p=0.509						
CRP							
CRP	1.521	0.640	5.649	1	0.017	4.578	1.306-16.047
Sabit	-0.006	0.393	0	1	0.988	0.994	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=11.336$ sd=1 p= 0.010 Nagelkerke R ² =0.239 $\chi^2_{HL}=2.761$ sd=8 p=0.948						
ESH							
ESH	0.065	0.027	5.781	1	0.016	1.068	1.012-1.126
Sabit	-0.204	0.474	0.186	1	0.666	0.815	
Model Anlamlılığı ve Uyumu	$\chi^2=8.867$ sd=1 p= 0.003 Nagelkerke R ² =0.190 $\chi^2_{HL}=2.127$ sd=8 p=0.977						

sd: serbestlik derecesi, B: Regresyon katsayısı, SH: Standart Hata, OR-Odds Ratio: Odds Oranı, HL: Hosmer Lemeshow testi

PsA grubunda DAPSA gruplarına göre yaş, S100A8, S100A9 değerleri açısından anlamlı düzeyde fark yokken ESH, CRP, HAQ Skoru, PsAQOL, MSHS değerleri açısından anlamlı düzeyde fark vardı. Remisyon grubunda ölçülen CRP (p=0.022, p=0.021), PSAQOL (p<0.001, p<0.001), HAQ (p<0.001 p<0.001) yüksek ve orta hastalık aktiviteli gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Ayrıca remisyon grubunda ölçülen ESH değeri, yüksek hastalık aktiviteli gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0.006). Düşük hastalık aktivitesine sahip grupta ölçülen

PSAQOL (p=0.008), HAQ (p=0.001) değeri, yüksek hastalık aktiviteli gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Yüksek hastalık aktivitesine sahip grupta ölçülen MSHS değeri, remisyon (p=0.003) ve orta hastalık aktiviteli (p=0.047) gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo 16).

Tablo 16. PsA Hasta Grubunda DAPSA Aktivite Gruplarına Göre Ölçüm Parametrelerinin Değerlendirmesi

	DAPSA	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	ÇAG	P
Yaş	Remisyon	40	7.9	39	9	0.350
	Düşük	45.4	16.4	47	31	
	Orta	42.3	11.7	42	18.5	
	Yüksek	47.9	9	50.5	16.5	
S100A8 (ng/ml)	Remisyon	270.6	655.8	43.4	69.6	0.186
	Düşük	705.2	1288.4	86.6	773.5	
	Orta	132.7	382.8	41.5	33.2	
	Yüksek	224.2	532.9	35.1	19.2	
S100A9 (ng/ml)	Remisyon	24.1	16.5	30.9	25.5	0.147
	Düşük	31.2	18	37.8	31.4	
	Orta	36.9	14.6	39.8	19.1	
	Yüksek	39	12.1	40	16.5	
CRP (mg/dL)	Remisyon	0.3	0.4	0.1	0.3	0.006
	Düşük	0.6	0.6	0.3	1.1	
	Orta	1.3	1.3	0.9	1.8	
	Yüksek	2	2	1.9	2.6	
ESH (mm/saat)	Remisyon	11.2	8.7	8	8	0.004
	Düşük	17.8	15.6	11	17	
	Orta	24.3	16.8	20	24.5	
	Yüksek	38.9	23.6	36.5	36.5	
PSAQOL	Remisyon	3.1	4.7	1	3	<0.001
	Düşük	5.8	4.6	4	6	
	Orta	11.1	5.8	11	10.5	
	Yüksek	15.8	3.2	14.5	5.5	
HAQ	Remisyon	0.1	0.3	0	0.1	<0.001
	Düşük	0.3	0.5	0.3	0.4	
	Orta	0.8	0.4	0.9	0.7	
	Yüksek	1.5	0.6	1.2	0.7	
MSHS	Remisyon	22.5	17.2	17	29	0.007
	Düşük	31.7	24.5	27	24	
	Orta	28.4	13.1	26.5	14.5	
	Yüksek	57.8	35.6	45.5	18.5	

ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik

PsA grubunda DAPSA grupları ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.024$) ancak bu farklılık ya da ilişki remisyon grubundaki kadın (% 15) ve erkek (% 50) oranlarının farklılığından kaynaklanmaktaydı ($p<0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. DAPSA Alt Gruplarının Cinsiyet ile İlişkisi

		DAPSA											
		Remisyon			Düşük			Orta			Yüksek		
		N	C %	R %	N	C %	R %	n	C %	R %	n	C %	R %
Cinsiyet	K	6	35.3	15	12	70.6	30	15	75	37.5	7	87.5	17.5
	E	11	64.7	50	5	29.4	22.7	5	25	22.7	1	12.5	4.5

PsA grubunda S100A8, PsAQOL ve HAQ değerleri dışında BASDAİ (aktif/inaktif) grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Aktif grupta S100A8 değeri anlamlı düzeyde daha düşük iken PsAQOL VE HAQ değerleri daha yüksekti (Tablo 18).

Tablo 18. PsA Hasta Grubunda BASDAİ Skoru ile Verilerin Karşılaştırılması

		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	ÇAG	P
Yaş	Inaktif	43.7	13	44	21	0.804
	Aktif	42.7	11.1	42	18	
S100A8 (ng/ml)	Inaktif	450	968.8	55.2	160.8	0.004
	Aktif	195.7	576.2	36.1	26	
S100A9 (ng/ml)	Inaktif	29.5	15.7	34.2	22.1	0.208
	Aktif	36.3	16	43.9	26.7	
CRP (mg/dL)	Inaktif	0.9	1.2	0.3	1.3	0.551
	Aktif	0.9	1.2	0.5	1.3	
ESH (mm/saat)	Inaktif	19.3	18.1	11	23	0.238
	Aktif	22.7	17	19	24	
PSAQOL	Inaktif	4.7	4.9	3	7	<0.001
	Aktif	12.4	5.8	14	11	
HAQ	Inaktif	0.3	0.4	0.1	0.5	<0.001
	Aktif	0.9	0.6	1	0.6	
PASRİ	Inaktif	8.8	6.8	7	11	0.585
	Aktif	9.5	6.8	9	7	

ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik

PsA grubunda BASDAİ (aktif/inaktif) ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki vardı (p=0.014). Aktif gruptaki kadınların oranı (% 81.5), inaktif (% 51.4) grubundakilerden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Tam ters bulgu da erkekler için gözlemlendi (Tablo 19).

Tablo 19. PsA Hasta Grubunda BASDAİ ile Cinsiyetler Arasındaki İlişki

		BASDAİ aksiyel tutulum şiddeti					
		Inaktif			Aktif		
		N	C %	R %	n	C %	R %
Cinsiyet	K	18	51.4	45.0	22	81.5	55.0
	E	17	48.6	77.3	5	18.5	22.7

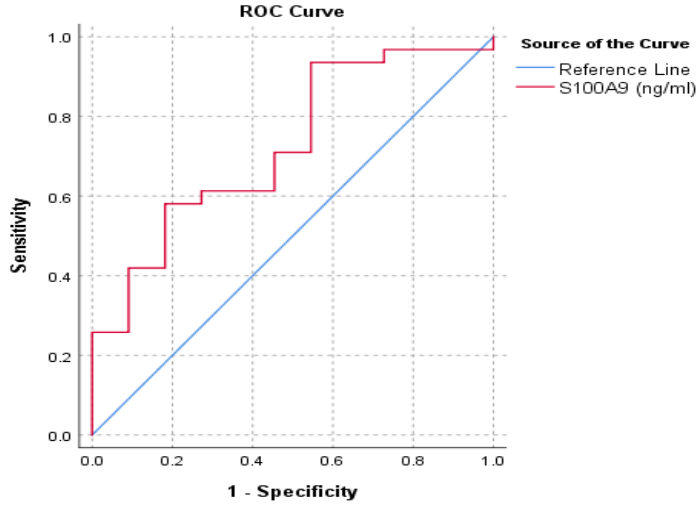
DAPSA (aktif/inaktif) grubunu ayıran S100A8 değeri için anlamlı uygun bir cut off değeri bulunamadı (AUC: 0.62 p=0.133).

DAPSA (aktif/inaktif) grubunu ayıran S100A9 değeri için en uygun cut off değeri 34.77'dir (AUC: 0.72 p=0.007). Orta düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 20'de verildi.

Tablo 20. PsA Grubu Hastalarda DAPSA (aktif/inaktif) ayrımı için cut off değerinin belirlenmesi

DAPSA	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
S100A9	>34.77	0.72	0.083	0.007	0.565	0.851	%58.1	%81.8	3.19	0.51

AUC (Area Under the ROC Curve): ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio



Şekil 11. PsA hasta grubunda DAPSA (aktif/inaktif) için S100A9 ROC eğrisi

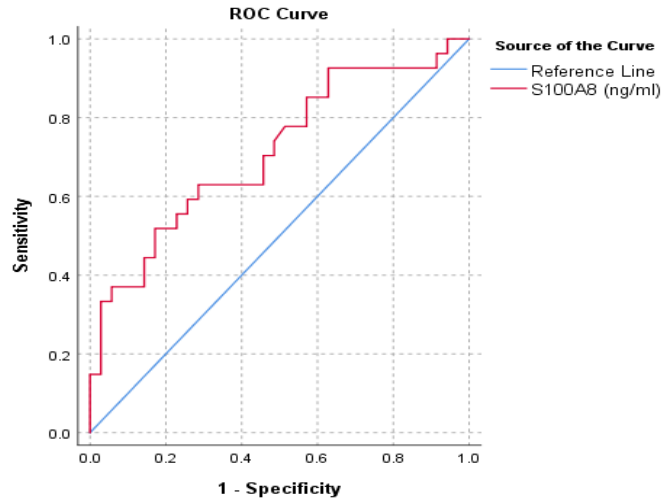
BASDAİ (aktif/inaktif) grubunu ayıran S100A9 değeri için anlamlı uygun bir cut off değeri bulunamadı (AUC: 0.61 p=0.195).

BASDAİ (aktif/inaktif) grubunu ayıran S100A8 değeri için en uygun cut off değeri 36.07'dir (AUC: 0.71 p=0.001). Orta düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktası için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 21'de verildi.

Tablo 21. PsA Hasta Grubunda BASDAİ için Cut off değeri

BASDAİ	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
S100A8	<=36.07	0.71	0.065	0.001	0.584	0.820	%51.9	%82.9	2.59	0.60

AUC (Area Under the ROC Curve): ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio



Şekil 12. PsA hasta grubunda BASDAİ (aktif/inaktif) için S100A8 ROC eğrisi

PsA grubunda S100A9 için DAPSA'ya göre belirlenen cut off değerlerine göre oluşturulan gruplar arasında yaş, ESH, CRP, HAQ, PsAQOL, MASES, PAŞİ, MSHS, PASRİ değerleri açısından anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. PsA Hasta Grubunda DAPSA Cut-off Değerine Göre Parametrelerin İncelenmesi

	S100A9	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	ÇAG	P
Yaş	≤ 34.77	41.5	10.3	42	15	0.172
	> 34.77	46.3	12.3	50	21	
CRP (mg/dL)	≤ 34.77	0.9	1.3	0.7	0.8	0.811
	> 34.77	1.1	1.3	0.5	1.5	
ESH (mm/saat)	≤ 34.77	19.3	15.1	15	24	0.457
	> 34.77	25.7	21.8	19.5	27.5	
PAŞİ	≤ 34.77	7.7	6.7	7	9	0.083
	> 34.77	4.4	4.9	3	4	
PSAQOL	≤ 34.77	8.5	7.9	6	17	0.999
	> 34.77	8.5	6.4	7.5	11.5	
HAQ	≤ 34.77	0.8	0.8	0.7	1	0.879
	> 34.77	0.6	0.5	0.5	1	
PASRİ	≤ 34.77	6.9	4.3	6	7	0.258
	> 34.77	11.3	9.3	9	16	
MSHS	≤ 34.77	28.9	18.6	25.5	27	0.134
	> 34.77	42	31.3	33.5	27.5	
MASES	≤ 34.77	2.5	3.1	0.5	5	0.791
	> 34.77	2.6	3.2	1.5	4.5	

ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik

PsA tanılı hastalarda kullanılan ilaç gruplarına göre S100A8 VE S100A9 düzeyleri açısından anlamlı düzeyde bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. PsA Hasta Grubunda Kullanılan Tedavilerin Serum S100A8 ve S100A9 Düzeylerine Etkisi

Kullandığı tedavi	S100A8 (ng/ml)*				S100A9 (ng/ml)				p
	Ort	SS	Medyan	ÇAG	Ort	SS	Medyan	ÇAG	
Yok	504.5	980.6	43.8	329	32.5	15	33.8	28.8	0.540* [¥]
csDMARD	191.7	351.5	35.6	76.3	23.2	17.5	16	32.7	0.556 [¥]
bDMARD	141.3	274	46.7	44.9	32.4	17.2	33.7	31.5	
csDMARD + bDMARD	503	1379	34.8	31.4	37.4	16	42	23.9	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik

[¥] Kruskal-Wallis

Psöriazis grubunda sadece S100A9 ile VKİ arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki vardı ancak diğer tüm ilişkiler anlamlı değildi (Tablo 24).

