

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PSÖRİYATİK ARTRİTEKİ İNFLAMASYONDA
GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1)
DÜZEYİ**

Dr. MURAT KESER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PSÖRİYATİK ARTRİTEKİ İNFLAMASYONDA
GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1)
DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat KESER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Fatoş ÖNEN

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2013.KB.SAĞ.033
proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Tablo Listesi	i
Şekil Listesi	ii
Kısaltmalar	iii
Teşekkür	iv
ÖZET	1
SUMMARY	3
<u>1.GİRİŞ VE AMAC</u>	5
<u>2.GENEL BİLGİLER</u>	7
2.1. Psöriyatik Artrit	7
2.1.1. Etiyopatogenez	8
2.1.2. Klinik Özellikler	12
2.1.3. Tedavi	18
2.2. İncretinler	22
<u>3.ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM</u>	25
3.1. Araştırma Grubu	25
3.2. Klinik Değerlendirme ve Ölçümler	25
3.3. Anketler ve Ölçekler	25
3.4. Örnek Toplanması	28
3.5. Laboratuvar Ölçümleri	28

3.6. İstatistiksel Analiz	28
<u>4.BULGULAR</u>	29
<u>5.TARTIŞMA-SONUC</u>	36
<u>6.KAYNAKLAR</u>	39

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Psöriyatik artritte eklem tutulum şekilleri	13
Tablo 2: Psöriyatik artrit sınıflandırma kriterleri	13
Tablo 3: İncretinlerin özellikleri	23
Tablo 4: CPDAI	27
Tablo 5: Araştırma grubunun demografik ve klinik özellikleri	29
Tablo 6: Araştırma grubunun laboratuvar sonuçları	30
Tablo 7: Aksiyel predominant, Periferik predominant, Karışık, Sağlıklı kontrol grubu; anket-ölçek ve laboratuvar sonuçları	31
Tablo 8: CPDAI'ye göre inaktif, aktif ve sağlıklı grup karşılaştırmaları	32
Tablo 9: BASDAI'ye göre inaktif, aktif ve sağlıklı grup karşılaştırmaları	32
Tablo 10: DAS28 CRP'ye göre inaktif, aktif ve sağlıklı grup karşılaştırmaları	33
Tablo 11: Psöriyatik artritli kortikosteroid almayan-alan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik ve klinik sonuçları	34
Tablo 12: Psöriyatik artritli kortikosteroid almayan-alan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar sonuçları	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İncretinlerin sentez ve sekresyonu	23
Şekil 2: GLP-1	24

KISALTMALAR

- ACR:** The American College of Rheumatology
- ALT:** Alanin Transaminaz
- ANA:** Anti Nükleer Antikor
- ASQoL:** Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği
- BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
- BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
- BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
- CASPAR:** Psöriyatik Artrit Klasifikasyonu
- CPDAI:** Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi
- DAS28: DM:** Diabetes Mellitus
- DMARD:** Hastalık Modifiye Edici Ajanlar
- DPP-IV:** Dipeptidil peptidaz-IV
- DLQI:** Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği
- ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- FDA:** Food and Drug Administration
- GIP:** Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Peptid
- GLP-1:** Glukagon Benzeri Peptid-1
- HAQ:** Sağlık Değerlendirme Anketi
- HIV-1:** İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
- HLA:** İnsan Lökosit Antijeni
- hs-CRP:** Yüksek Duyarlı C-reaktif Protein
- KIR:** Öldürücü Reseptör
- MHC:** Major Doku Uyuşum Kompleksi
- MTX:** Metotreksat
- NSAİD:** Steroid Olmayan Anti-inflamatuvar ilaç

PASI: Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi

PsA: Psöriyatik artrit

PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

PUVA: Psöralen ve Ultraviyole A

RA: Romatoid Artrit

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB Ligand

SAPHO: Sinovit- Akne- Püstülozis- Hiperostozis – Osteitis

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

VAS: Visual Analog Skala

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimini benimle paylaşan, manevi desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen, eğitimimde emeği geçen, bu alanda yetişmeye büyük katkı sağlayan tez danışmanım, değerli hocam ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fatoş ÖNEN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgilerinden yararlandığım başta hocalarım Doç. Dr. İsmail SARI, Prof. Dr. Servet AKAR ve Prof. Dr. Nurullah AKKOÇ olmak üzere Anabilim Dalı'mızın değerli öğretim üyelerine,

Tez yazımı sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Dilek SOLMAZ ve Uzm. Dr. Pınar ÇETİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Ali Ekrem AYDIN, Dr. Ayhan KAYA ve Dr. Bahriye ÇELİK'e,

Beni günlere getiren, her zaman yanımda olduklarını hissettiren, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Hayatımın her anında sevgiyle ve anlayışla bana destek olan değerli eşim Uzm.Dr.Ayşegül KESER'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

ÖZET

Gerekçe ve Amaç: Psöriyazis ve psöriyatik artrit (PsA)'li hastalarda tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığının arttığı bilinmektedir. İlginç bir şekilde, obez ve diyabetik hastaların gastrik bariyer cerrahisi sonrası, kilo kaybı yaşanmadan önce psöriyazis lezyonlarında tam bir gerileme görülmüş, bu gerilemeden glukagon benzeri peptid (GLP-1) artışı sorumlu tutulmuştur. Psöriyazisi olan diyabetli hastaların tedavisinde, GLP-1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) inhibitörleri kullanımı sonrasında psöriyazis lezyonlarında ciddi bir iyileşme sağlandığı görülmüştür. Bu bulgulara ek olarak, GLP-1'in anti-inflamatuvar etkilerinin de gösterilmesi, psöriyazis ve psöriyatik artritteki inflamasyonun ortaya çıkışında GLP-1'in rolü olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Bu çalışmanın amacı; psöriyatik artritteki inflamasyon ile GLP-1 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal-Metod: Bu çalışmada, diyabetik olmayan psöriyatik artritli hasta ve sağlıklı kontrol grupları seçildi. Hasta grubunun, hastalık aktivitesini değerlendirmede; Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi (CPDAI) (periferik artrit, daktilit, entezit, aksiyel tutulum ve cilt tutulumunu içeren 5 parametre), DAS28), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASI), serum yüksek-duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı kullanıldı. Psöriyatik artritli grupta ve sağlıklı kontrol grubunda, açlık kan GLP-1 düzeyleri ELISA metoduyla ölçülüp karşılaştırıldı. Psöriyatik artritli hastalarda GLP-1 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) kriterlerine göre seçilmiş 97 psöriyatik artritli hasta grubu; bu grupla cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi eşleşen 57 kişilik sağlıklı kontrol grubu yer aldı. PsA'li hastaların hepsinde psöriyazis de vardı. On dört hastada aksiyel tutulum, 52 hastada periferik tutulum ön plandaydı; diğer 31 hastada ise her 2 tutulum eşit ağırlıktaydı. Yirmi iki hasta (17,5%) kortikosteroid, 12 hasta (7,8%) anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF), 78 hasta (%80,4) metotreksat kullanmaktaydı. Çalışma sonucunda; PsA'li hastalar ile sağlıklı grup arasındaki bazal GLP-1 düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Periferik veya aksiyel tutulumu ön planda olan hastalar arasında da GLP-1 düzeyleri farklı değildi. PsA grubunda bazal GLP-1 düzeyleri ile hastalık aktivite göstergeleri (CPDAI, BASDAI, DAS28, PASI ve hs-CRP) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Yine bazal GLP-1 düzeyleri ile fonksiyonel hastalık indeksi (BASFI) ve sağlık

uygulama anketleri (HAQ, ASQoL) arasında korelasyon yoktu. Subgrup analizi yapıldığında; glukokortikoid alan ve almayan hastalar arasında da GLP-1 düzeylerinin farklı olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları PsA'deki inflamasyon ile GLP-1 arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Glukagon Benzeri Peptid-1, Psöriyatik artrit, Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi, Serum yüksek-duyarlı C-reaktif protein, Hastalık Aktivite Skorları

SUMMARY

Background and Aim: Patients with psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) are known to have an increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM). Interestingly, a complete remission of psoriasis has been observed following immediately after the gastric bypass surgery in obese diabetic patients before any weight loss could have occurred, most likely due to the increased levels of GLP-1. Cases with psoriasis and diabetes, showed improvements in psoriatic lesions under the treatment with GLP-1 receptor agonists and with dipeptidyl peptidase-IV(DPP-IV) inhibitors. GLP-1 has also anti-inflammatory effects. Therefore we hypothesised that it may play a role in the pathogenesis of psoriasis and PsA with its anti-inflammatory effects. In this study, we aimed to investigate the GLP-1 levels and its relationship with inflammation in patients with PsA.

Methods: This study included non-diabetic PsA patients and healthy controls. Disease activity was assessed in the patients by using “Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)” (which assessed five domains of disease: peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, axial involvement and skin findings), DAS28), Bath Ancylosan Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Psoriasis Area Severity Index (PASI), plasma high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Fasting blood GLP-1 levels were measured in PsA patients by using ELISA method and compared with those measured in the controls. We evaluated the GLP-1 levels and its relationship with disease activity in patients with PsA.

Results: There were 97 PsA patients who fulfilled the CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) criteria. Fifty-seven healthy sex, age- and –body mass index (BMI) matched hospital workers were evaluated as controls (Table 1). All of the patients with PsA, had psoriasis. Fourteen patients had predominantly axial and 52 had predominantly peripheral disease. 22(17,5%) were receiving corticosteroids. 12 patients (7,8%) were on anti-TNF treatment, 78 (%80,4) were on methotrexate. There was no statistically significant difference in the GLP-1 levels between PsA patients and healthy controls. GLP-1 levels in patients with active disease were also not different from inactive patients and controls. No difference was determined in GLP-1 levels between patients with predominantly axial and

predominantly peripheral disease and healthy controls. GLP-1 levels in patients with psoriasis and PsA were not correlated with the other disease activity scores including BASDAI, DAS28, PASI and hs-CRP levels. There was also no correlation between GLP-1 level and functional disease index (BASFI) and also health assessment parameters (HAQ, ASQoL). The subgroup analysis in patients who were taking and not taking glucocorticoid treatment groups, revealed the similar results.

Conclusions: The results of this study suggests that there is no significant relationship between GLP-1 and inflammatory process in patients with PsA.

Keywords: Glucagon Like Peptid-1, Psoriatic arthritis, Composite Psoriatic Disease Activity Index, high-sensitive C-reactive protein, Disease Activity Scores

1.GİRİŞ VE AMAC

Son yıllarda psöriyatik artrit (PsA)'in, önceden düşünöldüğüne göre daha ağır seyrettiğı görölmüştür. Konvansiyonel hastalık modifiye edici tedavilere rağmen olguların yaklaşık %20'sinde ağır, destrüktif ve deforme edici hastalık gelişir. Sonuçta daha agresif tedavi yöntemlerinin sürekli kullanımı gerekmektedir. Bu uygulanan tedavilerin de ciddi yan etkileri vardır.