Tablo 24. Psöriazis Hasta Grubunda Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri ile Klinik Parametrelerin İlişkisi

		S100A8 (ng/ml)	S100A9 (ng/ml)
VKİ (kg/m ²)	r	-0.029	0.379
	p	0.838	0.039
Psöriazis tanı süresi	r	-0.142	0.099
	p	0.304	0.603
PAŞİ	r	0.031	0.142
	p	0.823	0.454

r: Spearman korelasyon katsayısı

Psöriazis tanılı hastalarda kullanılan ilaç gruplarına göre S100A8 VE S100A9 düzeyleri açısından anlamlı düzeyde bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Psöriazis Hasta Grubunda Kullanılan Tedavilerle Serum S100A8 ve S100A9 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Kullandığı tedavi*	S100A8 (ng/ml)#				S100A9 (ng/ml)&				P
	Ort	SS	Medyan	ÇAG	Ort	SS	Medyan	ÇAG	
Yok	263	649.3	39.8	26	51.6	1.1	52.2	0.1	0.400# ¥ 0.075& ¥
csDMARD	37	13.1	34.1	6.7	45.3	9.1	51.3	15.7	
bDMARD	61.5	60.8	34.3	11.4	49.3	6.9	52.1	0.3	
Konvansiyonel sistemik tedavi + bDMARD	72.3	.	72.3	0	52.2	.	52.2	0	
Topikal	109.8	247.3	34.1	12.4	42.9	9.9	47	14.3	

*csDMARD + bDMARD 1 kişi olduğu için analize dahil edilmedi.

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, ÇAG: Çeyreklerarası Genişlik

¥ Kruskal-Wallis

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda amacımız, kronik inflamatuvar bir hastalık olan PsA'da serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinin ölçülmesi, psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrollere göre düzeylerinin karşılaştırılması; klinik bulgular, laboratuvar parametleri, radyolojik eklem hasarı, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisinin incelenmesiydi. Çalışmamız sonucunda psöriazis grubunda PsA ve kontrol gruplarına göre serum S100A8 düzeyini düşük, serum S100A9 düzeyini ise yüksek tespit ettik. PsA grubu ile kontrol grubu arasında serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık. PsA hasta grubunda serum S100A8 düzeyi ile VAS-hasta, VAS-hekim, hassas eklem sayısı, DAPSA ve BASDAİ gibi hastalık aktivitesi ile ilişkili parametreler arasında negatif, serum S100A9 düzeyi ile hassas/şiş eklem sayısı ve DAPSA arasında pozitif yönde ilişki olduğunu gösterdik.

PsA, psöriazis ile ilişkili eklem ve eklem dışı bulgular ile seyredabilen kronik inflamatuvar kas, iskelet sistemi hastalığıdır (1). PsA takibinde CRP, ESH gibi AFR'nin yanı sıra hastalığın klinik bulgularının tek ve birlikte değerlendirildiği ölçekler kullanılmaktadır (117, 305).

PsA kliniğinin heterojen olması, psöriazis lezyonlarının hastaların bir kısmında PsA klinik bulguları sonrası gelişmesi, PsA'ya benzer klinik gösteren RA, İBH ilişkili SpA, AS gibi hastalıklarda izole psöriazis görülebilmesiyle birlikte kullanılan bDMARD'ların yan etkisi olarak gelişen psöriatik lezyonlar PsA tanısını zorlaştırmaktadır (11, 318, 319). Romatolojik hastalıkların takibinde sıklıkla kullanılan CRP ve ESH gibi AFR'lerin hastaların yaklaşık yarısında klinik aktiviteye rağmen normal aralıklarda seyretmesi ve hastalık aktivitesi ile RA'da olduğu kadar korele olmaması PsA tanı, takip ve prognozunun belirlenmesini zorlaştırmaktadır (117). Erken tanı ve tedavi ile hastalığın bireysel ve toplumsal yükünün azaltılabilir olması PsA'ya spesifik, hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren biyobelirteçlerle ilgili araştırmaları hızlandırmış; ancak yapılan çalışmalara rağmen günümüzde PsA'ya spesifik rutin kullanılabilen biyobelirteç bulunamamıştır (12, 13, 16).

S100 proteinleriyle ilgili çalışmalar proliferasyon, inflamasyon, apoptozis, hücre göçü ve farklılaşması gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenleme işlevi olduğunu göstermiştir (22). Hücre dışında S100 proteinleri hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek, hücre içinde ise hedef proteinler ile etkileşerek intrasellüler sinyal yolları ile çeşitli hücresel süreçlerde rol alırlar (28, 291). Fagosit spesifik S100 proteinleri (S100A8, S100A9, S100A12) hücre dışında DAMP olarak etkinlik göstererek otoinflamatuvar hastalık patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (292). Ayrıca bu protein ailesinin kanserlerde ekspresyonlarının değiştiği ve farklı kanser türlerinde farklı S100 proteinlerinin düzeylerinin değiştiği bilinmektedir (320).

İnflamatuvar hastalıklarda S100A8 ve S100A9 pro-inflamatuvar sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin üretimini stimüle ederek hücre adezyon ve göçünü, miyeloid hücre farklılaşmasını arttırarak rol almaktadır (28, 293). Ayrıca S100A8 ve S100A9'un TLR4 üzerinden otoreaktif CD8(+) T hücre stimülasyonu ile IL-17 ekspresyonunu artırarak sistemik otoimmün hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (297).

S100 proteinlerinin yıllar içinde fonksiyonlarının aydınlatılmasıyla otoinflamatuvar, enfeksiyöz hastalıklar ve malignitelerin tespitinde, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ve tedavisinde teröpatik hedef olarak kullanılması ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve araştırmalar halen devam etmektedir (22).

Simon ve ark.'nın (321) psöriazis ve PsA'da yüksek rezolüsyonlu BT ile eroziv kemik hasarını incelediği çalışmada 42 psöriazis, 52 PsA hastası dahil edilmiş; 2. ve 3. MKF eklemlerde görüntüleme verileri kaydedilmiştir. Bu çalışmada erozyon volümü ile serum S100A8 düzeyi arasında PsA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken psöriazis hastalarında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serum S100A9 düzeyi ile erozyon volümü arasında PsA ve psöriazis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. S100A8'in PsA'da hastalık şiddetinin ve özellikle yapısal kemik hasarının belirlenmesinde bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür.

Farag ve ark. (322) 50 PV hastası ve 26 kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada, PV hastalarında serum S100A8 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuştur. Aynı zamanda PV hastalarında psöriazis şiddetinin değerlendirildiği PAŞİ skoru ile S100A8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır.

Mellor ve ark.'nın (323) S100A9'un psöriazis ve PsA'da rolünü değerlendirmek amacıyla S100A9 gen delesyonlu (TKO) fareler ile delesyon olmayan farelerde (DKO) c-JUN ve JUNB delesyonu ile psöriazis benzeri deri lezyonu indüksiyonu sonrası cilt tutulum şiddeti ve PsA insidansını karşılaştırmışlardır. TKO fare grubunda DKO grubuna göre daha şiddetli cilt tutulumu izlenmiş ve keratinosit kaynaklı S100A9'un ciddi cilt tutulumunu baskıladığını öne sürmüşlerdir. TKO fare grubunda PsA insidansı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada serum ve sinoviyal sıvıda S100A8 ve S100A9 homodimer, S100A8/A9 heterodimer düzeyleri 24 PsA, 24 psöriazis ve 24 sağlıklı kontrol arasında karşılaştırılmış, psöriazis ve PsA hastalarında PAŞİ ve DAPSA skorları ile ilişkisi incelenmiştir. PsA hastalarının sinoviyal sıvı S100A9 düzeyi seruma göre yüksek izlenmiş bu durumun eklemlerde S100A9 eksprese eden nötrofil akkümüülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. PsA ve psöriazis hastalarında serum S100A9 homodimer ve S100A8/A9 düzeyleriyle DAPSA ve PAŞİ skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. PsA grubu S100A9 ve S100A8/A9 düzeyleri psöriazis hasta grubu ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Psöriazis hastalarında da S100A9 ve S100A8/A9 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken gruplar arasında S100A8 düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında keratinosit kaynaklı S100A9'un psöriatik cilt ve eklem hastalığında önemli bir aracı olduğu, S100A9 ve S100A8/A9'un PsA gelişecek psöriazis hastalarının tanımlanmasında bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Aochi ve ark. (324) 24 püstüller psöriazis, 16 PsA, 30 PV, 14 atopik dermatit ve 21 sağlıklı kontrolde serum, deri biyopsi örneklerinde S100A8/A9 heterodimer düzeyi ve periferik kanda mononükleer hücre ve nötrofillerde S100A8 ve S100A9 mRNA ekspresyonunu incelemişlerdir. S100A8/A9 heterodimer serum düzeyleri

püstüller psöriazis, PV ve PsA hastalarında atopik dermatit hasta grubu ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Püstüller psöriazis ve PsA hastalarında serum S100A8/A9 heterodimer düzeyi PV hastalarına göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Aynı çalışmada 16 PsA ve 11 PV'li hasta grubunda serum S100A8/A9 düzeyleri etkilenen VYA ve artiküler semptomlar açısından değerlendirilmiştir. VYA'nın % 10'un üzerinde ve altında serum S100A8/A9 heterodimer düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, PsA hastalarında 10 ve üzeri eklem etkilenen poliartriküler tutulum ile 10'dan az eklem etkilenen oligoartriküler tutulum arasında serum S100A8/A9 heterodimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Oligoartriküler PsA hastaları ile PV hastaları arasında ise S100A8/A9 serum düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nötrofillerde S100A8 ve S100A9 mRNA düzeyleri püstüller psöriazis, PV ve PsA'da sağlıklı ve atopik dermatit hasta kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek izlenirken kendi aralarında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Monositlerde ise S100A8 ve S100A9 mRNA düzeyleri PsA grubunda PV ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek izlenmiş, S100A8/A9 heterodimer düzeyinin psöriazisin tüm tiplerinde arttığı ancak PsA'da aktive monosit/makrofaj sistemiyle ilişkili olarak daha fazla yükseldiği sonucuna varılmıştır.

Hansson ve ark. (325) 65 PsA, 31 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmada serum S100A8/A9 heterodimer, CRP ve plazma sitokinlerin düzeylerini (IL-12, IL-15, IL-17A, IL-22, IL-23, IL-33, CCL20, IL-16, IL-18, CXCL10 ve CXCL12) hasta ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırmış; PsA hasta grubunda cilt tutulum şiddeti ve hastalık aktivitesi ile ilişkilerini incelemiştir. S100A8/A9 heterodimer ve CRP düzeyi hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. PsA grubunda poliartriküler tutulumda S100A8/A9, CRP ve ESH düzeyi mono/oligoartiküler tutulum grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. PsA hasta grubunda cilt tutulum şiddeti ve etkilenen yüzey alanı ile S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. S100A8/A9'un hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Jarlborg ve ark. tarafından (326) 969 RA, 451 axSpA, 237 PsA hastası ve 72 sağlıklı kontrolün serum S100A8/A9 düzeyleri değerlendirilmiştir. RA hastalarında şiş eklem sayısı, DAS ve HAQ skorları, konvansiyonel radyografi ve doppler USG; axSpA hastalarında BASDAI ve ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS); PsA hastalarında DAPSA ve şiş eklem sayıları değerlendirilmiştir. Tüm hasta gruplarında S100A8/A9 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. RA grubunda serum S100A8/A9 düzeyleri ile DAS ve HAQ skoru, şiş eklem sayısı, doppler US skorları ve radyolojik kemik hasarı; axSpA'da ASDAS ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. PsA'da ise şiş eklem sayısı ve DAPSA ile serum S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. S100A8/A9 düzeylerinin RA ve axSpA'da serum hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ancak PsA'da hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Roszkowski ve ark. (327) erken RA (1 yıl veya daha kısa süreli hastalık süresi), geç RA (1 yıldan uzun süreli hastalık süresi) hastalarının serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde S100 proteinlerinin (S100A8, S100A11, S100A12) düzeylerini sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırmıştır. RA grubunda hastalık aktivite ölçekleri ve CRP değeri ile ilişkisini incelemişlerdir. Erken RA grubu ve tüm RA hastalarında serum S100A8 düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek; DAS28-CRP, DAS28-ESH ve CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yüksek hastalık aktivitesinin saptanması için (DAS28 5.1 üzeri için) S100A8 ve CRP ROC eğrisi analizinde S100A8'in (AUC = 0.78, p = 0.006) RA'nın erken ve geç tiplerinde CRP'ye (AUC = 0.63, p = 0.215) göre yüksek hastalık aktivitesine daha spesifik olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları S100A8 ve S100A12 proteinlerinin devam eden inflamasyon sırasında güçlü bir şekilde yükseldiğini ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde CRP'den daha iyi bir biyomarker olabileceğini bildirmiştir.

Al-Bassam ve ark. (328) çalışmasında JİA hastalarında serum S100A8, S100A9, ferritin ve TLR4 düzeylerini değerlendirmiştir. 59 JİA ve 58 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada JİA hasta grubu juvenil artrit hastalık aktivite skoru-27 (JADAS27)'ye göre düşük, orta, yüksek hastalık aktivite alt gruplarına

bölünmüştür. S100A9 hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış, S100A8 ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sağlıklı kontrollere göre hastalarda yüksek izlenmiştir. Düşük JADAS27 ve persistan oligoartiküler grupta S100A8, S100A9 düzeyleri orta-yüksek JADAS27 ve diğer klinik tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptanmıştır. Hastalık sonuçlarının belirlenmesinde S100A8 ve S100A9'un önemli bir biyomarker olabileceğini vurgulamışlardır.

Xu ve ark. (329) 57 diffüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSc), 41 lokalize kutanöz sistemik skleroz (lcSSc) ve 54 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, serum S100A8 ve S100A9 düzeylerini gruplar arasındaki fark ve dcSSc hasta grubunda pulmoner fibrozis, böbrek etkilenimi, artrit/artralji, miyozit/miyalji klinik bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Serum S100A8 ve S100A9 düzeyleri dcSSc hastalarında lcSSc hasta grubu ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. DcSSc hasta grubunda pulmoner fibrozis ve böbrek etkilenimi olan hastalarda etkilenim olmayanlara göre S100A8 ve S100A9 düzeyi anlamlı olarak artmıştır. S100A8 artrit/artralji, S100A9 miyozit/miyalji yakınması olan dcSSc hastalarında yakınması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir. Sistemik skleroz gelişiminde S100A8 ve S100A9'un önemli rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Won ve ark. (330) tarafından 249 SLE hastasının serum, idrar ve tükürük örneklerinde S100A8 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; SLE hasta grubunda SLE hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) ve laboratuvar parametreleriyle S100A8 düzeylerinin ilişkisi incelenmiştir. SLE hasta grubu vücut sıvılarında S100A8 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken S100A8 düzeyleri SLEDAI ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. SLE klinik manifestasyonları ile farklı vücut sıvılarındaki S100A8 düzeyleri karşılaştırıldığında serum S100A8 ile artrit arasında anlamlı ilişki saptanmamış, ancak idrar S100A8 düzeyi ile artrit arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. SLE hastalarında ESH ile S100A8 arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. S100A8'in SLE için bir biyomarker olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz PsA, psöriazis ve kontrol grupları arasında medeni hal, meslek, sigara kullanımı, kilo, boy, VKİ açısından anlamlı farklılık yoktu. Gruplar eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise PsA grubunda ilköğretim mezunu hasta oranı psöriazis grubundan istatistiksel anlamlılıkta yüksekti. Aynı zamanda kontrol grubundaki üniversite mezunu oranı psöriazis ve PsA gruplarına göre istatistiksel anlamlılıkta yüksekti.

Çalışmamızda psöriazis grubunda serum S100A8 düzeyini literatürde bildirilen çalışmalardan (322, 323, 327-330) farklı olarak kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta daha düşük saptadık. Mellor ve ark.'ın (323) yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde PsA ve kontrol grupları arasında serum S100A8 düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık. Ancak Mellor ve ark.'ın çalışmasından farklı olarak serum S100A8 düzeyleri psöriazis grubunda PsA grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. S100A8, S100A9 homodimer ve S100A8/A9 heterodimerinin fonksiyonel etkileri üzerine yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. S100A9'un TLR4 ve RAGE reseptörlerine S100A8 ve S100A8/A9'dan daha yüksek afinite gösterdiğini ve S100A9'un S100A8/A9 heterodimerinin ana aktif komponenti olduğunu destekleyen çalışmaların (331, 332) yanı sıra S100A8'in ana aktif komponent olduğunu destekleyen çalışmalar da (333) mevcuttur. Literatürde S100A8 oksidasyona S100A9'a göre daha duyarlıdır (334). S100A8'in oksidasyona duyarlılığının saptanması hafif oksidatif koşullar altında, S100A8/A9 oksidasyonunun S100A9'u heterokompleksten serbest bırakarak TLR4 ve RAGE bağlanmasına ve aktivasyonuna yol açabileceği fikri öne sürülmüş; oksidasyonun S100A8/A9 üzerine etkisinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (335). S100A8 ve S100A9 ile ilgili çalışma sonuçlarının farklılığının S100A8 ve S100A9 formlarının hücre spesifik etkilerinden veya spesifik katyonlar ve pH gibi farklı çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (336). Çalışmamızın sonuçları S100A8'in PsA'da minör rolünün olabileceğini düşündürmekte. Aynı zamanda farklı inflamatuvar hastalıklar ve farklı vücut sıvılarında S100A8 düzeyinin değişmesi, PV'de yapılan çalışma sonuçlarının farklılık göstermesi ve çalışmamızda da psöriazis grubunda S100A8 düzeyinin diğer çalışmalardan farklı olarak düşük saptanmasında serum S100A8 düzeyini etkileyen örneklerin saklanma koşulları,

bekleme süresi ve çalışmamızda değerlendirmedığımız farklı faktörlerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Mellor ve ark'ın (323) çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda psöriazis grubunda serum S100A9 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksekti. Ancak PsA ve kontrol grupları arasında serum S100A9 düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu. Aynı zamanda serum S100A9 düzeyleri psöriazis grubunda PsA grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksekti. Özellikle son 20 yılda bDMARD'ların diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi csDMARD yanıtız PsA hastalarında kullanımı artmıştır. bDMARD'ların hastalık aktivitesi ve semptomlarını, radyolojik progresyonu azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (337). Çalışmamıza dahil olan PsA hastalarının ortalama DAPSA skoru 15.5 ± 14.5 ve hastaların % 54.8'i remisyon ve düşük hastalık aktivitesine sahipti. PsA hastalarının % 61.3'ü sistemik tedavi almaktaydı. Bu farklılığın çalışmaya dahil edilen PsA grubu hastaların yarısından fazlasının sistemik tedavi alıyor olması ve yine yarısından fazlasının remisyon veya düşük hastalık aktivitesine sahip olmasından kaynaklanabilir.

PsA hastalarında hassas ve şiş eklem sayısı ile serum S100A9 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılıkta pozitif yönde korelasyon vardı. PsA ve farklı inflamatuvar hastalıklarda S100A9 düzeyi ile hastalık klinik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda (323, 328, 329) benzer şekilde S100A9 düzeylerinin şiş ve hassas eklem sayısı ile pozitif yönde korele olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları serum PsA'da S100A9'un hastalık aktivitesi ve eklem tutulumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda diğer inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalardan farklı olarak serum S100A8 düzeyi ile klinik bulgulardan hassas eklem sayısı, VAS-hasta ve VAS-hekim değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon vardı. Literatürde S100A8 ile farklı inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarda S100A8 düzeyinin farklı inflamatuvar hastalıklar ve vücut sıvılarında farklılık gösterdiği; farklı vücut sıvılarındaki düzeyinin klinik bulgular ile ilişkisinin değiştiği bildirilmiştir (328-330). Literatürde bildirilen sonuçlar göz önüne alındığında serum

S100A8'in PsA'da hastalık aktivitesi ile negatif korelasyon gösteren bir belirteç olabileceği, daha çok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklerinin olması, farklı vücut sıvılarında düzeyinin değişmesi ve düzeyi üzerine değerlendirmemize dahil etmediğimiz farklı faktörlerin etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

PsA hastalarının klinik izleminde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve takibinde sıklıkla CRP ve ESH kullanılmaktadır. Ancak CRP ve ESH'nin hastalık aktivitesi ile iyi korele olmadığı bilinmektedir (117). Bu nedenle çalışmamızda PsA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmede kompozit ölçek olan DAPSA ve BASDAİ skorlamalarını kullandık (304, 305). PsA klinik bulgularından entezit yükünü değerlendirilmesinde MASES skorlamasını kullandık (313). Aynı zamanda PsA hasta grubunda yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla PsAQoL ve HAQ skorlamalarını değerlendirdik (309, 311). Median CRP değeri PsA hasta grubunda psöriazis hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılıkta yüksekken gruplar arasında ESH değerleri açısından farklılık yoktu.

Literatürde serum S100A8/A9 heterodimer düzeyi ile RA'da DAS skoru, AS'de ASDAS ve BASDAİ skoru, PsA'da DAPSA skoru arasında korelasyon bildirilmiştir (326, 338-340). Bunun yanında AS ve PsA'da serum S100A8/A9'un hastalık aktivite skorlarıyla korele olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (326, 341). Serum S100A9 homodimer düzeyi ile PsA'da hastalık aktivitesinin değerlendirildiği Mellor ve ark.'ın (323) çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda PsA grubunda serum S100A9 düzeyi ile DAPSA skoru arasında istatistiksel anlamlılıkta pozitif korelasyon vardı. Ancak DAPSA remisyon, düşük, orta ve yüksek hastalık aktivitesi alt gruplarında S100A9 düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu. DAPSA 4 skorunu sınır kabul ederek aktif/inaktif hasta gruplarında yaptığımız lojistik regresyon analizindeyse serum S100A9, CRP ve ESH değerlerinin DAPSA aktif/inaktif arasında istatistiksel anlamlılıkta ilişki olduğunu ve DAPSA'ya göre aktif olma odds oranını sırasıyla 1.049, 4.578 ve 1.068 arttırdığını saptadık. Serum S100A9 düzeyi ile CRP, ESH değeri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Serum S100A9 düzeyi ile CRP, ESH değeri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Literatürde AS'de IL-17i tedavisi ile serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinde düşüş bildirilmiştir (342). PsA ve diğer romatolojik hastalıklarda MTX ve bDMARD'larla

tedavi sonrası serum S100A8/A9 düzeyinde de düşüş bildiren çalışmalar mevcuttur (343-345). PsA ve kontrol grupları arasında serum S100A9 düzeyinde anlamlı farklılık olmaması ancak DAPSA skoru ile serum S100A9'un pozitif korelasyon göstermesinin PsA grubunda hastalarımızın yarısından fazlasının remisyon ve düşük hastalık aktivitesine sahip olması ve sistemik tedavi almasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Regresyon analiz sonuçlarımız ise PsA takibinde serum S100A9'un CRP ve ESH'a üstün olmayabileceğini düşündürmektedir.