Yeni çalışmalarda, psöriyazis ve psöriyatik artritli hastalarda tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığının arttığı gösterilmiştir. Psöriyatik artritli hastalardaki tip 2 DM sıklığı, sadece psöriyazisi olanlara göre daha da yüksektir. Bu duruma insülin direnciyle inflamasyon arasındaki ilişkinin neden olduğu düşünölmüştür [1-7]. Ayrıca son yayınlar, tip 2 DM hastalarında kullanılan inkretin arttırıcı tedavilerin [Glukagon Benzeri Peptid (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz dört (DPP-4) inhibitörleri], insülinotropik ve insülin direncini azaltıcı etkilerinin yanında anti-inflamatuvar etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Obez ve diyabetik farelerde, GLP-1 etkisi üzerine yapılan bir çalışmada GLP-1 artışıyla birlikte adipoz doku makrofajlarında azalma ve inflamatuvar yolakta ciddi bir inhibisyon gözlenmiştir [8]. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, inkretin hormonların arter duvarlarında ateroskleroza baskıladığı ve makrofaj göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir [9].

Obezite, psöriyazisin ortaya çıkışında önemli bir risk faktörüdür ve tedaviyi de olumsuz yönde etkiler. Psöriyazisli hastalarda daha önce sözü edildiğı gibi tip 2 DM görölme sıklığı artmıştır. Psöriyaziste ve otoreaktif doku inflamasyonu ile karakterize hastalıklarda doğal öldürücü T (NKT) hücre sayısında ciddi bir azalma görölmüştür. Yakın zamanlı bir çalışmada psöriyazisi ve tip 2 DM'u olan obez hastaların tedavisinde liraglutide (GLP-1 analogu) kullanılmış, psöriyatik lezyonlarda anlamlı bir düzelme sağlanmış ve NKT hücrelerinin sayıca arttığı gözlenmiştir [10]. Yine psöriyazisli ve tip 2 DM'u olan ve steroid/immünsüpresif tedaviyi kabul etmeyen bir başka hastada, antidiyabetik bir ilaç olan sitagliptin (DPP-4 inhibitörü) tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra, henüz Hba1c düzeyinde bir değişiklik olmadan psöriyatik plak lezyonlarında ciddi bir düzelme gözlenmiştir [11]. Obez, aynı zamanda psöriyazisi olan hastalarda kilo kontrolü amacıyla yapılan gastrik bypass cerrahisinden hemen sonra, henüz kilo kaybı başlamadan önce, psöriyazis semptomlarında ciddi bir gerileme gözlenmiş ve kan şekeri regölasyonu sağlanmıştır. Bu hastaların cerrahi sonrası plazma GLP-1 düzeylerinin 20 kat arttığı kanıtlanmıştır. Bu

etkilerden artmış GLP-1 düzeyi ve bu artışın neden olduğu anti-inflamatuvar etkiler sorumlu tutulmuştur [12].

Çalışmamızda bazal GLP-1 düzeylerinin, aktif ve inaktif psöriyatik artritli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklı olup olmadığı araştırılıp, psöriyatik artritteki inflamasyon ile GLP-1 düzeyi arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, PsA’te yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PSÖRİYATİK ARTRİT

Psöriyatik artrit (PsA), spondiloartrit grubunda yer alan, periferik eklemler, entezis bölgeleri ve omurgayı etkileyen kronik inflamatuvar bir artrittir. Toplumdaki görülme sıklığı % 0,02-0,1 arasında değişip, her iki cinstede eşit sıklıkta rastlanır. Hastalığın başlama yaşı 30-50'dir. Psöriyazis tanılı hastaların %5-30'unda PsA gelişmektedir [13].

Psöriyazis ile eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından dikkate alınmış, "Psoriasis arthritique" terimi ise ilk kez 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888'de Bourdillon, psöriyazis ve artrit birlikteliğinde distal interfalangeal (DİF) eklemlerin karakteristik tutulumunu vurgulamıştır. Fakat uzunca bir süre pek çok yazar psöriyazis ve romatoid artrit (RA) rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünmüş, PsA'nın ayrı bir antite olduğunu kabul etmemiştir [14, 15].

1948'de serumda romatoid faktörün (RF) saptanması, RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması ve RA tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA kavramı üzerinde yeniden durulmaya başlanmıştır.

1959 yılında Wright, DİF eklem tutulumu, sakroileit ve artrit mütillans gibi PsA'nın özelliklerine dikkat çekerek PsA teriminin kullanımını önermiştir. 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği Wright'ın katkılarını temel alarak PsA'yı diğer romatizmal hastalıklardan ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır. Daha sonraları ise Moll ve Wright seronegatif spondiloartropatiler kavramı üzerinde durmuş ve PsA'nın bu grup hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır [16].

Psöriyazis, Kuzey Amerika beyaz nüfusunun % 2,5 kadarını tutmaktadır, Kızılderili ve Afrika kökenli Amerikalı toplulukları daha az etkilediği bilinmektedir. PsA'nın tam olarak prevalansı bilinmese de Amerikan toplumunda tahmini prevalansı % 0,3-1 arasındadır. Psöriyazisli kişilerde ise hastalığın prevalansı % 7-42 arasındadır. Bu kadar geniş bir aralığın olması ise hastalığın heterojenitesi, vakaların tanımlanmasındaki güçlük ve genetik farklılıklar ile açıklanmaktadır [17].

20.yüzyılın sonlarından bu yana PsA görülme sıklığı kadın ve erkeklerde artış göstermektedir [18, 19]. İnsidansla gerçek bir değişiklik veya hekimlerde hastalıkla ilgili yükselen bir farkındalık insidansın artışı ile ilişkili olabilir [20].

Komplike olmayan psöriyazis genellikle 2. ve 3. dekatta başlarken, PsA ortalama 1 veya 2 dekat sonra ortaya çıkar. PsA her yaşta görülebilse de sıklıkla 30-50'li yaşlarda karşımıza çıkar. PsA'da E/K oranı farklı çalışmalarda büyük değişiklikler gösterse de ortalama olarak 1/1 kabul edilir. Bu oran hastalığın farklı paternlerinde değişiklik göstermektedir. Örneğin simetrik poliartrit gösteren grupta kadın, spinal tutulum gösteren grupta erkek baskınlığı söz konusudur. PsA'lı hastaların pek çoğunda (%75) psöriyazis, artritiden önce başlar, %15 vakada cilt lezyonları ve artrit eş zamanlıdır, %10 vakada ise artrit cilt lezyonlarından önce başlamaktadır.

2.1.1.ETİYOGENEZ

PsA bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen etiyojisi hala netlik kazanmamıştır. Hastalığın oluşumunda kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi boyunca herhangi bir zamanda travma, enfeksiyon, ilaç, stres gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Pek çok çalışmada PsA ve psöriyaziste ailesel bir eğilimin olduğu belirlenmiştir. PsA'lı hastaların %40'ından fazlasının birinci derece akrabalarında cilt ya da eklem hastalığı bildirilmiştir [21, 22].

Psöriyatik artritinin genetik olarak kalıtıldığını gösteren kanıtlardan biri de monozygotik ve dizigotik ikizlerde birlikte görülme sıklığında artış olmasıdır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda PsA oranı dizigot ikizlerde %12-20 iken, monozygot ikizlerde ise %35-70'ye kadar yükseldiği saptanmıştır [23, 24].

En güçlü genetik etki, major doku uyumu kompleksinde (MHC) yer alan belirli loküslerden kaynaklanmaktadır. PsA popülasyon çalışmalarında HLA-B13, B17, B27, B38, B39, DR4 ve DR7 görülme sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir [25, 26]. PsA'lı ve psöriyazisli hastalar karşılaştırıldığında; PsA'da HLA-B7 ve HLA-B27, artrit ile komplike olmayan psöriyaziste ise B17, Cw6, DR7 daha sık saptanmıştır [27]. PsA'da klinik olarak HLA-B27 spinal hastalıkla, DR4 periferik artrit ile ilişkili bulunmuştur. Psöriyazis için en

güçlü eğilim loküsü kromozom 6p'deki PSORS1 loküsüdür. MHC bölgesindeki diğer genler ve non HLA geni ile PsA ilişkisi de ortaya konmuştur [28, 29].

İnflamasyonda rol alan sitokinlerden bazılarının polimorfizmleri, psöriyazisli hastalarda sağlıklı kişilere nazaran daha sık görülmektedir. Bu polimorfizmlere örnek olarak tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-23 (IL-23) verilebilir [30, 31]. Bu polimorfizmlerden en önemlisi ve üzerinde en sık çalışma yapılanı TNF- α gen polimorfizmidir. Hastalığın erken evresindeki en önemli sitokin olup, myeloid dentritik hücreleri uyararak psöriyaziste anahtar rol oynayan IL-12 ve IL-23 üretimini sağlar. Özellikle TNF- α -238 pozisyonundaki promotor polimorfizmiyle psöriyazis ve psöriyatik artrit arasında güçlü ilişki bulunmuştur. IL-12, p40 ve IL-23 gen polimorfizmleri psöriyazis yatkınlığını artırabilmektedir [32]. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gen polimorfizmlerine, psöriyazisli hastalarda normal popülasyona göre daha sık rastlandığı gösterilmiştir [31, 33]. Psöriyatik deride VEGF ekspresyonu artarken, deri döküntüleri fazla olan hastaların serumlarında da VEGF düzeyi artmış olarak bulunmuştur. VEGF' nin psöriyazisteki rolü tam olarak bilinmemektedir [34, 35].

Ayrıca MHC class 1 ilişkili gen A ve IL-12, IL-23, p40 ve IL-23 reseptörü ile ilişkili polimorfizmler tanımlanmıştır. Ek olarak bazı immünglobulin genlerinin PsA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PsA hastalarının IgA ve IgM seviyeleri sıklıkla yüksek saptanırken, IgG seviyesi normal veya düşük saptanmaktadır [36, 37].

Hem psöriyazis hem de PsA, immün aracılı hastalıklardır. PsA'nın karakteristik patolojik özelliği sinoviyal hücre hiperplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülarite artışıdır [38]. Psöriyatik artrit olan kişilerde nükleer antijenlere, sitokeratin, epidermal keratin ve ısı şok proteinlerine karşı otoantikorların varlığı bildirilmiştir. Bu da hastalığın humoral bağışıklık bileşeni olduğunu belirten bulgulardan biridir.

Psöriyatik artrit, deri ve eklem lezyonlarındaki inflamasyon, sinoviyal hücre hiperplazisi ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi RA'daki histopatolojik değişikliklere benzerlik gösterir. Ancak, sinoviyal hiperplazi ve makrofaj infiltrasyonu RA'ya göre daha az iken, sinoviyumda vaskülarite artışı psöriyatik artritte daha belirgindir [39].

Aktif T hücreleri, PsA'lı hastaların hem cilt hem de eklemlerinde saptanmıştır [40]. Sinoviyal sıvıda baskın olarak CD8 pozitif T hücreleri bulunmaktadır [41, 42]. Çeşitli çalışmalar; aktif T hücreleri ve diğer mononükleer hücrelerden salgılanan proinflamatuvar

sitokinlerin sinoviyal ve epidermal fibroblastların aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olduğunu göstermiştir [40-42].

Psöriyatik artrit için sitokin profili; T hücreleri, monosit ve makrofaj arasındaki karmaşık bir etkileşimi yansıtır. Tip 1 yardımcı T hücre sitokinleri (örneğin, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-10) PsA'da RA'ya göre daha baskındır. Özellikle CD8 (+) T hücrelerinin önemli patojenik rolü vardır. Etkilenen dokularda, cilt ve eklemden aktif T hücreleri gösterilmiştir [42]. CD8(+) T hücreleri entezal inflamasyona komşu kemik iliği bölgelerinde de dominant hücrelerdir. Psöriyatik cilt ve sinoviyumdaki sitokin repertuarını monosit ve T hücre kökenli IL-1b, IL-2, IL-10, IL-6, IFN γ ve TNF α gibi sitokinler oluşturur [43] [44]. Bu sitokinler sinoviyal ve epidermal fibroblastların proliferasyon ve aktivasyonunu indükleyebilmektedir. TNF- α , temel proinflamatuvar sitokindir ve kemik rezorpsiyonunun uyarılması, kemik yapımının ve proteoglikan sentezinin baskılanması gibi çeşitli biyolojik olaylara aracılık ederek eklem hasarı gelişiminde önemli rol oynar. TNF- α ve VEGF gibi anjiyojenik faktörler vasküler proliferasyona yol açabilirler [44].

NK T hücrelerinin aktivasyonu psöriyazisi tetikleyebilmektedir. PsA'lı hastalarda NK hücre aktivitesinin periferik kanda sinoviyumdan daha düşük olduğu gösterilmiştir [45]. Yine psöriyatik plaklardaki NK hücrelerinin IL-18 ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır [46].

NK hücreleri üzerinde immünglobulin benzeri protein ürünleri bulunmaktadır. Bu reseptörlere KIR (killer reseptör) gen ürünleri denmektedir. KIR gen ürünleri HLA sınıf 1 antijenler ile etkileşmektedir. Farklı KIR polimorfizmlerinin farklı etkileri tespit edilmiştir. Örneğin KIR2DS2 veya KIR2DS1 allellerinin homozigot varlığı artmış hastalık riski ile ilişkilidir [45]. Bu bulgular, PsA patogenezinde NK hücreleri ve KIR reseptörlerinin rolünü desteklemektedir [44, 47].

Sağlıklı kontrollere göre eroziv PsA'lı hastaların periferik kanında osteoklast öncülleri artmış bulunmuştur. PsA'lı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin periferik kan kültürü yapıldığında TNF- α ve NF-kappa B reseptör aktivatör ligand (RANKL) düzeyinin hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir [48]. PsA'lı hastada inflame sinoviyum ve subkondral kemik doku, artmış RANKL ve TNF alfa uyarısına maruz kalmaktadır. Bu uyarılar osteoklastogeneze yol açarak kemik erozyonlarını oluşturmaktadır [49, 50].

Monositler de PsA patogenezinde rol oynayabilir. Dinlenme fazında olan monositlerde; β 2 integrin (CD11) kontrollere göre anlamlı olarak baskılanmış bulunmuştur.

Ancak aktive olan monositlerde ise kontrollere göre adezyon moleküllerinin daha fazla aktive olduğu gösterilmiştir. PsA'lı hastalarda transendotelial monosit göçünde ve adezyonda bozulma saptanmıştır. Bu da CD11b/CD18 dimer ekspresyonunun azalması ile açıklanmaktadır [51]. Ek olarak, PsA'lı hastalarda sinoviyumda monosit-makrofaj ürünü olan metalloproteinazların artmış olduğu saptanmıştır [52].

Fiziksel ve kimyasal travmalar, ultraviyole, yanık, cerrahi girişimler gibi dış etkenler genetik olarak yatkın bireylerde psöriyazis gelişimini tetikleyerek başlangıç atağını oluşturabilir. Bu tetikleyici faktörler psöriyazisi kötüleştirir veya nüks etmesine neden olabilir [53]. Travma sonucu psöriyazis hastalarının sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması 'Köbner fenomeni' olarak tanımlanmıştır. Travma ile psöriyatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre farklılık göstermekle birlikte genellikle 10-20 gün arasındadır [54]. Köbner fenomeninin HLA Cw6 pozitif kişilerde daha sık karşılaştığı gösterilmiştir [55]. Psöriyazis ile travma arasındaki ilişki kabul görse de, henüz PsA ve travma arasında spesifik bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir.

Psöriyazis hastalığı ve psöriyatik artrit oluşumunda ve alevlenme sürecinde birçok mikroorganizmanın rol aldığı bilinmektedir [56]. Psöriyaziste immün sistemi aktive eden tek bir faktör yoktur. İnfeksiyöz etiyolojinin rolü bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlarla ilişkili vakaların bildirilmesiyle düşünülmüştür. Guttat psöriyazis ile *Streptococcus pyogenes* (Str. pyogenes) arasındaki ilişki, ilk olarak 50 yıl önce bildirilmiştir. A grubu (Str. pyogenes) streptokokların guttat psöriyazisini tetiklediği bilinmektedir. Grup C ve G streptokok türleri de, psöriyazis hastalarının tonsillerinden izole edilmiştir. Streptokok infeksiyonları yanında psöriyatik deride *Stafilokok aureus* (S. aureus) kolonizasyonları da izlenmiştir. Normal deride %5-30 arasında olan S. aureus kolonizasyonu, psöriyatik deride %60 oranında görülmüştür [57].

Yapılan çalışmalarda psöriyatik deride enterotoksin salgılayan S. aureus kolonizasyonu olan hastalarda PASI, S. aureus kolonizasyonu olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur [58]. HLA Cw6 alleli taşıyan psöriyazisli hastalarda infeksiyonlar akut tetikleyicilerdir [59]. Streptokokkal süper antijenlerin T hücre ekspresyonunu indüklediği, böylece T hücrelerinin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofajlar, langerhans hücreleri, keratinositleri tetikleyerek immün sistemi aktive eder [60]. Tonsillektomiden sonra psöriyazis

remisyonu görülmesi de streptokokal infeksiyonların hastalığı tetiklediğini gösteren bir başka kanıttır [56].

Viral ajanlar da hastalığı süperantijen ve immün sistem aktivasyonu yoluyla tetikleyebilir veya alevlendirebilir. Hepatit C virüsü, Parvovirüs B19 ile ilişkili psöriyazis olguları literatürde mevcuttur [61, 62]. İnsan immün yetmezlik tip 1 virüsü (HIV-1) bir diğer önemli tetikleyicidir. HIV pozitif hastalarda psöriyazis sıklığının artmadığı ancak hastalığın daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir [63].

Kutanöz kandida albicans infeksiyonu da psöriyazis lezyonlarında alevlenmeye neden olabilir. Psöriyazisli hastalarda saçlı deri lezyonları oral antifungal ilaçlarla (ketokonazol gibi) tedavi edildiğinde belirgin düzelmeler görülmüştür [64].

Psöriyatik deri örneklerinde %89-90 human papilloma virüs DNA'ları bulunmuştur. Bu virüs ailesinin nonlitik siklusla keratinositlere girip, taşıdığı E6 ve E7 gibi proteinlerle keratinosit proliferasyonunu indükleyebildiği gösterilmiştir [65].

2.1.2.KLİNİK ÖZELLİKLER

Psöriyatik artrit (PsA), spondiloartrit grubunda yer alan, periferik eklemler, entezis bölgeleri ve omurgayı etkileyen kronik inflamatuvar bir artrittir. [13]. PsA'da görülen eklem tutulum şekilleri izole monoartritten ciddi erozyonla giden mutilan artrite kadar oldukça geniş yelpazededir. Hastalık periferik eklemlerin yanında aksiyel omurgayı da tutabilmektedir [66]. PsA'da görülen eklem tutulum şekilleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Psöriyatik artrit her iki cinste eşit görülürken, psöriyatik spondiloartropati yaşlı erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir (E/K: 6/1). Psöriyatik spondiloartropatinin şiddeti ankilozan spondilitten daha azdır. Psöriyatik spondiloartropatinin önemli özelliklerinden birisi genelde periferik artrit de görülmesidir [67]. Psöriyatik artrit ile ilgili ilk sınıflama 1973'de Moll ve Wright tarafından yapılmıştır [68]. Bu kriterlere göre hastada psöriyazis tanısı bulunmalıdır [69].

Tablo 1: Psöriyatik artritte eklem tutulum şekilleri

Psöriyatik artritte eklem tutulum şekilleri	Sıklığı (%)
Distal interfalangeal eklem tutulumunun baskın olduğu artrit	25-60
Artritis mutilans	<10
Simetrik poliartrit (Romatoid artrit benzeri)	25
Asimetrik oligoartiküler artrit	70
Spondilit ağırlıklı artrit	40

CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis) grubunun 2006 yılında yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama geliştirilmiştir. PsA için bu kriterlerin spesifikliğı ve sensitivitesi oldukça yüksek bulunmuştur. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriyazis varlığı zorunlu değildir. Tablo 2’de CASPAR kriterleri görölmektedir [70].

Tablo 2: Psöriyatik artrit sınıflandırma kriterleri

Puan	Kategori	Açıklama
2	Psöriyazis varlığı veya öyküsü veya aile öyküsü	Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında öykü bulunmalıdır.
1	Tırnak değışikliğı	Onikoliz, pitting veya hiperkeratoz
1	Romatoid faktör negatifliğı	ELİSA veya nefolometrik
1	Daktilit varlığı veya öyküsü	Parmağın tamamında şişme
1	Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik oluşumu	Osteofit formasyonu dışlanmalıdır.

*Bu kriterlere göre PsA sınıflandırması için inflamatuvar artrit yanında yukarıdaki tablodan alınan puan ≥ 3 olmalıdır.

2.1.2.1.Eklem tutulum şekilleri

En sık kullanılan sınıflama kriterleri Moll ve Wright tarafından geliştirilen, PsA' yı 5 alt tipe ayıran kriterlerdir. Farklı alt tipler bir arada bulunabilir veya birbirine dönüşebilir. Başlangıçta monoartrit ile başlayıp sonrasında poliartrite dönebilmektedir. Artritis mutilans genelde uzun hastalık süresi sonrası oluşmaktadır [71].

1-Distal interfalangeal eklem (DİF) tutulumu: PsA'da DİF eklemlerin tutulumu, diğer hastalıklardan ayırt edici özellik olarak düşünülür. DİF eklem tutulumu, PsA'lı hastalarda diğer inflamatuvar artritlere göre daha sıktır [49]. Birçok çalışmada simetrik DİF eklem tutulumunun %56 oranında PsA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [69, 71]. Simetrik veya asimetric olabilir, bir veya daha fazla DİF eklemi tutulabilir, diğer eklem tutulum şekilleriyle birlikte olabilir. DİF eklem tutulumunun PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile de ilişkisi bilinmektedir [72].

2-Oligoartiküler veya monoartiküler artrit: Bu tutulum şekli değişik serilerde %11-70 arasında bildirilmektedir [68, 73]. PsA'nın başlangıcında yaklaşık %90 civarında bu tutulum şekli görülmektedir [74]. Psöriyaziste eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. Diz gibi büyük eklemler yanısıra DİF, proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve metatarsofalangeal eklemleri asimetric olarak tutar. Daktilite yol açabilir. Aynı zamanda bu patern, erkek hakimiyetine sahiptir [72].