AS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada serum S100A8/A9 düzeyi ile BASDAİ ve AS hayat kalite ölçęęi skoru arasında korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır (341). Çalışmamızda S100A9 düzeyi ile BASDAİ, PsAQoL ve HAQ skorları arasında anlamlı ilişki saptamadık. PsA hastalarının % 56.5'i BASDAİ skoruna göre değerlendirildiğinde inaktifti. HAQ skoruna göreyse hastaların % 69.4'ü hafif etkilenime sahipti. Hastaların % 61.3'nün aktif olarak bDMARD ve csDMARD tedavisi almaları ve yarısının BASDAİ'ye göre inaktif olması ve yaşam kalitesi etkileniminin hafif olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde şu an için serum S100A9 homodimer düzeyinin SpA'da hastalık aktivitesi ve yaşam kalite indeksleri ile ilişkisini inceleyen çalışma yer almamaktadır. Elwan ve ark. (346) PsA'da serum S100A8/A9 düzeyi ile MASES skoru, entezit ve subklinik entezit varlığı arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda literatürde bildirilenden farklı olarak PsA grubunda entezit yükünü değerlendirdiğimiz MASES skoru ile S100A9 düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptamadık. Sonuçlarımız S100A9'un entezit yükünün değerlendirilmesinde uygun olmayabileceğini düşündürmekle birlikte PsA hasta grubumuzda sistemik tedavi alan hasta oranlarının yüksekliği ve buna bağlı olarak entezit yükünün düşük olmasının da bu sonuçta etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

S100A8 düzeyinin romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda hastalık aktivitesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (327, 330). Çalışmamızda literatürden farklı olarak PsA grubunda serum S100A8 düzeyi ile DAPSA ve BASDAİ skorları arasında istatistiksel olarak

anlamli negatif korelasyon saptadik. S100A8 düzeyi ile CRP, ESH ve MASES skorlari arasındaysa anlamlı ilişki yoktu.

Serum S100A8/A9 düzeyinin radyolojik progresyon ile ilişkisini inceleyen çalışma sonuçlarında farklılıklar mevcuttur. Aksiyal SpA ve RA'da serum S100A8/A9 düzeyinin radyolojik progresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (300, 347). AS hastalarının dahil edildiği ve S100A8/A9 ile yapılan bir çalışmada ise S100A8/A9 düzeyinin BASRI skoru ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (341). Literatürde bildirilen başka bir çalışmada ise AS ve nonradyolojik SpA'da S100A8/A9 düzeyi ile SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skoru arasında ilişki saptanırken, mSASSS (Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score) ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (340). Çalışmamızda PsA hasta grubunda MSHS ve PASRI radyolojik skorlari ile serum S100A8 düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu. Simon ve ark.'nın çalışmasından (321) farklı olarak S100A8 düzeyleri ile radyolojik bulgular arasında ilişki saptanmamasının kullanılan skorlamalarda erozyonlarla birlikte skleroz ve eklem aralığında daralmanın değerlendirilmesi ve birlikte skorlanmasının rolü olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda PsA grubunda MSHS ve PASRI skorlari ile serum S100A9 düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptamadık. Çalışmamızın sonuçlari serum S100A9'un PsA'da radyolojik hasarın değerlendirilmesinde uygun bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak kemik yapım ve yıkım süreçlerinin birlikte seyrettiği PsA'da skorlamalarda farklı bulguların birlikte değerlendirilmesi S100A9 ile radyolojik bulguların ilişkisini gizlemiş olabilir.

Literatürde PV'de serum S100A8 düzeyini inceleyen çalışmaların sonuçlarında farklılıklar mevcuttu. S100A8 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre değişmediğini ve PAŞI skoru ile korele olmadığını gösteren çalışma (323) yanında serum S100A8 düzeyinin arttığını ve PAŞI skoru ile pozitif korele olduğunu gösteren çalışma da (322) mevcuttu. PsA'da ise yapılan çalışmada PAŞI skoru ile serum S100A8 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (323). Çalışmamızda da literatüre (323) benzer şekilde PsA ve psöriazis hasta gruplarında cilt tutulum şiddetini değerlendirdiğimiz PAŞI skorlari ile serum S100A8 düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak Mellor ve ark.'ın çalışmasından (323) farklı olarak çalışmamızda

psöriazis ve PsA grubunda serum S100A9 düzeyi ile PAŞİ skoru arasında da anlamlı ilişki yoktu. Bu durum PsA ve psöriazis grubunda sistemik tedavi oranlarının yüksek ve hastaların büyük kısmının PAŞİ'ye göre cilt tutulum şiddetinin hafif olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda psöriazis grubunda VKİ ile S100A9 düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı. PsA grubunda ise VKİ ile S100A9 düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu. Mortensen ve ark. serum S100A8/A9 düzeyini obez ve obez olmayan hastalarda karşılaştırdığı çalışmalarında S100A8/A9'un obez hastalarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlılıkta yükseldiği sonucuna varmışlardır (348). Bulgularımız S100A9'un VKİ ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir. Psöriazis grubunda S100A9 ile VKİ arasında anlamlı korelasyon saptarken PsA grubunda farklılık saptanmamasının PsA grubunda sistemik tedavi alan hasta oranlarının psöriazis grubuna göre yüksek olması ve ilaçların inflamasyonu baskılayıcı etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

PsA ve psöriazis gruplarında tedavi almayanlar ve tedavi grupları arasında serum S100A8 ve S100A9 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Sonuçlarımız kullanılan tedavi ajanlarının S100A8 ve S100A9 düzeylerini etkilemediğini düşündürmektedir.

Sonuçlarımız bize S100A9'un psöriazis patogeneğinde yer alabileceğini düşündürmektedir. S100A9'un PsA'da şiş eklem, hassas eklem sayısı ve DAPSA skorlarıyla pozitif korele olması PsA hastalık aktivitesi takibinde yeni bir molekül olarak S100A9'un kullanılabilmesini düşündürmektedir. Ancak daha kapsamlı ve geniş hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. S100A8'in stabilizasyonunun S100A9'a göre düşük olması, PV ile çalışma sonuçlarının farklılık göstermesi ve çalışmamızın literatürde bildirilenlerden farklı olması S100A8 düzeyi üzerine etkili olabilecek farklı faktörlerin varlığını, PsA tanı ve takibinde kullanımı açısından uygun olamayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen PsA hastalarında sistemik tedavi alanların oranlarının yüksek olması ve büyük kısmının

hafif hastalık aktivitesine sahip olması ve benzer şekilde psöriazis grubunda PAŞİ skorlarının düşük olması ve hastaların hafif etkilenmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Bu nedenlerle S100A8 ve S100A9 düzeylerinin tedavi öncesi aktif PsA hastaları ve psöriazis hastaları ile sağlıklı kontrollerde karşılaştırılması; tedavi sonrası düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca birden fazla radyolojik bulgunun değerlendirildiği radyolojik skorlamaların yerine tek bir radyolojik bulgu ile S100A8 ve S100A9 düzeylerinin karşılaştırmasının yapılması daha etkin sonuçlara ulaşmamızı sağlayacağı kanaatindeyiz. PsA hastalarında yeni potansiyel bir biyobelirteç saptanması amacıyla başladığımız bu çalışmada anlamlı sonuçlar bulmakla birlikte bu biyobelirteçlerin rutin tanı ve takipte kullanımı açısından geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

PsA hastaları ile kontrol grubu arasında serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu. Psöriazis hastalarında ise PsA ve kontrol gruplarına göre S100A8 düzeyi anlamlı düşük, S100A9 ise yüksek bulundu.

PsA grubunda serum S100A9 düzeyi hastalık klinik bulgular ve aktivite göstergelerinden şiş/hassas eklem sayısı, DAPSA skorları arasında pozitif korelasyon saptandı. PsA grubunda CRP değeri psöriazis ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek saptanırken ESH düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Serum S100A9 düzeyi ile CRP, ESH değerleri, BASDAİ, MASES, VAS-ağrı skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı zamanda MSHS ve PASRİ radyolojik skorlarmaları ile S100A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

PsA grubunda serum S100A8 düzeyi ile klinik bulgular ve aktivite göstergelerinden hassas eklem sayısı, DAPSA, BASDAİ, VAS-ağrı skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Serum S100A8 düzeyi ile şiş eklem sayısı, MASES skoru, CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. PASRİ ve MSHS radyolojik skorlarıyla da anlamlı ilişki yoktu.

PsA ve psöriazis grubunda PAŞİ skoru ile serum S100A8 ve S100A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta gruplarında tedavi alt grupları arasında serum S100A8 ve S100A9 düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu.

Psöriazis grubunda serum S100A9 düzeyi ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptandı. PsA grubundaysa VKİ ile S100A9 düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu.

PsA ve psöriazis gruplarının birlikte alındığı ve DAPSA, PAŞİ skorları dışında hastalığın farklı klinik bulguları, tedavi alt grupları, radyolojik hasarın ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

PsA ve psöriazis hasta gruplarında sistemik tedavi oranlarının yüksek olması ve hastaların büyük kısmının remisyon, düşük hastalık aktivitesine ve hafif şiddette cilt lezyonlarına sahip olması, farklı radyolojik bulguların birlikte skorlandığı ölçeklerin kullanımı çalışmamızın limitasyonlarından dır.

Bu nedenlerle serum S100A9'un hastalık aktivitesinin ve patogenezdeki rolünün değerlendirilmesi için büyük hasta gruplarıyla, tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivitesinin değerlendirilebileceği, kombine radyolojik skorlamalar yerine spesifik radyolojik bulgular ile ilişkisinin incelenebileceği uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4(1):31-58.
2. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2021;35(2):101692.
3. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacological Research*. 2019;148:104394.
4. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):50-5.
5. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;97(6):816-36.
6. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations—the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology*. 2009;48(11):1424-8.
7. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
8. Nas K. Psoriatic Artritte Güncel Literatürler Işığında Hangi Moleküler Değişiklikler Gözlenmektedir? In: Nas K, Uzun, Emre, editor. *A'dan Z'ye Psoriatic Artrit El Kitabı*. 1. ed. Sakarya Üniversitesi Yayınları: Sakarya Üniversitesi Yayınları; 2022. p. 37-45.
9. Hile G, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. Recent genetic advances in innate immunity of psoriatic arthritis. *Clinical Immunology*. 2020;214:108405.
10. Kisacik B BC, Koca SS. Kisacik B, Bes C, Koca SS. *Klinik Romatoloji*. 1st ed. (Kisacik B, Bes C, Koca SS, eds.). *Türkiye Klinikleri*; 2021. *Türkiye Klinikleri*. 2021;1st ed. (Kisacik B, Bes C, Koca SS, eds.). *Türkiye Klinikleri*; 2021.
11. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology*. 2017;56(12):2109-13.

12. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1045-50.
13. Boyd T, Eastman P, Huynh D, Qureshi F, Sasso E, Bolce R, et al. Correlation of serum protein biomarkers with disease activity in psoriatic arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16(3):335-41.
14. Yilmaz E, Tamer E, Artüz RF, Çakmak SK, Köktürk F. Evaluation of serum uric acid levels in psoriasis vulgaris. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(2):531-4.
15. Barbarroja N, Arias-de la, Rosa I, Lopez-Medina C, et al. Cardiovascular risk factors in psoriatic disease: psoriasis versus psoriatic arthritis *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19880742.
16. Dalbeth N, Pool B, Smith T, Callon KE, Lobo M, Taylor WJ, et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(4):1-9.
17. Esawy MM, Makram WK, Albalat W, Shabana MA. Plasma gelsolin levels in patients with psoriatic arthritis: a possible novel marker. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(6):1881-8.
18. Sağ MS, Sağ S, Tekeoğlu İ, Solak B, Kamanlı A, Nas K, et al. Comparison of 25-hidroksi Vitamin D serum concentrations in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018;31(1):37-43.
19. Nelson MR, Chazin WJ. Structures of EF-hand Ca²⁺-binding proteins: Diversity in the organization, packing and response to Ca²⁺ Binding. *Biometals*. 1998;11(4):297-318.
20. Singh P, Ali SA. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: An update. *Cells*. 2022;11(15):2274.
21. Dümür Ş, Kucur M. S100 Protein Family in Rheumatological Diseases. 2022.
22. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2020;1867(6):118677.
23. Zreiqat H, Howlett C, Gronthos S, Hume D, Geczy C. S100A8/S100A9 and their association with cartilage and bone. *Journal of molecular histology*. 2007;38(5):381-91.
24. Grimbaldston MA, Geczy CL, Tedla N, Finlay-Jones JJ, Hart PH. S100A8 induction in keratinocytes by ultraviolet A irradiation is dependent on reactive oxygen intermediates. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(5):1168-74.