3-Simetrik poliartrit: PsA için ilk yıllarda asimetric tutulum tanımlansa da RA benzeri simetrik tutulum da olabilmektedir. Simetrik tutulum daha çok el ve ayak parmaklarında olmaktadır. Kadın hakimiyeti daha fazla görülmektedir [73]. RA ile karışabilmekle beraber DİF eklemlerin daha sık tutulumu, DİF ve proksimal interfalangeal eklemlerde kemik ankilozuna eğilimin daha fazla olduğu gözlenmektedir. Poliartiküler form, PsA başlangıcında %3 oranında ve daha çok uzun hastalık süresine sahip hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda eklem destrüksiyonu da yaygındır [75, 76].

4-Artritis mutilans: Genelde, subluksasyonla giden, ciddi hasar görmüş eklemlere ve teleskopik parmaklara yol açan bozukluğun olduğu destrüktif eroziv artrit son dönemi olarak tanımlanır. Artritis mutilans, uzun süren hastalık ve kadın hakimiyeti ile ilişkilidir [77].

5-Spondiloartropati: PsA'da spondiloartrit çok baskın olarak görülmemektedir. Daha dikkatli incelenirse hastalarda %20-40 civarında aksiyel tutulum görülebilir; bu oran uzun

sürelî izlemde %51'e kadar çıkabilmektedir [78]. Sakroiliyak tutulum simetrik veya asimetrik olabilmektedir. Bilateral tutulumun HLA-B27 ile güçlü bir ilişkisi vardır [79]. Bu hastalarda spinal tutulumda takipte ortaya çıkabilmektedir. Spinal tutulumda servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Spinal tutulum iki şekilde olabilir. Biri AS benzeri ankilozla giden, diğeri ise eroziv/inflamatuvar tiptedir [80, 81].

2.1.2.2.Diğêr bulgular

1-Daktilit: Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondiloartritlerin genel bulgusudur. El veya ayakta tek parmağın tamamen şişliğı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Daktilit, PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık %30-40 oranında ortaya çıkabilmektedir [66, 78]. Genelde bir veya iki parmak etkilenirken ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla olmaktadır. DİF eklemlerin tutulumu ile daktilit arasında bir ilişki vardır. Daktilit görülen parmakta erozyon daha fazla oluşur [82]. Manyetik rezonans ile daktilitli parmakta yumuşak doku ödemi, fleksör tenosinovit, kemik ödemi ve sinovit görülmektedir [83].

2-Entezit: Semptomatik entezopati PsA'da %20-40 oranında görülmektedir [84]. Tendonun kemiğe tutunduğı yerlerdeki inflamatuvar lezyonlar, spondiloartritlerin önemli bir özelliğidir ve tüm spondiloartritlerde bu inflamatuvar lezyonun anahtar patojenik rolü olduğu bilinmektedir [85]. PsA'da entezit en çok aşil tendonu ve plantar fasyada görülmektedir. Entezit oligoartiküler tipte daha sık gözlenir [86].

3- Periferal ödem: Periferik ödem inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA'da da olabilmektedir. Daha çok alt ekstremitede ve simetrik olarak görülmektedir. PsA başlangıcında veya sonraki yıllarda ortaya çıkabilir. Etkilenmiş olan bölgede tenosinovit, lokal entezit, ödem görülebilmektedir [87]. Genellikle steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Ayrıca periferal ödem yapan nedenler arasında lenfödem de bildirilmektedir [88].

4- Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitis sendromu: SAPHO sendromu (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitis) nadir görülmekle beraber PsA'nın subgrubu olarak sınıflandırılmaktadır. PsA'lı hastalarda %3'ten az olarak görülmekle beraber SAPHO'lu hastaların %67'sinde psöriyazis bulunmaktadır [89].

5- Psöriyatik onikopakidermoperiostitis: Çok nadir vakalarda bildirilen psöriyatik onikopakidermoperiostitiste bir veya birden fazla parmak ucunda ciddi tutulum, ciddi tırnak değışikliği, yumuşak doku şişliğı ve grafilerde periostal reaksiyon görülmektedir [90].

6- Cilt değişiklikleri: Psöriyatik lezyonlar hafiften çok yaygın forma kadar olabilmektedir [91]. Cilt lezyonunun ciddiyeti ile PsA şiddeti arasında ilişki yoktur [2]. Bununla beraber %30-40 hastada psöriyatik lezyonların arttığı dönemde PsA'da alevlenmeler olabilmektedir [91].

7- Tırnak tutulumu: Komplike olmayan psöriyaziste tırnak tutulumu %20-40 iken PsA'lı hastalarda tırnak tutulumu yaklaşık olarak %60-80 arasındadır [73]. Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme, hiperkeratoz görülebilmektedir. Tırnak değişikliği artrit 1-2 yıl önce ortaya çıkabilmektedir [69]. DİF eklem artrit ile tırnak değişikliği arasında yakın ilişki (%80-100) bulunmaktadır. Tırnak değişikliği olanlarda DİF eklem tutulumu, DİF eklem tutulumu olanlarda ise tırnak değişikliği fazla oranda görülmektedir [2].

8- Diğer tutulumlar: Göz tutulumu olarak en fazla konjonktivit gözükürken, üveit yaklaşık %7 hastada görülebilmektedir. Ayrıca oral ülserasyon, üretrit, aort kapak hastalığı da PsA'lı hastalarda görülebilmektedir [92].

2.1.2.3.Laboratuvar Bulguları

Psöriyatik artrit için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Birçok çalışma hastalığı aktif dönemlerinde akut faz değerlerinin yükselebileceğini göstermektedir. Genel olarak kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [93]. Hipergamaglobulinemi de PsA'lı hastalarda görülebilmektedir. Artmış IgA düzeylerinin spondiloartrit ile ilişkisi bildirilmiştir [79]. Özellikle poliartiküler tutulumlu hastalarda CRP ve ESH değerleri ile hastalık aktivasyonu arasında korelasyon mevcuttur [94]. RF pozitifliği yaklaşık olarak %5-10 civarındadır [73]. Anti-CCP düzeyi PsA'lı hastalarda %6-10 civarındadır [95]. Bu pozitiflik daha çok poliartiküler tipte ve kadınlardadır. Antinükleer antikor (ANA) pozitiflik oranı ise %10-14 arasında seyretmektedir [73].

Hiperürisemi deri lezyonunun şiddetine göre %10-20 vakada tespit edilebilmektedir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre döngüsüne bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur [96]. Ürik asit seviyesi ile cilt tutulumu arasında bir ilişki yoktur.

2.1.2.4.Radyografik Değişiklikler

1.Periferik değişiklikler: DİF eklem tutulumu ve asimetric oligoartrit PsA'da iyi tanımlanan özelliklerdendir. Entezis bölgesinin tutulumu plantar fasya veya aşıl tendonu gibi

bölgelerde yeni kemik oluşumuna yol açabilir. Psöriyazis olan hastalarda deformite olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. RF pozitif olan psöriyazisli grupta hasar daha az olmaktadır [97]. PsA'lı hastalarda erozyon %35-70 arasındadır. Erozyon uzun hastalık süresi olanlarda ve poliartiküler formda daha fazladır. Sık görülen DİF eklem tutulumu RA'dan ayırımında önemlidir ve periartiküler osteopeni PsA'da pek olmamaktadır. Destruktif değişikliklerden olan kalem hokka görünümü entezis sonucunda ortaya çıkmaktadır. Proliferatif değişiklikler olarak periostit, bıyık görünümü, ankiloz ve eklem füzyonları olabilmektedir [73].

2.Spinal değişiklikler: Sakroiliyak tutulum, asimetric veya simetric şekilde olabilmektedir. Asimetric tutulum AS'den daha fazla görülmektedir. Spinal tutulumda AS'den farklı olarak zigoapofizyal tutulum ve lomber vertebra tutulumu daha azdır. PsA'da asimetric ve atlamalı vertebra tutulumu ile servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Omurgada görülen paravertebral ossifikasyon ya da 'tıknaz' sindesmofitler AS'deki marjinal sindesmofitten farklı olarak görülmektedir [98].

2.1.2.5.Ayırıcı Tanı

Psöriyatik artrit klinisyenler için tanıda önemli ipuçları veren bir hastalıktır. İzole entezitten, spondilit veya poliartrite kadar giden oldukça geniş bir yelpazesi mevcuttur. Hiperürisemi %20 civarında görüldüğü için, kristal artropatilerinin de dışlanması gerekmektedir. Bu nedenle gerekli olduğu durumlarda eklem sıvısı incelenmelidir. PsA'nın travma sonrası gelişebileceği veya alevlenebileceği bilinmektedir. Travma sonrası artrit kalıcı olduğu durumlarda PsA akla gelmesi gereken hastalıklardandır [93].

Cilt veya tırnak bulgusunun olmadığı durumlarda, PsA ile diğer artropatilerin ayırımı zordur. PsA'yı düşündüren bulgular DİF eklem tutulumu olması, sosis parmak, asimetric eklem tutulumu, aksiyel tutulum ile infeksiyon hikayesi olmadan periferik tutulumun olması ve tırnak değişikliklerinin olmasıdır [93].

2.1.2.6.Psöriyatik artritte görülen klinik bulguların izlenmesi

Psöriyazis: Psöriyazis şiddetini değerlendirmek için psöriyazis alan şiddet indeksi (PASI) skoru kullanılmaktadır. Bu indekste baş, kollar, gövde ve bacaklarda görülen

psöriyatik cilt tutulumu değerlendirilmektedir. Yine Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) hastalığın, kişinin iyilik hali üzerine etkilerini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır [99].

Periferik Artrit: PsA'lı hastalarda ise bu sayılar 76 şiş, 78 hassas olarak takip edilmektedir. PsA'lı hastalarda, RA hastalarında olduğu gibi hastalık aktivitesini saptamada genellikle hassas eklem, şiş eklem, hasta global, CRP veya ESH'nın kullanıldığı Hastalık Aktivite Skoru (DAS 28) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) kullanılır [100].

Aksiyal Hastalık: Psöriyatik artritli hastalarda %25-78 oranında görülmektedir. Hastalarda genellikle heterojen bir tutulum mevcuttur. Aksiyel tutulumu değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanılmaktadır [101].

Entezit: Entezit, tendon ve eklem kapsülü tutulumu PsA için önemli bir özelliktir. Entezit açısından oluşturulan değerlendirme ölçütlerinde 66 veya 17 entezit bölgesindeki hassasiyete bakılmaktadır. Ancak takipte entezit açısından önemli yerler aşıl tendonu ve plantar fasyadır [102].

Daktilit: Daktilit veya parmakta şişme hastaların yaklaşık yarısında görülebilmektedir. Daktilit ile ilgili ölçütler hala gelişme aşamasındadır [103].

2.1.3. Tedavi

1. Steroid Olmayan Anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİD)

PsA tedavisine genellikle bir Steroid Olmayan Anti-inflamatuvar ilaç (NSAİD) ile başlanmaktadır. Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve non selektif NSAİD'ler kullanılabilir. NSAİD'leri karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. NSAİD seçimi hekimin tercihinine bağlıdır [104].

2. İkinci basamak tedavi (hastalık modifiye edici ajanlar, DMARD)

Hastanın artritine NSAİD ile yanıt alınmadığında ya da eroziv hastalık için risk faktörü taşıyan hastalarda erken dönemde gündeme gelir. Agresif hastalıkta, eklem deformitesi veya radyolojik olarak eroziv hastalık göstergelerinin varlığında mutlaka DMARD'lar tedaviye eklenmelidir. İkinci basamak tedavide hastada psöriyazisin varlığı, cilt

tutulunun oranı göz önünde bulundurularak, eklem ve cilt lezyonları için uygun bir tedavi planlanmalıdır [105].

Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir. En sık tercih edilen ajandır. Cilt ve artrit bulguları üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Oral metotreksatın (Mtx) haftada bir kullanılması hasta açısından avantaj oluşturur. 7,5-25 mg/hafta tek doz ya da aynı gün içerisinde bölünerek verilebilir. Hastada, uygun doz ile yanıt 4-6 hafta içerisinde başlar. 15 mg üzerindeki dozlarda GİS emilimi etkilenebileceğinden parenteral uygulama önerilmektedir. Hastalara folik asit desteği verilmelidir. 25 mg metotreksat tedavisine 6-8 hafta yanıt vermeyen hastalarda farklı seçenekleri değerlendirmek gereklidir. Diğer taraftan metotreksata yanıt veren hastada metotreksatın kesilmesi ile cilt ve eklem bulgularında alevlenme görülebilir. Bu nedenle doz düşürülerek ilaç kesilmelidir [106].

Mtx'in en ciddi potansiyel yan etkileri karaciğer toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı ve kemik iliği baskılanmasıdır.

Sulfasalazin

PsA tedavisinde geçmişe göre eski önemini taşımamaktadır. Yapılan çalışmalarda ekstraaksiyel artrit ve seronegatif spondiloartropatilerde plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir [107]. İlacın cilt lezyonlarına da etkinliği düşüktür.

PsA'yı kontrol altına almak için gerekli doz, RA için kullanıldığı dozdan daha yüksektir. Hastalarda sıklıkla GİS yan etkiler görülür. Ek olarak, ilaca bağımlı lupus ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir [107].

Leflunomid

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda leflunomidin plaseboya göre "Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)" skorlamasında ve PASI skorlamasında iyileşme sağladığı ve cilt lezyonlarında gerileme yaptığı gözlenmiştir. İshal ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme sık karşılaşılan yan etkilerdendir [108].

Siklosporin

İmmünsüpresif etkisini, yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Transplant hastalarında kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda (günlük 2,5-5 mg/kg) kullanılır. Etkisi 3-4 ayda ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda cilt ve artrit bulgularında etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak düşük dozlarda bile renal toksisiteye neden olması nedeni ile kullanımı sırasında yakın takip gerektirir [109].

Antimalaryaller

Klorokin ve hidroksiklorokin seçilebilecek ajanlardır. Hidroksiklorokin retinal toksisite riski daha az olması nedeni tercih edilir. Antimalaryallerden yanıt alınması 3 ayı bulabilir. Geçmişte sıkça tercih edilse de günümüzde çok kabul görmeyen bir tedavi yöntemidir [105].

3.Glukokortikoidler

Yüksek dozda sistemik glukokortikoid kullanımından, ilacın kesilmesi esnasında püstüler cilt lezyonlarını arttırabileceği için mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ancak çok sayıdaki eklemde aritri olan hastalarda, inflamasyonun kontrolü için glukokortikoid tedavi gerekebilir. Birlikte DMARD kullanımı, glukokortikoid kesildikten sonra deri bulgularının alevlenme riskini azaltır. Oligoartiküler veya bir iki eklemde persistan aritri olan poliartiküler olgularda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir [110].

4.Biyolojik ajanlar

Etanercept

TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölümleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Yapılan birçok çalışmada etanerseptin plaseboya göre ACR 20-50-70 yanıtlarında ve PASI skorlamasında belirgin bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Yine hastaların sağlık değerlendirme anketinde, fonksiyon ve özürülük indekslerinde belirgin iyileşme gözlenmiştir.

Etanersept alan hastalarda radyolojik progresyonun yavaşladığı gösterilmiştir [111]. Faz II ve faz III çalışmalarını takiben 2002'de Amerika'da FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. TC Sağlık Bakanlığı onayını ise 2004 yılında almıştır. Haftada iki kez 25 mg ve haftada bir kez 50 mg subkutan olarak uygulanan formları mevcuttur. Çok merkezli faz III çalışmada cilt lezyonları, yaşam kalitesi ve fonksiyonlarda önemli düzelme ve radyolojik progresyonda inhibisyon izlenmiştir [112].

İnfliksımab

%75 insan ve %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Hem TNF- α 'yı inhibe eder hem de aktive T lenfositlerinde apoptozu indükler. İnfliksımab ile yapılan çalışmalarda ilacın 3 mg/kg tek doz uygulanması ile sinoviyal makrofaj sayısında belirgin azalma sağlanmıştır [113]. İnfliksımab ile yapılan en kapsamlı çalışmalar çift kör randomize IMPACT 1 (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) ve IMPACT 2 çalışmalarıdır. PSARC ve PASI skorlarında iyileşme sağlandığı, yaşam kalitesinde ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme izlendiği gösterilmiştir. Yine infliksımabın DMARD ile etkinlik sağlanamayan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir [114, 115]. 0, 2 ve 6. haftalarda ve daha sonra 8 hafta arayla 5 mg/kg dozda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. Sağlık Bakanlığı PsA'da kullanımını için 2005'de onay vermiştir.

Adalimumab

İlk tam insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. İnfliksımab'a benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Adalimumab ile yapılan en geniş randomize çalışma, ADEPT çalışmasıdır [116]. 315 hastanın katıldığı çalışmada PASI skorlamasında şiş, ağrılı eklem sayısında belirgin iyileşme saptanmıştır. Yine radyolojik progresyonda azalma sağladığı gösterilmiştir [117]. İki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır. Sağlık Bakanlığı onayı 2006 yılında alınmıştır.

Golimumab

İnsan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Psöriyazis ve PsA tedavisinde etkindir. G0 Reveal çalışmasında 405 PsA'lı hasta prospektif olarak takip edilmiş ve ACR 20 yanıtlarında PASI skorunda iyileşme saptanmıştır. Yine hastaların tırnak değişikliklerinde, daktilit ve entezit bulgularında düzelme saptanmıştır [118].

Ko-stimülasyon blokerleri

T hücre düzenleyici ajanlar olarak alefasept (insan füzyon proteini) ve abatacept (rekombinant insan füzyon proteini) tedavide kullanılabilir. Alefasept ile ilgili çalışmalar daha çok psöriyazisli hastalarda mevcuttur. PsA'daki etkinliği ilgili bir çalışmada gösterilmiştir. Diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda tercih edilebileceği belirtilmektedir [119]. Abatacept ise RA'da kullanılmaya başlanmış olan bir ilaçtır. Faz II çalışmada PsA'da etkinliği saptanmıştır. Diğer TNF alfa blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir [120].

Ustekinumab

IL-12/IL-23 inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Başlangıçta psöriyazis tedavisinde kullanılmaya başlanmış olan ustekinumab ile ilgili PsA'da yapılan plasebo kontrollü çalışmada faydası gösterilmiştir. Cilt bulgularında belirgin iyileşme olurken, entezit ve hasta fonksiyonlarında da iyileşme gözlenmiştir [121].

Diğer tedaviler

Üstteki tedaviler dışında vaka bazında bazı ilaçlar denenmiştir. IL-1 antagonisti olan anakinra, anti CD-20 olan rituksimab, IL-6 reseptör antikoru olan tosilizumab, janus kinaz-3 inhibitörü, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B inhibitörü olan denosumab ile ilgili vaka çalışmaları mevcuttur [122, 123].

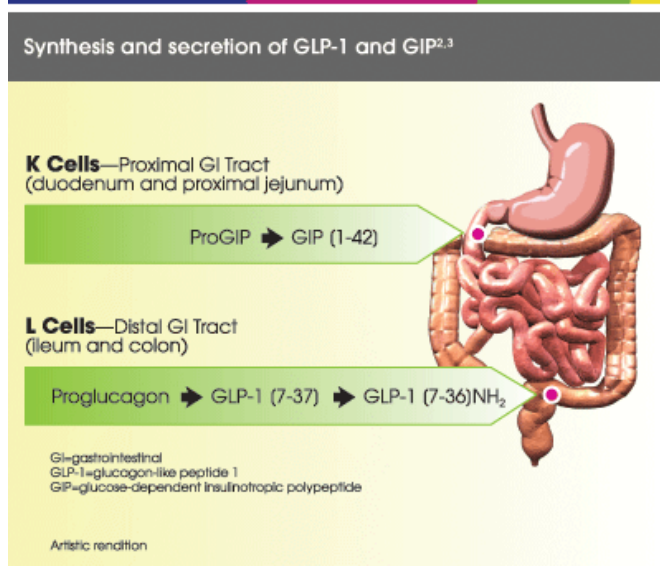
2.2. İNKRETİNLER

Diyabet hastalarının en büyük sorunu insülin rezistansı, insülin salgısında azalma ve geç salgılanmadır [124]. Son yıllarda kan şekeri düzeyinin kontrolünde pankreastan salınan amilin ve ağırlıklı olarak ince bağırsak endokrin hücrelerinden salgılanan inkretinlerin keşfi ile tedavide yeni umutlar doğmuştur. Bu hormonlar yemek yendiğinde şekerin kana karışmasını takip eden bir kaç dakika içinde salınmaktadır. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salınımının %60'ından sorumludur. İki inkretin hormonu mevcuttur [125]:

1-Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1)

2-Glukoza bağımlı insülinotropik peptid (GIP)

Şekil 1: İnkretinlerin sentez ve sekresyonu

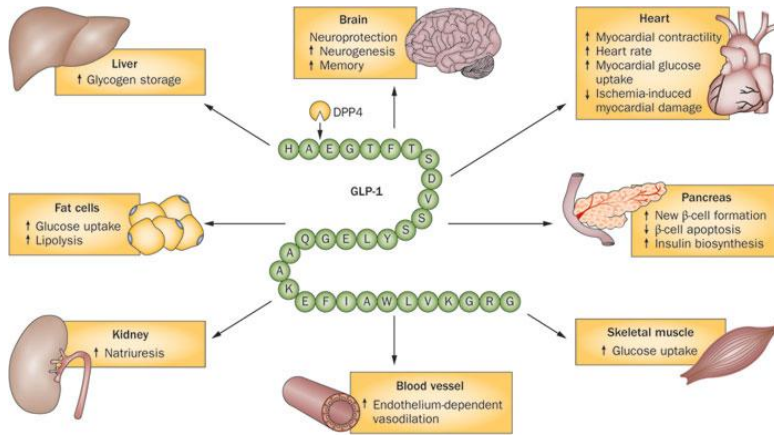


GLP-1, inkretin hormonların insülinotropik etkilerinin yaklaşık %80'lik kısmını oluşturmaktadır. GLP-1, GIP'ten farklı olarak gastrik boşalma, kilo kaybı ve glukagon salınımının inhibisyonu gibi etkileri sebebiyle major inkretin hormonudur. Bu nedenle birçok çalışmada GLP-1 araştırılmaktadır.