25. Kerkhoff C, Voss A, Scholzen TE, Averill MM, Zänker KS, Bornfeldt KE. Novel insights into the role of S 100 A 8/A 9 in skin biology. *Experimental dermatology*. 2012;21(11):822-6.
26. Yen T, Harrison CA, Devery JM, Leong S, Iismaa SE, Yoshimura T, et al. Induction of the S100 chemotactic protein, CP-10, in murine microvascular endothelial cells by proinflammatory stimuli. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(12):4812-21.
27. Rahimi F, Hsu K, Endoh Y, Geczy CL. FGF-2, IL-1 β and TGF- β regulate fibroblast expression of S100A8. *The FEBS journal*. 2005;272(11):2811-27.
28. Donato R, R cannon B, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, J Weber D, et al. Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*. 2013;13(1):24-57.
29. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflammation Research*. 2018;67(10):801-12.
30. Benedek TG. Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19(4):193-8.
31. O'Neill T, Silman AJ. Historical background and epidemiology. *Baillière's clinical rheumatology*. 1994;8(2):245-61.
32. Bourdillon C. Psoriasis et arthropathies, MD Thesis. Paris: A Davy. 1888.
33. JMH DM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
34. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 2008:170-92.
35. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3):304-10.
36. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee KA, Alhusayen R, et al. Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: a population-based study. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(8):1084-91.
37. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):60-4.
38. Çakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology international*. 2012;32(4):895-908.

39. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):251-65. e19.
40. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G, editors. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2018: Elsevier.
41. Tarannum S, Leung Y-Y, Johnson SR, Widdifield J, Strand V, Rochon P, et al. Sex-and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(9):513-26.
42. Karmacharya P, Crowson CS, Bekele D, Achenbach SJ, Davis III JM, Ogdie A, et al. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis Over Five Decades: A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(10):1878-85.
43. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1591-7.
44. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):1-17.
45. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1134-44.
46. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(4):915-23.
47. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(2):233-9.
48. Rouzaud M, Sevrain M, Villani A, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28:17-26.
49. Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):91-8.
50. Gladman D, Rosen CF, Chandran V. *Psoriatic arthritis*. 2014.
51. Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(11):645-56.

52. Trembath RC, Lee Clough R, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, 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. *Human molecular genetics*. 1997;6(5):813-20.
53. Partsch G, Steiner G, Leeb B, Dunky A, Bröll H, Smolen J. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(3):518-23.
54. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nature genetics*. 2010;42(11):996-9.
55. Muto M, Date Y, Ichimiya M, Moriwaki Y, Mori K, Kamikawaji N, et al. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A* 0207. *Tissue Antigens*. 1996;48(6):645-50.
56. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(10):2055-9.
57. Njobvu P, McGILL P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1699-702.
58. Arnett FC, Reveille JD, Duvic M. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1991;17(1):59-78.
59. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(2):295-311.
60. Lories R, Matthys P, De Vlam K, Derese I, Luyten F. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoprosperiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(5):595-8.
61. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2014;33(5):601-8.
62. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):521-5.
63. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):922-5.

64. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1273-7.
65. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng B-J, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Archives of Dermatology*. 2010;146(7):721-6.
66. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(3):153-66.
67. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and psoriatic arthritis: a narrative review. *Rheumatology and therapy*. 2020;7(3):447-56.
68. Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):804-8.
69. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis care & research*. 2011;63(8):1091-7.
70. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):219-24.
71. Nguyen U-SD, Zhang Y, Lu N, Louie-Gao Q, Niu J, Ogdie A, et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):119-23.
72. Carvalho AL, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of psoriatic arthritis—the complex interplay between genetic predisposition, epigenetics factors, and the microbiome. *Frontiers in molecular biosciences*. 2021;8:662047.
73. Sivamani RK, Correa G, Ono Y, Bowen MP, Raychaudhuri SP, Maverakis E. Biological therapy of psoriasis. *Indian journal of dermatology*. 2010;55(2):161.
74. Wang X. *Computational Analysis of Shared Etiological Factors of Multiple Complex Diseases: Mining Text and Medical Records*. The University of Chicago; 2017.
75. Dai H, Adamopoulos IE. Psoriatic arthritis under the influence of IFN γ . *Clinical Immunology*. 2020;218:108513.
76. Silvagni E, Missiroli S, Perrone M, Patergnani S, Boncompagni C, Bortoluzzi A, et al. From Bed to Bench and Back: TNF- α , IL-23/IL-17A, and JAK-Dependent Inflammation in the Pathogenesis of Psoriatic Synovitis. *Front Pharmacol*. 2021;12:672515. Epub 20210615. doi: 10.3389/fphar.2021.672515. PubMed PMID: 34211394; PubMed Central PMCID: PMC8241099.

77. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(5):1117-24.
78. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+ CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1272-81.
79. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126(6):1121-33.
80. Georgescu S-R, Tampa M, Caruntu C, Sarbu M-I, Mitran C-I, Mitran M-I, et al. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(3):739.
81. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Juskiewicz-Borowiec M, Gerkowicz A, Chodorowska G. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Disease markers*. 2013;35(6):625-31.
82. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Human genetics*. 2007;122(2):201-6.
83. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup. *Nature immunology*. 2010;11(1):36-40.
84. Paine A, Ritchlin C. Altered bone remodeling in psoriatic disease: new insights and future directions. *Calcified tissue international*. 2018;102(5):559-74.
85. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkmans BA, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1551-7.
86. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke W-H, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(10):1616-26.
87. Moll J, Wright V, editors. *Psoriatic arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1973: Elsevier.
88. Nas K, Uzun, Emre. A'dan Z'ye Psoriatik Artrit El Kitabı. Nas K, Uzun, Emre, editor. *Sakarya Üniversitesi Yayınları: Sakarya Üniversitesi Yayınları*; 2022. 25-33 p.

89. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2021;35(2):101670.
90. Dönmez S, Pamuk ÖN, Akker M, Ak R. Clinical features and types of articular involvement in patients with psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(6):1091-6.
91. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, Doğru A, Kimyon G, Tarhan EF, et al. The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology*. 2016:kew375.
92. Gladman D, Rosen C, Chandran V. *Psoriatic Arthritis* ORL Oxford Rheumatology Library. Oxford University Press; 2014.
93. Felquer MA, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):S26-S30.
94. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):957-70.
95. Laure G. Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC SA, JS,, Weinblat ME WME, editors. *Rheumatology*. Vol. Two. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2022. p. 1092-100.
96. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;44(2):141-8.
97. Umezawa Y. Psoriatic arthritis. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(6):741-9.
98. Nas K, Çevik, Remzi, Uzun, Emre. A'dan Z'ye Psoriatik Artrit El Kitabı. Nas K, Uzun, Emre, editor. *Sakarya Üniversitesi Yayınları: Sakarya Üniversitesi Yayınları*; 2022. 27 p.
99. Koehm M, Behrens F. Psoriatic Arthritis. In: Adebajo A, Boehncke W-H, Gladman DD, Mease PJ, editors. *Psoriatic Arthritis and Psoriasis: Pathology and Clinical Aspects*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 147-59.
100. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(4):809-15.
101. Zeidler HK. Psoriatic spondylitis: A disease manifestation in debate: evidences to know for the clinical rheumatologist. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2022;28(1):38-43.
102. KANE D. KANE, D., et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*, 2003, 42.12: 1460-1468.

103. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(8):2482-91.
104. Perez LM, Merola, J.F. Extraarticular manifestations and comorbidities in psoriatic arthritis. In: Hochberg MC SA, JS., Weinblat ME WME, editors. *Rheumatology*. Vol. Two. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2022. p. 1100-8.
105. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C, editors. Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2018: Elsevier.
106. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):188-90.
107. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C, editors. Dactylitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2018: Elsevier.
108. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(1):123-9.
109. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis—results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(7):1441-4.
110. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):i71-i6.
111. Abbouda A, Abicca I, Fabiani C, Scappatura N, Peña-García P, Scrivo R, et al. Psoriasis and Psoriatic Arthritis-Related Uveitis: Different Ophthalmological Manifestations and Ocular Inflammation Features. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(6):715-20. Epub 20160715. doi: 10.3109/08820538.2016.1170161. PubMed PMID: 27419848.
112. Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, González C, De Dios JR, Unanue F, et al., editors. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2002: Elsevier.
113. Bruce LvPY. Clinical features of psoriatic arthritis. . *Rheumatology (Sixth Edition Philadelphia : Elsevier Limited, 2015,1051-9. Sixth Edition. Sixth Edition ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2015. p. 1051-9.*
114. Rajendran C, Ledge S, Rani KP, Madhavan R. Psoriatic arthritis. *JOURNAL-ASSOCIATION OF PHYSICIANS OF INDIA*. 2003;51:1065-8.
115. Uğurlu S. Psoriatic Artritte Sık Karşılaşılan Komorbiditeler Nelerdir, Yönetimi Nasıl Olmalıdır? In: Nas K, Uzun, Emre, editor. *A'dan Z'ye Psoriatic Artrit*

El Kitabı. Psoriatik Artritin Tanımı, Klinik Bulguları ve Tanı Kriterleri Nelerdir? 1. Sakarya Üniversitesi Yayınları: Sakarya Üniversitesi Yayınları; 2022. p. 308-13.

116. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(5):887-96.

117. Punzi L, Poswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59(s1):52-5.

118. Bruce IN HPCfopaIR, 2-Volume Set. Vol 2-2. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2018:1051-1059. Clinical features of psoriatic arthritis. *Rheumatology*, 2-Volume Set Clinical features of psoriatic arthritis. Vol 2-2. Seventh Edition ed: Elsevier Inc.; 2018. p. 1051-9.

119. Gladman DD, Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. *UpToDate com*. 2010:v18.

120. Johnson S, Schentag C, Gladman D. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(5):770-2.

121. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(12):2395-402.

122. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):S31-5.

123. Mortezaei M, Thiele R, Ritchlin C. The joint in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):S20-5.

124. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Human immunology*. 2013;74(10):1333-8.

125. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(4):478-81.

126. Shiraishi M, Fukuda T, Igarashi T, Tokashiki T, Kayama R, Ojiri H. Differentiating rheumatoid and psoriatic arthritis of the hand: multimodality imaging characteristics. *Radiographics*. 2020;40(5):1339-54.

127. Erdem CZ, Tekin NS, Sarikaya S, Erdem LO, Gulec S. MR imaging features of foot involvement in patients with psoriasis. *European journal of radiology*. 2008;67(3):521-5.

128. Crespo-Rodríguez AM, Sanz Sanz J, Freites D, Rosales Z, Abasolo L, Arrazola J. Role of diagnostic imaging in psoriatic arthritis: how, when, and why. *Insights into Imaging*. 2021;12(1):1-12.
129. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, Van Der Heijde D, D'Agostino M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1327-39.
130. Williamson L, Dockerty J, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth B. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(1):85-8.
131. Quin K, Madhoun HM. Ultrasound as a Biomarker in Rheumatic Diseases. *Diagnostics*. 2020;10(11):933.
132. Milosavljevic J, Lindqvist U, Elvin A. Ultrasound and power Doppler evaluation of the hand and wrist in patients with psoriatic arthritis. *Acta Radiologica*. 2005;46(4):374-85.
133. Galluzzo E, Lischi D, Taglione E, Lombardini F, Pasero G, Perri G, et al. Sonographic analysis of the ankle in patients with psoriatic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2000;29(1):52-5.
134. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(6):1-13.
135. van der Ven M, Van Der Veer-Meerkerk M, Ten Cate D, Rasappu N, Kok M, Csakvari D, et al. Absence of ultrasound inflammation in patients presenting with arthralgia rules out the development of arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):1-7.
136. Elnady B, El Shaarawy NK, Dawoud NM, Elkhoully T, Desouky DE-S, ElShafey EN, et al. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clinical rheumatology*. 2019;38(6):1627-35.
137. Ruta S, Marin J, Felquer MLA, Ferreyra-Garrot L, Rosa J, García-Monaco R, et al. Utility of Power Doppler Ultrasound-detected Synovitis for the Prediction of Short-term Flare in Psoriatic Patients with Arthritis in Clinical Remission. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(7):1018-23.
138. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):1-8.

139. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-8.
140. Sommer OJ, Kladosek A, Weiler V, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radiographics*. 2005;25(2):381-98.
141. Narvaez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics*. 2010;30(1):143-63.
142. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, Radjenovic A, O'Connor P, Brown AK, et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(5):1214-22.
143. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(8):1706-11.
144. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, Gómez-Vaquero C, Nolla JM, editors. Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2012: Elsevier.
145. Tan AL, McGonagle D. Psoriatic arthritis: correlation between imaging and pathology. *Joint Bone Spine*. 2010;77(3):206-11.
146. Spira D, Kötter I, Henes Jr, Kümmerle-Deschner J, Schulze M, Boss A, et al. MRI findings in psoriatic arthritis of the hands. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(5):1187-93.
147. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracoń G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *Journal of ultrasonography*. 2016;16(64):65.
148. Ory PA. Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17(3):495-512.
149. Paparo F, Revelli M, Semprini A, Camellino D, Garlaschi A, Cimmino MA, et al. Seronegative spondyloarthropathies: what radiologists should know. *La radiologia medica*. 2014;119(3):156-63.
150. Helliwell P, Taylor W. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):ii3-ii8.
151. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large

international study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(8):2665-73.

152. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(8):1893-901.

153. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2015;41(4):569-79.

154. Helliwell P, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998;57(3):135-40.

155. McEwen C, Ditata D, Lingg C, Porini A, Good A, Rankin T. Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1971;14(3):291-318.

156. Rida MA, Chandran V. Challenges in the clinical diagnosis of psoriatic arthritis. *Clinical Immunology*. 2020;214:108390.

157. Sultanoğlu TE, Ataoğlu S, Avşar B, Merkül ÖF. Assessment of physical function, quality of life, and medication adherence in elderly patients with rheumatic diseases. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2021;40:48.

158. Papoutsaki M, Costanzo A. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs*. 2013;27(1):3-12.

159. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):3-17.

160. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):700-12.

161. Coates LC, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A. Grappa treatment recommendations: 2021 update. *The Journal of Rheumatology*. 2022;49(1):52-4.

162. Kalyoncu U, Yücel E, Yavuz Ş, Aksu K, Özbek S, Seyahi E, et al. Türkiye Romatoloji Derneği psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri. *RAED Journal/RAED Dergisi*. 2018;10(2).

163. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic

arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1157-62.

164. Nash P, Clegg D. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):ii74-ii7.

165. Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, Gamble JR, James MJ. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *The Journal of Immunology*. 2001;167(5):2831-8.

166. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR, editors. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.

167. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *International journal of dermatology*. 2010;49(12):1351-61.

168. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):537-44.

169. Girolimetto N, Macchioni P, Citriniti G, Tinazzi I, Bascherini V, Martinis F, et al. Effectiveness of steroid injection for hand psoriatic dactylitis: results from a multicentre prospective observational study. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(11):3383-92.

170. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(6):2675-82.

171. Yukioka K, Wakitani S, Yukioka M, Furumitsu Y, Shichikawa K, Ochi T, et al. Polyamine levels in synovial tissues and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(5):689-92.

172. Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic arthritis for the dermatologist. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):127-48.

173. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1990;33(1):91-4.

174. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *European journal of medicinal chemistry*. 2018;158:502-16.

175. Merola JF, Ogdie A. SEAM-PsA: seems like methotrexate works in psoriatic arthritis? *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019;71(7):1027.
176. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thači D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis care & research*. 2013;65(3):464-70.
177. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(12):2013-20.
178. Combe B, Goupille P, Kuntz J, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Rheumatology*. 1996;35(7):664-8.
179. TUNCAY B, Ekşioğlu E, Gürçay E, ÇAKCI A. Romatoid artritli hastalarda ikinci basamak ilaç kullanım sürelerinin toplam hastalık sürelerine oranları ve ilaçların kesilme nedenleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2006;52(4):158-62.
180. CANTÜRK F, KAYMAK Z, TİLKİ F, KORKMAZ H. Romatoid Artritte Sulfasalazin Kullanımı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2010;11(1).
181. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(6):859-64.
182. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(3):451-85.
183. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.
184. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(10):3279-89.
185. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(4):712-21.

186. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(7):2264-72.
187. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatologic therapy*. 2009;22(5):431-40.
188. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1150-7.
189. Mazumdar S, Greenwald D, editors. Golimumab. MAbs; 2009: Taylor & Francis.
190. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(4):976-86.
191. Goel N, Stephens S, editors. Certolizumab pegol. MAbs; 2010: Taylor & Francis.
192. Pasut G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs*. 2014;28(1):15-23.
193. Mease P, Fleischmann R, Deodhar A, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):48-55.
194. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):490-8.
195. Chia AYT, Ang GWX, Chan ASY, Chan W, Chong TKY, Leung YY. Managing psoriatic arthritis with inflammatory bowel disease and/or uveitis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
196. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, Van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor α agents. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(4):639-47.
197. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor necrosis factor inhibitors. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.

198. Dixon W, Hyrich K, Watson K, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(3):522-8.
199. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology*. 2010;49(11):2217-9.
200. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2013;108(9):1426-38.
201. Kurumu SG. Sağlık uygulama tebliği. *Resmi Gazete*. 2013;28579:9-378.
202. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):890-7.
203. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: results from the FUTURE 4 study. *Rheumatology and therapy*. 2019;6(3):393-407.
204. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):1-11.
205. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
206. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. *ACR open rheumatology*. 2020;2(1):18-25.
207. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2020;395(10235):1496-505.
208. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, d'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(5):582-90.

209. Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: a review in psoriatic arthritis. *Drugs*. 2016;76(11):1135-45.
210. Lespessailles E, Toumi H. Ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2021;13(1):19-33.
211. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10086):2317-27.
212. van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *The Journal of rheumatology*. 2018;45(3):367-77.
213. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):123-31.
214. Hizmetli S. Psoriatik Artritte Yeni Umut Verici Tedavi Seçenekleri Nelerdir? . In: Nas K, Uzun, Emre, , editor. *A'dan Z'ye Psoriatik Artrit El Kitabı*. 1st ed. Sakarya: Sakarya Üniversitesi Yayınları; 2022. p. 201-4.
215. Fala L. Stelara (Ustekinumab) Receives New FDA Indication for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis.
216. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
217. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):990-9.
218. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(2):258-70.
219. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2):

a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1126-36.

220. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1115-25.

221. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(7):758-67.

222. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1550-8.

223. Varma A, Han G. JAK inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis. *Current Dermatology Reports*. 2020;9(2):107-13.

224. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1537-50.

225. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1525-36.

226. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(10):102902.

227. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(3):312-20.

228. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018;392(10162):2367-77.

229. Mease P, Deodhar A, van der Heijde D, Behrens F, Kivitz A, Kim J. Efficacy and safety of deucravacitinib (BMS-986165), an oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(10):4140-142.

230. Bechman K, Yates M, Galloway JB. The new entries in the therapeutic armamentarium: The small molecule JAK inhibitors. *Pharmacological Research*. 2019;147:104392.
231. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1065-73.
232. Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):690-8.
233. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, Bird P, Nguyen D, Paris M, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology*. 2018;57(7):1253-63.
234. Kavanaugh A, Mease P, Gomez-Reino J, Adebajo A, Wollenhaupt J, Gladman D. Tratamiento de la artritis psoriásica en un ensayo aleatorizado controlado con placebo de fase 3 con apremilast, un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6.
235. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020;59(1):i37-i46.
236. Gurer MA, Adisen E. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology/Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2008:15-8.
237. Özdemir M, Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2012.
238. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):535-46.
239. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, et al. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2012;6(1).
240. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(3):450-6.
241. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):263-71.

242. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1982;33(4):214-7.
243. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik K, Pedersen O, Thomsen S. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(2):412-6.
244. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones V, Marsland A, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;124(1):103-6.
245. 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. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;80(2):273-90.
246. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(4):854-62.
247. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. *British Journal of Dermatology*. 1980;102(2):179-84.
248. Pittelkow MR. Psoriasis: more than skin deep. *Nature Medicine*. 2005;11(1):17-8.
249. Blok S, Vissers W, Van Duijnhoven M, Van de Kerkhof P. Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? *European Journal of Dermatology*. 2004;14(4):259-61.
250. Gudjonsson J, Thorarinsson A, Sigurgeirsson B, Kristinsson K, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(3):530-4.
251. Norrlind R. The significance of infections in the origination of psoriasis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1972;1(1):135-44.
252. Flytström I. Different aspects of psoriasis etiology and treatment 2012.
253. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):606-15.
254. Ng C, Huang Y, Chu C, Wu T, Liu S. Risks for *Staphylococcus aureus* colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *British journal of dermatology*. 2017;177(4):967-77.
255. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2017;7:87.

256. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(7):880-8.
257. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;59(7):996-1001.
258. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(4):894-901.
259. Olteanu R, Zota A. Paradoxical reactions induced by tumor necrosis factor-alpha antagonists: A literature review based on 46 cases. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2016;82(1).
260. Hong J, Bernstein D, editors. A review of drugs that induce or exacerbate psoriasis. *Psoriasis Forum*; 2012: SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
261. Ji Y-Z, Liu S-R. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Bioscience reports*. 2019;39(12).
262. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-9.
263. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *International journal of dermatology*. 2018;57(10):1165-72.
264. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Fortina AB, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125(1):61-7.
265. Chaudhari S, Rathi S. Correlation of serum calcium levels with severity of psoriasis. *IJORD*. 2018;4(4):591-94.
266. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6):1475.
267. Brotas AM, Cunha JMT, Lago EHJ, Machado CCN, Carneiro SCdS. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87:673-83.
268. Bos J, De Rie M, Teunissen M, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(6):1098-107.

269. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *BioMed research international*. 2013;2013.
270. Mahil SK, Capon F, Barker JN, editors. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in immunopathology*; 2016: Springer.
271. Hao J-Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis. *Inflammation*. 2014;37(1):94-9.
272. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):13-23.
273. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends in immunology*. 2013;34(4):174-81.
274. Alpsoy E. Klinik (Tanım, Klinik Özellikler, Ayırıcı Tanı). In: Alpsoy E, Ergun, Tülin, Şendur, Neslihan editor. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. 7. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları; 2020. p. 44-5.
275. Kartal SP, Gökçe, Aysun. PSORİASİS HİSTOPATOLOJİSİ. In: A98 Alpsoy E AE, Arca E, Atagündüz MP, Borlu M, Balci DD ve ark., editor. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. 7. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, No:7: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları; 2020. p. 101-6.
276. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):490-5.
277. Sarac G, Koca TT, Bağlan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(1):79.
278. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2016;6:131.
279. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2017;35(1):19-27.
280. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, De La Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(9):1151-60.
281. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in dermatology*. 2008;26(5):448-59.
282. Çetinarslan T, Ermertcan, Aylin T.,. TIRNAK PSORİASİSİ. In: Alpsoy E, Ergun, Tülin, Şendur, Neslihan editor. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. 7. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları; 2020. p. 78-84.

283. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: overview and diagnosis. Evidence-based psoriasis. 2018;1-16.
284. Basko-Plluska JL, Petronic-Rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. Psoriasis: Targets and Therapy. 2012;2:67-76.
285. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths C, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011;303(1):1-10.
286. Onaral D. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021. 2021.
287. Nast A, Smith C, Spuls P, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(11):2461-98.
288. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochemical and biophysical research communications. 1965;19(6):739-44.
289. Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM, Skaar EP, Chazin WJ. S100 proteins in the innate immune response to pathogens. Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily: Springer; 2019. p. 275-90.
290. Austermann J, Spiekermann C, Roth J. S100 proteins in rheumatic diseases. Nature Reviews Rheumatology. 2018;14(9):528-41.
291. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. Microscopy research and technique. 2003;60(6):540-51.
292. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. Journal of leukocyte biology. 2007;81(1):28-37.
293. Roh JS, Sohn DH. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. Immune network. 2018;18(4).
294. Fei F, Qu J, Zhang M, Li Y, Zhang S. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review. Oncotarget. 2017;8(42):73219.
295. Leukert N, Vogl T, Strupat K, Reichelt R, Sorg C, Roth J. Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity. Journal of molecular biology. 2006;359(4):961-72.
296. Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8, 14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. Journal of Biological Chemistry. 1991;266(12):7706-13.

297. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8⁺ T cells. *Nature medicine*. 2010;16(6):713-7.
298. Baillet A, Trocmé C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology*. 2010;49(4):671-82.
299. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse A-K, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):1-10.
300. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):150-4.
301. Wu Y-y, Li X-f, Wu S, Niu X-n, Yin S-q, Huang C, et al. Role of the S100 protein family in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2022;24(1):1-9.
302. Kopi TA, Kadijani AA, Parsian H, Shahrokh S, Aghdaei HA, Mirzaei A, et al. The value of mRNA expression of S100A8 and S100A9 as blood-based biomarkers of inflammatory bowel disease. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2019;20(3):135-40.
303. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*. 1983;16(1):87-101.
304. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(8):1441-7.
305. Kerschbaumer A, Smolen JS, Aletaha D. Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(3):401-14.
306. McGagh D, Coates LC. Assessment of the many faces of PsA: single and composite measures in PsA clinical trials. *Rheumatology*. 2020;59(1):i29-i36.
307. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
308. Bruce B, Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(1):1-6.

309. Orbai A-M, Ogdie A. Patient-reported outcomes in psoriatic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2016;42(2):265-83.
310. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(1):14-9.
311. McKenna S, Doward L, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale D. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(2):162-9.
312. Duruoz MT, Nas, K., Kasman, S. A., Uzun, E., & Gezer, H. H. VALIDITY AND PSYCHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE PSORIATIC ARTHRITIS QUALITY OF LIFE (PSAQOL) QUESTIONNAIRE IN TURKISH POPULATION. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES*. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2021;vol.80:1016.
313. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S64-S85.
314. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'ANGELO S, Spadaro A, Parsons WJ, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(5):1006-11.
315. Gladman DD, Chandran V. Standardizing the monitoring of outcome measures: imaging in psoriatic arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;6(1):77.
316. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):261-3.
317. Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman D. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(2):ii61-ii4.
318. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz A, Korzenik J. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and

a review of 120 cases from the literature. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(11-12):1318-27.

319. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF inhibitor-induced psoriasis: proposed algorithm for treatment and management. *Journal of psoriasis and psoriatic arthritis*. 2019;4(2):70-80.

320. Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB. S100 proteins in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(2):96-109.

321. Simon D, Nas K, Faustini F, Kleyer A, Haschka J, Englbrecht M, et al. S100A8 but Not S100A9 Level Is Related To The Extent of Erosive Bone Damage in Psoriatic Arthritis Patients. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2016.

322. Farag A, Shoaib M, Labeeb A, Sleem A, Hussien H, Elshaib M, et al. S100A8 (rs3806232) gene polymorphism and S100A8 serum level in psoriasis vulgaris patients: A preliminary study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(10):4974-82.

323. Mellor LF, Gago-Lopez N, Bakiri L, Schmidt FN, Busse B, Rauber S, et al. Keratinocyte-derived S100A9 modulates neutrophil infiltration and affects psoriasis-like skin and joint disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(10):1400-8.

324. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(5):879-87.

325. Hansson C, Eriksson C, Alenius G-M. S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *Journal of immunology research*. 2014.

326. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2020;22:1-11.

327. Roszkowski L, Jaszczyk B, Plebańczyk M, Ciechomska M. S100A8 and S100A12 Proteins as Biomarkers of High Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis That Can Be Regulated by Epigenetic Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):710.

328. Al-Bassam WW, Ad'hiah AH, Mayouf KZ. Significance of calgranulins (S100A8, S100A9 and S100A12), ferritin and toll-like receptor 4 in juvenile idiopathic arthritis children. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020;42(2):147-52.

329. Xu X, Wu W-y, Tu W-z, Chu H-y, Zhu X-x, Liang M-r, et al. Increased expression of S100A8 and S100A9 in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. A correlation with organ involvement and immunological abnormalities. *Clinical rheumatology*. 2013;32:1501-10.

330. Kim J-W, Jung J-Y, Lee S-W, Baek W-Y, Kim H-A, Suh C-H. S100A8 in serum, urine, and saliva as a potential biomarker for systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
331. Crowe LA, McLean M, Kitson SM, Melchor EG, Patommel K, Cao HM, et al. S100A8 & S100A9: Alarmin mediated inflammation in tendinopathy. *Scientific reports*. 2019;9(1):1463.
332. Björk P, Björk A, Vogl T, Stenström M, Liberg D, Olsson A, et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS biology*. 2009;7(4):e1000097.
333. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, Van Zoelen MA, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nature medicine*. 2007;13(9):1042-9.
334. McCormick MM, Rahimi F, Bobryshev YV, Gaus K, Zreiqat H, Cai H, et al. S100A8 and S100A9 in human arterial wall: implications for atherogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(50):41521-9.
335. Schiopu A, Cotoi OS. S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease. *Mediators of inflammation*. 2013.
336. Franz S, Ertel A, Engel KM, Simon JC, Saalbach A. Overexpression of S100A9 in obesity impairs macrophage differentiation via TLR4-NFκB-signaling worsening inflammation and wound healing. *Theranostics*. 2022;12(4):1659.
337. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):3-15.
338. Kang KY, Woo J-W, Park S-H. S100A8/A9 as a biomarker for synovial inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *The Korean journal of internal medicine*. 2014;29(1):12.
339. Li B, Li G, Song Z, Zhang Z. Serum Calprotectin as a Promising Inflammatory Biomarker in Psoriatic Arthritis: a 1-Year Longitudinal Study. *Rheumatology and Therapy*. 2022:1-12.
340. Huang J, Yin Z, Song G, Cui S, Jiang J, Zhang L. Discriminating value of calprotectin in disease activity and progression of nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Disease markers*. 2017.
341. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, Caglayan M, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *Journal of Investigative Medicine*. 2014;62(6):880-4.

342. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, Van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;382(9906):1705-13.
343. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16:1-9.
344. Sokolova MV, Simon D, Nas K, Zaiss MM, Luo Y, Zhao Y, et al. A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheses, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis research & therapy*. 2020;22:1-8.
345. Frosch M, Vogl T, Seeliger S, Wulffraat N, Kuis W, Viemann D, et al. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;48(9):2622-6.
346. Elwan SA, El-Saadany HM, El-Banna HS, Ameen TE, Hay DIA, Gado SE. Serum calprotectin as a potential biomarker for subclinical enthesitis in psoriatic patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021;43(3):241-5.
347. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(9):1746-8.
348. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, et al. Calprotectin—a novel marker of obesity. *PloS one*. 2009;4(10):e7419.

8. EKLER

Ek 1. Hasta Değerlendirme Formu

Psöriatik Artritli Hastalarda Serum S100A8-A9 Düzeyinin Hastalık aktivitesi, Radyolojik Bulgular ve Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisi Hasta Formu

Ad-Soyad:

İrtibat Numarası:

Yaş:

Cinsiyet:

Medeni Durum:

Eğitim Düzeyi:

Meslek:

Hastalık Tanı süresi:

Psöriazis gelişme dönemi(Artrit öncesi-sonrası):

Psöriatik Artrit için mevcut kullanılmakta olan ilaçlar ve süresi:

Psöriatik artrit tedavisinde önceden kullanılmakta olan ilaçlar:

Psöriazis için kullanılan ilaçlar ve süresi:

Psöriazis lezyon tipi: Plak

Püstüller

Diğer

Eşlik eden kronik hastalıklar:

Kronik hastalıklar için kullanılan ilaçlar:

Sigara/Alkol:

Ailede Romatolojik Hastalık:

Tırnak değişikliği:

Daktilit-Entezit:

BMI:

LABORATUVAR:

Sedimentasyon:

CRP:

RF:

CCP:

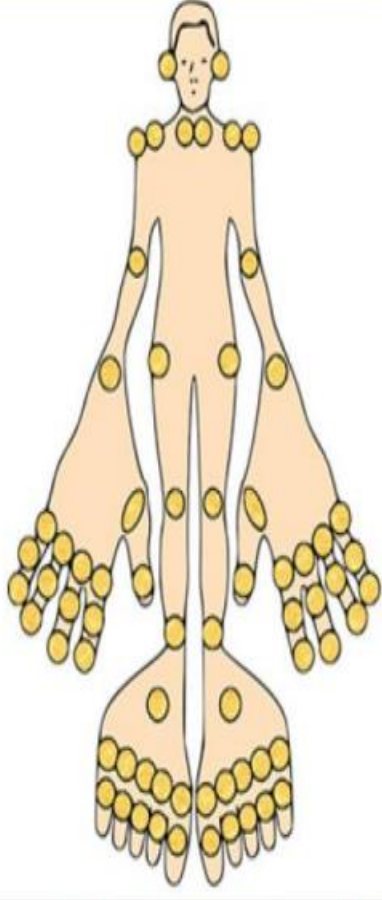
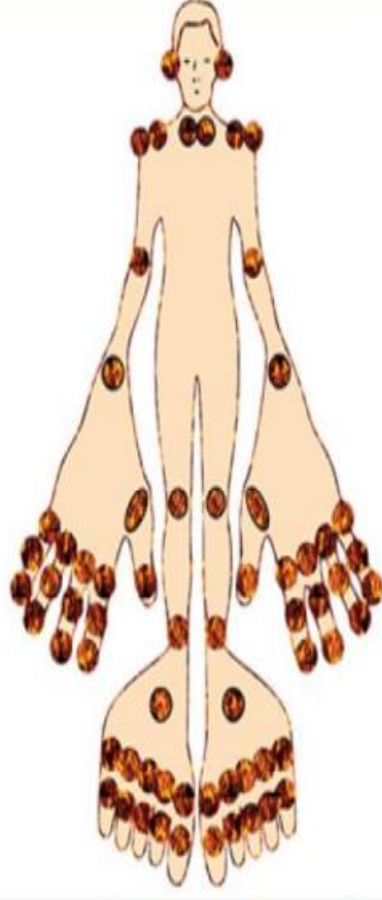
ANA:

HLAB27:

Ek 2. DAPSA İndeksi

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: _____

	
1. Hassas Eklemler Sayısı:/68	2. Şiş Eklemler Sayısı:/66
3. Hastanın genel değerlendirmesi (hekim tarafından):/10	
4. Hastanın VAS Ağrı Değerlendirmesi:/10	
5. CRP:	
DAPSA Skoru = 1 + 2 + 3 + 4 + 5	

Toplam Puan:

Ek 3. BASDAİ İndeksi

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASDAİ

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



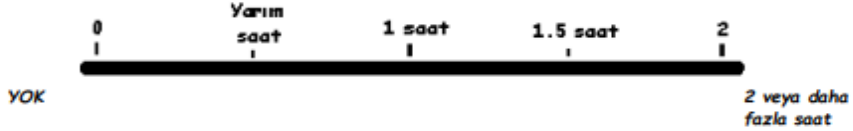
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



BASDAİ SKOR: 5-6.sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

Ek 4. Psöriatik Artrit Yaşam Kalitesi Soru Formu

PsAQoL - Psöriatik Artrit Yaşam Kalitesi Soru Formu

Lütfen Dikkatli Bir Şekilde Okuyunuz

İleriki sayfalarda **Psöriatik Artrit**'li kişiler tarafından belirtilmiş bazı ifadeler bulacaksınız.

Lütfen her ifadeyi dikkatlice okuyunuz. Eğer ifade sizin durumunuza uygunsa "**Doğru**", uygun değilse "**Yanlış**"

seçeneğini işaretleyiniz. Lütfen sizin **ŞU ANDAKİ** durumunuza en uygun cevabı işaretleyiniz. Lütfen her soruyu

dikkatlice okuyunuz ve sizin **şu andaki** durumunuza uygun olup olmadığına karar veriniz

- | | | |
|--|-------|--------|
| 1. Ne yapsam yoruluyorum | Doğru | Yanlış |
| 2. Bütün vücudumu yıkamakta zorluk çekiyorum | Doğru | Yanlış |
| 3. Dışarı çıkmak ve insanlarla birlikte olmak için çok çaba harcamam gerekiyor | Doğru | Yanlış |
| 4. Hayatımın hiç tadı olmadığını düşünüyorum | Doğru | Yanlış |
| 5. Günden güne bağımsızlığımı kaybettiğimi düşünüyorum | Doğru | Yanlış |
| 6. Sık sık kendime öfkeleniyorum | Doğru | Yanlış |
| 7. Yapmak istediğim şeyleri yapamıyorum | Doğru | Yanlış |
| 8. Kendimi olduğumdan daha yaşlı hissediyorum | Doğru | Yanlış |
| 9. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor | Doğru | Yanlış |
| 10. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor | Doğru | Yanlış |
| 11. Bir şeyler yapabilmem için kendimi zorlamam gerekiyor | Doğru | Yanlış |
| 12. Diğer insanlardan kolayca rahatsız oluyorum | Doğru | Yanlış |
| 13. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum | Doğru | Yanlış |
| 14. Kendimi başkalarına bağımlı hissediyorum | Doğru | Yanlış |
| 15. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor | Doğru | Yanlış |
| 16. Hastalığımın acısını yakınlarımdan çıkarıyorum | Doğru | Yanlış |
| 17. Anlık kararlarla iş yapamıyorum | Doğru | Yanlış |
| 18. Kendimi evime hapsedilmiş gibi hissediyorum | Doğru | Yanlış |
| 19. Günlük işlerimi kısıtlamam gerekiyor | Doğru | Yanlış |
| 20. Hastalığım kişisel ilişkilerimde zorluk çıkarıyor. | Doğru | Yanlış |

Ek 5. Sağlık Değerlendirme Formu (HAQ)

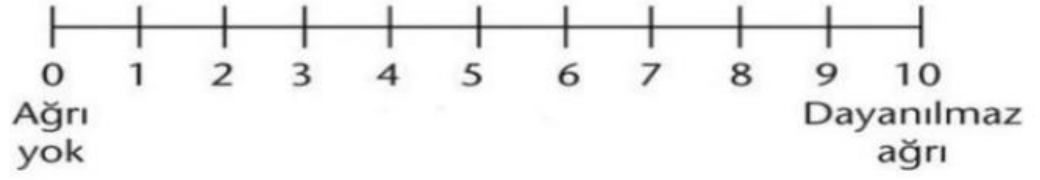
HAQ - SAĞLIK DEĞERLENDİRME FORMU

Geçen hafta boyunca sizin genel yeteneklerinizi en iyi tanımlayan yanıtı işaretleyiniz.