Tablo 3: İnkretinlerin Özellikleri

GLP-1	GIP
İleum ve kolondaki L hücrelerinden salınır	Duodenumdaki K hücrelerinden salınır
Glukoza bağımlı bir şekilde beta hücrelerinden insülin yanıtını uyarır	Glukoza bağımlı bir biçimde beta hücrelerinden insülin yanıtını uyarır
Gastrik boşalmayı inhibe eder	Mide boşalması ile minimal etkilidir
Besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır	İştah ve vücut ağırlığına etkili değildir
Glukoza bağımlı olarak, alfa hücrelerinin glukagon salgılamasını inhibe eder	Glukagon üzerine etkisi yoktur

Şekil 2: GLP-1



İnkretin hormonlarının glukoz dengesi üzerindeki etkilerinden başka, anti-inflamatuvar etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Exenatide, tip 2 DM tedavisinde kullanılan GLP-1 analoğu antidiyabetik bir ilaçtır. Exenatide ile yapılan çalışmalarda tedaviyle birlikte inflamatuvar moleküllerde (doku faktörü, IFN-gama, IL-2, IL-17, IL-1 beta) ve kaspaz 3 aktivasyonunda belirgin bir azalma gözlenmiştir [126]. Obez olmayan tip 1 DM fare modellerinde exenatide kullanımı ile glukoz regülasyonu sağlanmış, pankreas hücrelerindeki inflamasyonda azalma gözlenmiştir. [127]. Hadjiyanni ve ark'larının yapmış olduğu bir çalışmada, GLP-1R sinyalizasyonu ile farelerdeki lenfosit proliferasyonunun düzenlendiği görülmüştür [128]. Iwai ve ark'larının çalışmasında GLP-1 agonistleri ile rat beyin astrositlerinde IL-6, IL-beta ve adiponektin sekresyonunda azalma gözlenmiştir. Adiponektin inhibisyonu protein kinaz A yolağının inhibisyonuyla ortaya çıkmıştır [129]. Marx ve ark'ları GLP-1 agonistlerinin, aynı yolak üzerindeki inhibisyon ile kemokinler (CXCL 9-10), ICAM 1-3, STAT-1 ekspresyonlarında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir [130]. Hattori ve ark'larının çalışmasında GLP-1 agonisti olan liraglutide verilerek, insan umbilikal ven epitelial hücrelerinde NO salınımında artış, TNF alfa tarafından üretilen sitokinlerin salınımında ciddi bir inhibisyon görülmüştür [131]. Euchi ve ark'larının çalışmasında, Japon tip 2 DM ve NASH (Non alkolik steato hepatit) hastalarına liraglutide tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde ve karaciğer hücrelerinin inflamasyonunda belirgin iyileşme gerçekleşmiştir [132]. Matsubara ve ark'ları koroner arter hastalığı olan tip 2 DM hastalarında, bir DPP-4 inhibitörü olan sitagliptin tedavisi uygulamışlardır. Tedavi sonrası periferik arteriyel tonometri indeksi bakılarak, endotelial fonksiyonda ve inflamasyonda belirgin iyileşme görülmüştür [133]. Catarina ve ark'larının yaptığı çalışmada, obez ve tip 2 DM olan ratlarda sitagliptin tedavisi sonrası renal inflamatuvar sitokinlerde ve oksidatif strese azalma görülmüştür [134].

3.ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM

Araştırmamız kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurul komitesinin 08.03.2013 tarihli 2013/08-25 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Araştırmamız 07 Mart 2013- 01 Ocak 2014 tarihleri arasında yapıldı.

3.1.Araştırma Grubu

Bu çalışmaya, 2013-2014 tarihleri arasında Romatoloji Poliklinik takibinde olan, CASPAR kriterlerine [135] göre sınıflandırılmış, diyabeti olmayan 97 psöriyatik artritli hasta ve 57 sağlıklı kontrol (cinsiyet, yaş ve VKİ açısından hasta grubuyla eşleşen) alındı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki bildirgesine uyuldu.

3.2.Klinik Değerlendirme ve Ölçümler

PsA'li hasta grubunun demografik ve klinik verileri (hastalık tanı yılı, aksiyel-periferik eklem tutulumları, hassas-şiş eklemler, daktilit-entezit-üveit-psöriyazis gibi klinik bulgular, aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı, alınan ve almakta olunan tedaviler, eşlik eden komorbid hastalıklar) kaydedildi ve standart fizik muayeneleri yapıldı. Kan basınçları ERKA marka tansiyon aleti ile ölçüldü. Vücut ağırlıkları hafif giysilerle, ayakkabılar çıkartılarak ölçüldü. Boy ve bel çevreleri standart mezro ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi kg/m^2 olarak hesaplandı. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ölçümleri (oksiput-duvar mesafesi, tragus-duvar mesafesi, el-yer mesafesi, lateral lumbar fleksiyonlar, göğüs ekspansiyonu, servikal rotasyon, intermalleoler mesafe), modifiye Schöber testi santimetre (cm) cinsinden yine standart mezro kullanılarak yapıldı.

Sağlıklı grubun demografik verileri, standart fizik muayene bulguları kaydedildi. Vücut ağırlıkları hafif giysilerle, ayakkabılar çıkartılarak ölçüldü. Boy ve bel çevreleri standart mezro ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi kg/m^2 olarak hesaplandı.

3.3.Anketler ve Ölçekler

Psöriyatik artritli hasta grubunda, psöriyazise bağlı cilt tutulumunun ve eklem tutulumlarının kıyaslanması amaçlı bir dizi anket ve ölçek kullanıldı.

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) : 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde) içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama gibi günlük işleri

sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir [136]. Fonksiyonel özürülük ölçütlerinin arasında psöriyatik artritle hastalarda en çok kullanılan ve güvenilir olduğu bildirilen yöntem HAQ'dır [137].

Hasta global değerlendirmesi (Vizüel analog skala = VAS): 10 cm'lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretletirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (0-100 mm) [138].

DAS28): Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS28 skoru kullanıldı. Bu skorlama hs-CRP ve sedimentasyon kullanılarak ayrı ayrı hesaplandı [139].

$DAS28 = (0,56 \times HES^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0,7 \times \ln[ESH \text{ veya Crp}]) + (0,014 \times HGD[VAS - mm])$ (*HES: hassas eklem sayısı ŞES: şiş eklem sayısı HGD: hasta global değerlendirme*) formülü ile özel tipteki hesap makinesi aracılığıyla hesaplandı. Elde edilen değerler değerlendirilmesi 5,5 üstü yüksek aktivite değeri, 5,5 ve altı ile 3,6 üstü orta hastalık aktivite değeri, 3,6 ve altı ile 2,4 üstü düşük hastalık aktivite değeri, 2,4 ve altı, remisyon değeri olarak kabul edildi.

Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL): Hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilir geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir [140]. Hastalarımızın başlıca aktivitelerini, hislerini, sıkıntılarını, uykularını, ağrılarının şiddetini, sosyal ilişkilerini sorgulayan, 18 maddelik bir anketten oluşmaktadır. Her sorunun cevabı evet ya da hayır olarak verilir.

Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği (DLQI): Hastanın hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanı değerlendirme, okul/iş hayatı, kişisel ilişkiler, tedavi alt gruplarından oluşacak şekilde son 1 haftayı değerlendirmeye yönelik tasarlanmıştır. Anket 4 olası cevabın olduğu 10 sorudan oluşmaktadır. Başlangıçta normal popülasyonla kıyaslanarak geçerliliği sağlanmış, yüksek duyarlılık, tekrar edilebilirlik ve iç tutarlılık göstermiştir [141, 142].

Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi (PASI): Psöriyazisin şiddetini ve tutulumunu ölçen en yaygın ölçektir. Bu ölçekte vücut baş, kollar, gövde ve bacaklar olarak 4 parçaya ayrılır. Sırayla bu bölgelerin tutulum yüzdeleri, eritemleri, endurasyonları ve deskuamasyonları derecelendirilerek hesaplanır [143].

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI): Bu değerlendirmede hastalar 10 aktivitenin herbiri için, kendi seviyelerini, geçen haftayı göz önüne alarak 10cm'lik Vizüel Analog Skala (VAS) üzerinde işaretler. Standart mezro ile işaretlenen alan ölçülür. Puanlama sistemi 0 olunca çok kolay yapabilme,10'a kadar zorluk seviyesinde artışı gösterir. Toplam skor elde edilir [101].

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI):Bu indeks, hastalığın aktivitesini, progresyonunu ve prognozunu tanımlamada kullanılan bir indekstir. Son iki sorunun ortalaması alınarak toplam 5 sorudan elde edilen ortalama skor hesaplanır [101].

Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi (CPDAI): Psöriyatik artrit klinik değerlendirmesinde hastalık aktivitesini değerlendiren en önemli indekslerdendir. Bu indekste hastada bulunan veya bulunmayan başlıca 5 parametre değerlendirilmiştir. Bu parametreler sırasıyla periferik artrit, cilt tutulumu, entezit, daktilit, aksiyal tutulum olup olmadığıdır (Tablo 4). Tutulumların şiddeti 0-3 arası puanlanmaktadır. Puanlama yapılırken daha önce hesapladığımız HAQ, PASI, BASDAI, DLQI gibi ölçümlerde kullanılmaktadır [101].

Tablo 4: CPDAI

YOK(0)	HAFİF(1puan)	ORTA(2 puan)	CİDDİ(3 puan)
PERİFERİK ARTRİT	≤4 eklem(şiş veya hassas); normal fonksiyon (HAQ≤0,5)*	≤4 eklem ama fonksiyonel bozukluk; veya >4 eklem, normal fonksiyon	>4 eklem ve fonksiyon bozuk
CİLT TUTULUMU	PASI≤10 VE DLQI≤10	PASI≤10 ama DLQI>10;veya PASI>10 ama DLQI≤10	PASI>10 VE DLQI>10
ENTEZİT	≤3 bölge; normal fonksiyon HAQ≤0,5	≤3 bölge ama fonksiyon bozuk; veya >3bölge ama normal FONKSİYON	>3 bölge ve fonksiyon bozuk
DAKTİLİT	≤3 parmak; normal fonksiyon HAQ≤0,5	≤3 parmak ama fonksiyon bozuk; veya	>3 parmak ve fonksiyon bozuk

		>3parmak fakat normal fonksiyon	
AKSİYEL TUTULUM	BASDAI \leq 4; normal fonksiyon(ASQoL \leq 6)	BASDAI $>$ 4 ama normal fonksiyon; BASDAI \leq 4 ama fonksiyon bozuk.	BASDAI $>$ 4 ve fonksiyon bozuk

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi, CPDAI: Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi, DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği

*HAQ sadece artrit-entezit-daktilit olduğu zaman hesaplanır.

3.4.Örnek toplanması

Araştırma grubundan en az 8 saatlik açlık süresi sonrasında alınan kan numunesinden, araştırmada belirlenen parametreler için (bazal GLP-1, kreatinin, ALT, hs-CRP, sedimantasyon, açlık glukoz, açlık serum insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol) örnek ayrıldı. Kan örneklerinden soğuk santrifüj yöntemi (3000 devir/dk,10dk) ile serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -80 derecede muhafaza edildi.

3.5.Laboratuvar Ölçümleri

Araştırma grubunun serum GLP-1 düzeyleri Enzyme-Linked İmmünosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. GLP-1 kiti olarak EMD Millipore Corporation USA (intra-assay CV $<$ %1, inter-assay CV $<$ %10) kullanıldı. Araştırmamızda yer alan açlık kan glukozu, hs-CRP, kreatinin, ALT, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL Abbott Diagnostic orjinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Açlık insülin düzeyi, Abbott Diagnostic orjinal kitleri ile Abbott Architect 12000 otoanalizöründe (Illinois, USA) ölçüldü.

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hastaların verileri bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS v13.0 (SPSS inc. Chicago IL.) paket programına yüklendi. Çalışmada, elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca ve minimum-maksimum değerler olarak tanımlandı. Nominal veya ordinal veriler yüzde (oran)

olarak ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı; burada anlamlı çıkan verilerin ikili karşılaştırmaları yine Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tüm testler için çift yönlü *P* değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmamızda, 97 psöriyatik artritli hasta (65 kadın, 32 erkek; ortalama yaş:48 (25-65)) ve 57 sağlıklı kontrol (33 kadın, 24 erkek; ortalama yaş:43 (31-57)) bulunmaktaydı. Çalışma olgularının demografik ve klinik özellikleri (anket-ölçek sonuçları dahil) Tablo 5'te, laboratuvar sonuçları Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 5: Araştırma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Psöriyatik artritli, n=97	Sağlıklı kontrol, n=57	P değeri
Yaş(yıl)	48 (25-65)	43 (31-57)	0.09
Cinsiyet. E/K (%)	32/65 (33/67)	24/33 (42.1/57.9)	0.29
Hastalık süresi (yıl)	4 (0-43)		
Bel çevresi (cm)	97 (65-129)	94 (67-125)	0.08
VKİ (kg/m ²)	26.9 (18.9-41)	26.4 (17.9-38.4)	0.17
Sigara. %	28.9	40.4	0.15
BASFI (0-10)	1.9 (0-10)		
BASDAI (0-10)	4 (0-9)		
BASMI	2 (0-5)		
HAQ	0.62 (0-2.5)		
DAS28CRP	2.5 (0.8-5.2)		
PASI	2.7 (0-53.8)		
CPDAI	3 (0-12)		
DLQI	3 (0-28)		
ASQoL	7(0-18)		

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, DAS28: Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi, CPDAI: Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi, DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği, ASQoL: Ankilozan Spondilit, Yaşam Kalite Ölçeği

Tablo 6: Araştırma grubunun laboratuvar sonuçları

	Psöriyatik artritli, n=97	Sağlıklı kontrol, n=57	P değeri
Glukoz (mg/dL)	89 (63-121)	92 (63-112)	0.86
HDL-Kolesterol (mg/dL)	46 (26-93)	47 (31-92)	0.72
LDL-Kolesterol (mg/dL)	126 (75-290)	123 (73-233)	0.48
Total-Kolesterol (mg/dL)	200 (134-398)	198 (141-349)	0.94
Trigliserid (mg/dL)	106 (37-362)	117 (55-245)	0.58
Kreatinin klirensi (mL/min)	120.8 (70-197)	121.4 (79-187)	0.59
GLP-1 (Pm)	15.2 (3.6-58.6)	15.3 (3-56.3)	0.77
İnsülin (µIU/ml)	7.4 (2-24.7)	5.7 (2.5-14.2)	0.02
HOMA-IR	1.6 (0.4-5.6)	1.3 (0.4-3.3)	0.054
ESH (mm/saat)	26 (2-100)	12 (3-35)	<0.001
hs-CRP (mg/L)	4.9 (0.7-65.2)	1.5 (0.2-6.8)	<0.001

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid, ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, hs-CRP: Yüksek Duyarlı C-reaktif Protein, HOMA: Homeostatic Model Assessment

PsA' li hasta grubundaki ortalama bazal GLP-1 değerleri 15.2 (3.6-58.6) bulundu. Kontrol grubundaki ortalama GLP-1 değerleri ise 15.3 (3-56.3) saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p:0.77) (Tablo 6).

Psöriyatik artritli hasta grubunun ESH ve hs-CRP değerleri, sağlıklı kontrol grubunda saptanan değerlerden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (p<0.001). Grupların bazal GLP-1, kreatinin klirensi, ALT, açlık glukoz, açlık serum insülin, HOMA, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol sonuçları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 6).

Yapılan anket-ölçek sonuçları, fizik muayene ve klinik sorgulama sonrası psöriyatik artritli hasta grubu kendi içinde eklem tutulumlarına göre aksiyel predominant-periferik predominant-karışık olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup ve sağlıklı kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldı. Bazal GLP-1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde gruplar arasında kreatinin klirensi, ALT, açlık glukoz, açlık serum insülin, HOMA, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerlerinde de anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Aksiyel predominant, Periferik predominant, Karışık, Sağlıklı kontrol grubu; anket-ölçek ve laboratuvar sonuçları

	Aksiyel predominant n=14	Periferik predominant n=52	Karışık n=31	Sağlıklı kontrol n=57	P değeri
Yaş(yıl)	41.5 (25-58)	48 (25-65)	48 (29-63)	43 (31-57)	0.13
Cinsiyet, E/K (%)	3/11 (21.4/78.6)	20/32 (38.5/61.5)	9/22 (29/71)	24/33 (42.1/57.9)	0.3
VKİ (kg/m ²)	24.5 (18.9- 33.6)	28.3 (21.3- 37.8)	26.9 (19.3- 41)	26.4 (17.9- 38.4)	0.02
Bel çevresi (cm)	88.5 (65- 119)	94.5 (82- 129)	102 (67- 122)	94 (67-125)	0.08
Glukoz (mg/dL)	85.5 (77- 116)	90.5 (70- 113)	89 (63-121)	92 (63-112)	0.99
Total- Kolesterol (mg/dL)	197.5 (137- 290)	196.5 (139- 398)	205 (134- 301)	198 (141- 349)	0.93
HDL- Kolesterol (mg/dL)	53 (37-78)	45 (26-93)	47 (32-84)	47 (31-92)	0,08
LDL- Kolesterol (mg/dL)	127.5 (82- 201)	125 (75- 290)	135 (76- 196)	123 (73- 233)	0,93
Trigliserid (mg/dL)	91.5 (37- 164)	105 (53- 362)	116 (41- 342)	117 (55- 245)	0.37
Kreatinin klirensi (mL/min)	108.4 (70- 172)	125.6 (78- 197)	121.3 (89- 194)	121.4 (79- 187)	0.11
HOMA	1.6 (0.7-5.5)	1.7 (0.6-4.5)	1.6 (0.4-5.6)	1.3 (0.4-3.3)	0.09
Insülin (µIU/ml)	6.7 (2.7- 19.3)	7.5 (3.2- 17.5)	7.4 (2-24.7)	5.7 (2.5- 14.2)	0.06
GLP-1 (Pm)	14.4 (4.5- 40.1)	16.5 (3.6- 58.6)	14.2 (3.9- 58.2)	15.3 (3- 56.3)	0.97

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid, ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, VKİ:Vücut kitle indeksi, HOMA: Homeostatic Model Assessment

Aktif-inaktif hastalığı olanları karşılaştırmak için aktivite ölçütlerinden faydalanıldı. Sırasıyla CPDAI (<3 inaktif, ≥3 aktif) (Tablo 8), BASDAI(<4 inaktif, ≥4 aktif) (Tablo 9), DAS28 CRP (<2,3 inaktif, ≥2,3 aktif) (Tablo 10), ağırlı-şiş eklem sayısı, PASI, ESH, hs-CRP kullanıldı. Aktif ve inaktif hastaların kendi aralarında ve kontrol grubuyla GLP-1 düzeyi, bel çevresi, kreatinin klirensi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 8: CPDAI'ye göre inaktif, aktif ve sağlıklı grup karşılaştırmaları

	CPDAI<3 (n=40)	CPDAI≥3 (n=57)	Kontrol (n=57)	P değeri
Yaş(yıl)	48.5 (25-65)	46 (25-63)	43 (31-57)	0.17
Cinsiyet, E/K (%)	12/28 (30/70)	20/37 (35.1/64.9)	24/33 (42.1/57.9)	0.46
VKİ (kg/m ²)	26.9 (19.3- 37.7)	27 (18.9-41)	26.4 (17.9- 38.4)	0.3
Bel çevresi (cm)	93 (67-119)	98 (65-129)	94 (67-125)	0.08
Kreatinin klirensi (mL/min)	121 (75-197)	120 (70-194)	121.4 (79-187)	0.62
GLP-1 (Pm)	15.6 (3.6-58.6)	15.2 (3.9-58.2)	15.3 (3-56.3)	0.69

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid, VKİ: Vücut kitle indeksi, CPDAI: Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi

Tablo 9: BASDAI'ye göre inaktif, aktif ve sağlıklı grup karşılaştırmaları

	BASDAI<4 (n=48)	BASDAI≥4 (n=49)	Kontrol (n=57)	P değeri
Yaş(yıl)	46 (25-65)	49 (29-65)	43 (31-57)	0.03
Cinsiyet, E/K (%)	22/26 (45.8/54.2)	10/39 (20.4/79.6)	24/33 (42.1/57.9)	0.018
VKİ (kg/m ²)	26.7 (19.5- 37.8)	28.3 (18.9-41)	26.4 (17.9- 38.4)	0.24
Bel çevresi (cm)	92 (77-129)	98 (65-122)	94 (67-125)	0.06
Kreatinin klirensi	125.5 (75-197)	118.7 (70-188)	121.4 (79-187)	0.55

(mL/min)				
GLP-1 (Pm)	16.9 (4.2-58.6)	14.8 (3.6-58.2)	15.3 (3-56.3)	0.36

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid, VKİ:Vücut kitle indeksi, BASDAI:_Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

Tablo 10: DAS28 CRP'ye göre inaktif, aktif ve sağlıklı grup karşılaştırmaları

	DAS28CRP<2.3 (n=45)	DAS28CRP≥2.4 (n=52)	P değeri
Yaş(yıl)	48 (25-65)	47 (26-63)	0.69
Cinsiyet, E/K (%)	14/31 (31.1/68.9)	18/34 (34.6/65.4)	0.82
VKİ (kg/m ²)	27 (18.9-41)	27 (19.3-37.7)	0.6
Bel çevresi (cm)	97 (65-129)	95.5 (67-122)	0.96
Kreatinin klirensi (mL/min)	120.8 (70-187)	120.7 (77-197)	0.55
GLP-1 (Pm)	14.2 (4.3-58.6)	16.5 (3.6-45.8)	0.94

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, DAS28: GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid

Aksiyel ve periferik hastalığı olanlar ayrı ayrı alt grup analizi yapılarak, aktif-inaktif olarak gruplara ayrıldı. Aksiyel hastalığı olanlarda aktivite ölçütü olarak BASDAI, periferik hastalığı olanlarda ise DAS28 CRP kullanıldı. Gruplar arasında GLP-1 düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi.

GLP-1'in diğer değişkenlerle ilişkisini araştıran korelasyon analizleri de yapıldı:

1- GLP-1'in bel çevresi, TG, HDL, LDL, HOMA, BASMI ve İnsülin düzeyleri ile herhangi bir korelasyon göstermediği görüldü.