	Hiç güçlük çekmeden	Biraz güçlükle	Çok güçlükle	Hiç yapamama
GİYİNME/GENEL BAKIM				
1. Ayakkabı bağlarını ve düğmeleri ilikleme dahil kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?				
2. Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?				
OTURMA/KALKMA				
3. Kolsuz, düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?				
4. Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?				
YEMEK YEME				
5. Bıçakla et kesebiliyor musunuz?				
6. Dolu bir bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?				
7. Açılmamış karton süt kutusunu açabiliyor musunuz?				
YÜRÜYÜŞ				
8. Evin dışında düz alanda yürüyebiliyor musunuz?				
9. Beş basamak çıkıp inebiliyor musunuz?				
HİJYEN				
10. Tüm vücudu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz?				
11. Banyo yapabiliyor musunuz?				
12. Tuvalete gidebiliyor musunuz?				
UZANMA				
13. Baş üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2 kiloluk bir nesneyi alabiliyor musunuz?				
14. Yerde bulunan bir giysi vs. alabiliyor musunuz?				
KAVRAMA				
15. Araba kapılarını açabiliyor musunuz?				
16. Daha önce açılmış bir kavanoz kapağını açabiliyor musunuz?				
17. Muslukları kapatıp açabiliyor musunuz?				
DİĞER AKTİVİTELER				
18. Ev dışındaki işleri (ör. alışveriş) yapabiliyor musunuz?				
19. Arabaya binip inebiliyor musunuz?				
20. Elektrikli süpürge kullanabiliyor musunuz? Yada küçük bahçe işleri yapabiliyor musunuz?				

Ek 6. VAS Ağrı Skalası

Ağrı düzeyinizi aşağıdaki ölçek üzerinden işaretleyiniz

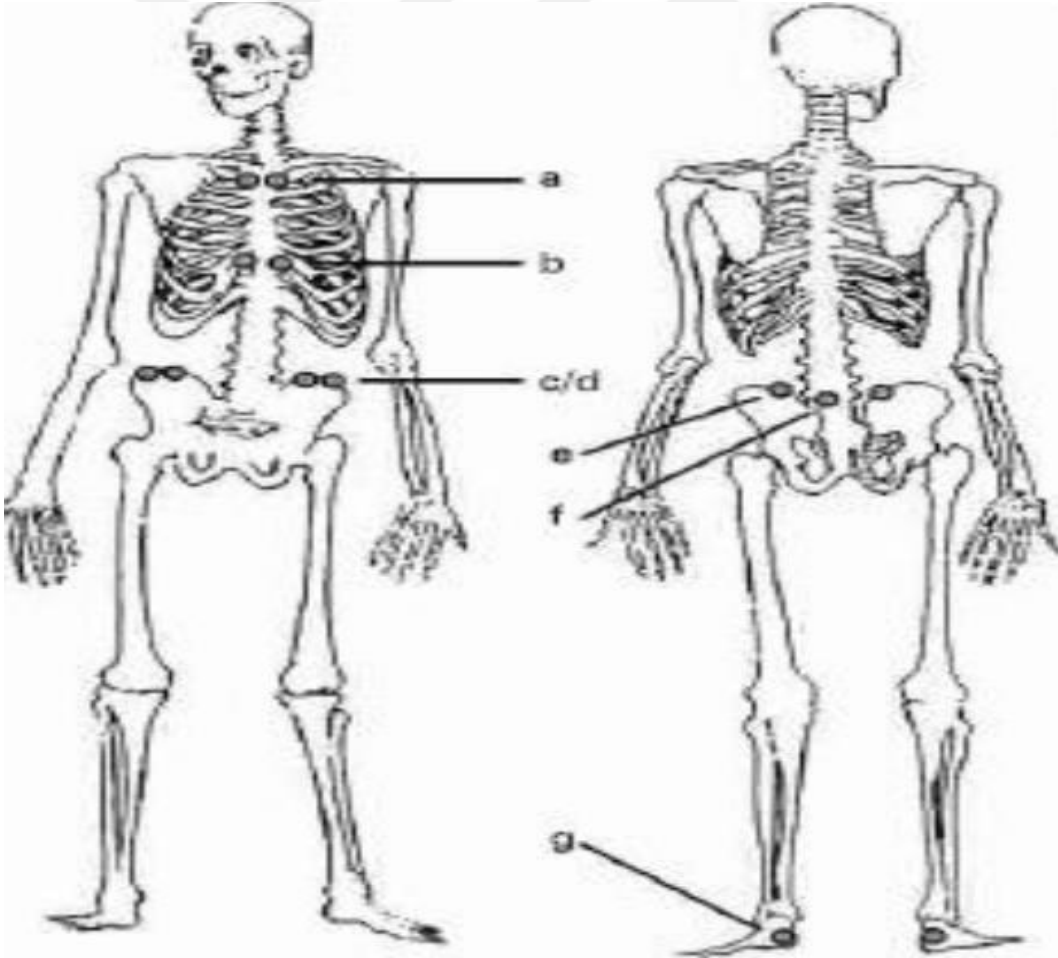


Ek 7. Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit İndeksi (MASES)

13 bölge:

- Kostokondral 1 sağ/sol (a)
- Kostokondral 7 sağ/sol (b)
- Spina iliaka anterior superior sağ/sol (c)
- Krista iliaka sağ/sol (d)
- Spina iliaka posterior sağ/sol (e)
- Prosesus spinosus L5 (f)
- Aşil tendon proksimal insersiyi sağ/sol (g)

Tüm bölgeler 0 veya 1 şeklinde skorlanır. Toplam skor 0-13 arasındadır.



Ek 8. Modifiye Sharp-van der Heijde Skorlaması (MSHS)

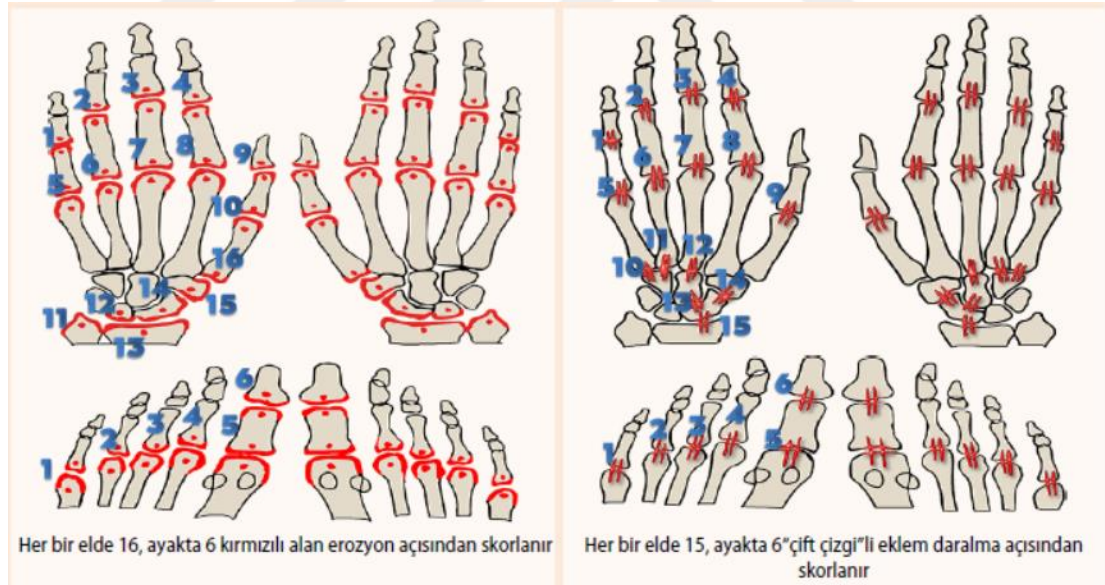
Erozyon skorlaması (MSHS-TES):

- 0= Erozyon yok
- 1= Belirgin erozyon
- 2= Orta hattı geçmeyen büyük erozyon
- 3= Orta hattı geçen daha büyük erozyon

Eklem aralığındaki daralma skorlaması (MSHS-TDS):

- 0= Normal
- 1= Maksimum % 25 daralma, asimetrik veya minimal daralma
- 2= % 50'ye kadar daralma
- 3= % 50-99 daralma veya subluksasyon
- 4= Eklem aralığının kaybolması, ankiloz, tam luksasyon

Erozyonlar için maksimum skor el için 200, ayaklar için 120'dir. Eklem aralığında daralma için maksimum skor ellerde 160, ayaklarda 48'dir. Sonuç olarak erozyon için maksimum skor 320, eklem aralığındaki daralma için 208 ve total skor (MSHS-TS) 528'dir.



Şekile ek olarak elde tüm dif eklemler erozyon ve daralma açısından skorlamaya dahil edilir.

Ek 9. PsA Spondilit Radyolojik İndeksi (PASRİ)

Sakroiliak eklemler skorlamasında Newyork kriterleri:

- 0: Normal
- 1: Şüpheli değişiklikler
- 2: Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz
- 3: Erozyon ve sklerozla birlikte eklem aralığında genişleme, daralma, parsiyel ankiloz görülmesi
- 4: Total ankiloz

her iki sakroiliak eklem için skor toplanarak 0-8 arasında total skor hesaplanır.

Lomber bölgede T12 alt köşesi S1 üst köşesi, servikal bölgede ise C2 alt kenarından C6 üst kenarı sınır kabul edilir. Modifiye Stoke AS spine skorlaması (mSASS) derecelendirmesi:

- 0: Normal
- 1: Erozyon, skleroz, kareleşme
- 2: Köprüleşmeyen sindesmofit
- 3: Köprüleşen sindesmofit

C2, C6 arasında (C2/C3, C3/C4, C4/C5 ve C5/C6) faset eklem füzyonları için 1 puan eklenir. Total lomber skor 0-36, servikal skor 0-28 arasındadır. Total PASRİ skoru sakroiliak, lomber ve servikal vertebral skorlamaların toplamı ile hesaplanır ve 0-72 arasındadır.

Ek 10. Psöriazis Alan/Şiddet İndeksi (PAŞİ)

Baş	$0.1 [E(0-4)+I(0-4)+S(0-4)]xA(1-6)$
Gövde	$0.3 [E(0-4)+I(0-4)+S(0-4)]xA(1-6)$
Üst ekstremiteler	$0.2 [E(0-4)+I(0-4)+S(0-4)]xA(1-6)$
Alt ekstremiteler	$0.4 [E(0-4)+I(0-4)+S(0-4)]xA(1-6)$
	+.....PAŞİ skoru
A: Tutulan alan değeri (1:<%10, 2:%10-30, 3:%30-50, 4:%50-70, 5: %70-90, 6:%90-100) Eritem (E), infiltrasyon (I) ve kepeğin(S) durumuna göre derecelendirme yapılır. Yok:0 Hafif:1 Orta:2 Belirgin:3 Şiddetli:4	

Total skor 0-72 arasındadır.