2- GLP-1 düzeyleri ile klinik (CPDAI, BASDAI, PASI, DAS28 CRP) ve laboratuvar aktivite göstergeleri (ESH, CRP) arasında da korelasyon saptanmadı.

Psöriyatik artritli hasta grubunda, 27 hasta (%17,5) kortikosteroid (KS) alıyordu.12 hasta (%7,8) anti-TNF ajan, 93 hasta (%95,9) steroid olmayan iltihap giderici ilaç (NSAİD),78 hasta (%80,4) metotreksat, 16 (%16,5) hasta leflunomid, 12 (%12,4) hasta

salazoprin kullanmaktaydı. İlaç kullanımları ile GLP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kortikosteroid alan-almayan hasta gruplarıyla sağlıklı kontrol grubunun demografik-klinik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında ESH ve hs-CRP değerleri haricinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11) (Tablo 12).

Tablo 11: Psöriyatik artritli kortikosteroid alan-almayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun, demografik ve klinik sonuçları

	Psöriyatik artritli kortikosteroid almayan grup, n=70	Psöriyatik artritli kortikosteroid alan grup, n=27	Sağlıklı kontrol, n=57	P değeri
Yaş(yıl)	46.5 (25-65)	49 (265-65)	43 (31-57)	0.22
Cinsiyet, E/K (%)	24/46 (34.3/65.7)	8/19 (29.6/70.4)	24/33 (42.1/57.9)	0.46
Hastalık süresi (yıl)	4 (0-43)	6 (0-43)		
Bel çevresi (cm)	97 (65-129)	96 (67-122)	94 (67-125)	0.12
VKİ (kg/m ²)	27 (18.9-41)	27 (19.3-35.6)	26.4 (17.9-38.4)	0.21
Sigara, %	30	26	40.4	0.26
BASFI (0-10)	1.3 (0-10)	3.4 (0-9.6)		
BASDAI (0-10)	3.1 (0-8.9)	5.4 (0-9)		
BASMI	2 (0-5)	3 (0-5)		
HAQ	0.5 (0-2.5)	1.25 (0-2.5)		
DAS28CRP	2.2 (0.8-4.4)	3.1 (1-5.2)		
PASI	2.85 (0-53.8)	2.4 (0-46.8)		
CPDAI	3 (0-10)	5 (0-12)		
DLQI	3 (0-28)	2 (0-27)		
ASQoL	6(0-18)	12 (0-18)		

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, DAS28: Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi, CPDAI: Kompozit Psöriyatik Hastalık Aktivite İndeksi, DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği

Tablo 12: Psöriyatik artritli kortikosteroid alan-almayan gruplar ile sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar sonuçları

	Psöriyatik artritli kortikosteroid almayan grup, n=70	Psöriyatik artritli kortikosteroid alan grup, n=27	Sağlıklı kontrol, n=57	P değeri
Glukoz (mg/dL)	91 (68-121)	88 (63-110)	92 (63-112)	0.74
HDL-Kolesterol (mg/dL)	46 (26-84)	49 (32-93)	47 (31-92)	0.51
LDL-Kolesterol (mg/dL)	126 (75-217)	125 (77-290)	123 (73-233)	0.44
Total-Kolesterol (mg/dL)	200.5 (134-313)	199 (152-398)	198 (141-349)	0.95
Trigliserid (mg/dL)	104 (37-362)	111 (41-322)	117 (55-245)	0.57
Kreatinin klirensi (mL/min)	121 (70-197)	119 (82-188)	121.4 (79-187)	0.65
GLP-1 (Pm)	14.5 (3.6-58.6)	16.7 (3.9-45.8)	15.3 (3-56.3)	0.71
İnsülin (µIU/ml)	7.2 (2-22)	7.7 (3.8-24.7)	5.7 (2.5-14.2)	0.06
HOMA-IR	1.6 (0.4-5.6)	1.73 (0.9-5.5)	1.3 (0.4-3.3)	0.09
ESH	25 (2-60)	28 (3-100)	12 (3-35)	<0.001
hs-CRP (mg/L)	4.6 (0.7-44)	6.7 (1.2-65.2)	1.5 (0.2-6.8)	<0.001

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid, HOMA: Homeostatic Model Assessment

5.TARTIŞMA-SONUC

Bu çalışmada PsA'lı hastalardaki GLP-1 değerlerinin sağlıklı kontrollerdekinden farklı olmadığı görülmüştür. PsA lokalizasyonu ve hastalık aktivitesi ile GLP-1 düzeyleri arasında da bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar, GLP-1'in PsA'da ortaya çıkan inflamasyonda rolü olmadığını düşündürmektedir.

PsA ile GLP-1 arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olan araştırmamızda hipotezimizin temelini, psöriyazisli hastalardaki inflamasyonla GLP-1 arasında ilişki olabileceğini düşündüren bazı gözlemler oluşturmuştur. PsA, psöriyazis ile ilişkili olarak gelişen, kronik inflamatuvar bir artrittir. Psöriyazis tanılı hastaların %5-30'unda PsA gelişmektedir. Hastaların %85'inde öncelikle psöriyazis oluşmakta, %15'inde ise öncelikle artrit tablosu oluşmaktadır [13].

Yapılan çalışmalarda psöriyazis ve PsA'lı hasta gruplarında tip 2 DM sıklığında artış görülmüştür [1-6]. Bu artış PsA'lı hasta grubunda daha belirgindir [7]. Bu duruma insülin direnci ve inflamasyon arasındaki ilişkinin neden olduğu düşünülmüştür. Psöriyazisdeki inflamasyonla GLP-1 ilişkisini düşündüren kanıtlar; daha çok olgu sunumu veya olgu serilerinden gelmektedir. Annesofie Faurschou ve ark'larının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada, tip 2 diyabeti, psöriyazisi olan obez hastalara gastrik bypass cerrahi uygulanmıştır. Postop dönemde ve preop dönemde postprandiyal GLP-1 seviyeleri ölçülüp kıyaslanmıştır. Operasyon sonrası hastaların kan şekerleri regüle olmuş, psöriyatik cilt lezyonları gerilemiştir. Üstelik bu etkiler hastaların kilo vermediği dönemde başlamıştır. Postprandiyal GLP-1 seviyeleri operasyon öncesine göre 20 kat artmıştır. Bütün bu etkiler GLP-1 ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan son çalışmalar, tip 2 DM hastalarında kullanılan inkretin arttırıcı tedavilerin [Glukagon Benzeri Peptid (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz dört (DPP-4) inhibitörleri], insülinotropik ve insülin direncini azaltıcı etkilerinin yanında anti-inflamatuvar etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Exenatide (GLP-1 analog) ile yapılan çalışmalarda, tedaviyle birlikte inflamatuvar moleküllerde (doku faktörü, IFN-gama, IL-2, IL-17, IL-1 beta) ve kaspaz 3 aktivasyonunda belirgin bir azalma gözlenmiştir [126]. Obez ve diyabetik farelerde, GLP-1 etkisi üzerine yapılan bir çalışmada GLP-1 artışıyla birlikte adipoz doku makrofajlarında azalma ve inflamatuvar yolakta ciddi bir inhibisyon gözlenmiştir [8]. Yakın zamanlı bir çalışmada psöriyazisi ve tip 2 DM'u olan obez hastaların tedavisinde liraglutide (GLP-1 analogu) kullanılmış, psöriyatik lezyonlarda anlamlı bir düzelme sağlanmıştır [10]. Yine psöriyazisli aynı zamanda tip 2 DM'u olan ve steroid/immünsüpresif tedaviyi kabul

etmeyen bir başka hastada, antidiyabetik ilaç sitagliptin (dipeptidil peptidaz dört (DPP-4) inhibitörü) tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra, henüz HbA1c düzeyinde bir değişiklik olmadan psöriyatik plak lezyonlarında ciddi bir düzelme gözlenmiştir [11].

Bu çalışmada, PsA hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kompozit indekslerden CPDAI kullandık. 2014'te FitzGerald ve ark'larının yaptığı PRESTA (Psoriasis Randomized Etanercept Study in subjects with psoriatic Arthritis) çalışmasında, CPDAI ile diğer bir aktivite indeksi olan DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) karşılaştırılmıştır. İki ayrı etanercept tedavi rejimi sonrası tedaviye yanıtı göstermede, CPDAI'nin daha kapsayıcı ve üstün olduğu görülmüştür. CPDAI içerdiği 5 parametre ile halen oldukça duyarlı ve popüler bir indekstir. Yakın zamanlı çalışmalarda CPDAI'nin, hasta global - doktor global değerlendirmeleri ve PsARC ile oldukça uyumlu olduğu gösterilmiştir [144, 145].

Hasta grubundaki ilaç kullanımının, özellikle kortikosteroidlerin plazma GLP-1 düzeylerini etkileyebileceğini düşünerek, kortikosteroid almayan hasta grubuyla, sağlıklı kontrol grubunun anket-ölçek ve laboratuvar sonuçlarını da karşılaştırdık. Ancak bu subgroup analizinde de GLP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Literatürde psöriyatik artrit dışındaki diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarla inkretin hormon ilişkisini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır. İncretin hormonların daha çok obezite, kardiyovasküler ve endokrin hastalıklarda araştırıldığı gözlendi. 2007'de Rheiner ve ark'ları çocuklarda açlık GLP-1 düzeylerini kilo kaybı öncesi ve sonrası değerlendirmişler, obez ve zayıf çocuklar arasında açlıkta plazma GLP-1 düzeylerinde anlamlı bir fark bulmamışlardır. Aynı yıl yayınlanan DA.de Lois ve ark'nın çalışmasında 99 diyabetik olmayan obez hastadan, düşük kalorili diyet sonrası kilo kaybı olan grupta bazal GLP-1 değerlerinde anlamlı bir azalma bulunmuştur. 2012 yılında DA de Lois ve ark'nın çalışmasında 202 obez hastada metabolik sendromlu grupta bazal GLP-1 düzeylerinde anlamlı bir düşüklük saptanmıştır.

Anoreksijenik bir hormon olan GLP-1 besin alımına yanıt olarak salgılanır. Normal bireylerde besin alımından 15 dakika sonra GLP-1 düzeyi artmaya başlayıp zirve konsantrasyonuna 30-45 dakika içinde ulaşır. Bazal düzeylerine ise 2-3 saat sonra iner. Bu nedenle obezite patogenezindeki rolü ile ilgili olarak literatürde postprandiyal GLP-1 yanıtları değerlendirilmiş olup açlık çalışmaları bu konuda yol gösterici olmamıştır. Çalışmamızdaki sonuca da GLP-1 ölçümlerinin açlıkta (bazal) yapılmış olması neden olabilir. Kendi

çalışmamızı da içeren bütün bu çalışmalardaki farklılıklara yaş ve genetik faktörlerin etkisi, ve farklı hormon kitlerinin kullanılması neden olabilir. GLP-1'in periferden ölçülmesi de sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. GLP-1'in kısa yarı ömrü nedeniyle periferden yapılan ölçümlerin intestinal L hücrelerinin gerçek yapımını göstermeyebileceği, GLP-1'in insülin salgılatma gücünü yansıtan potansiyelini ancak portal ven ölçümlerinin gösterebileceği belirtilmiştir [146]. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarına, oral glukoza GLP-1 yanıtını etkileyen mide boşalma hızı, intestinal geçiş zamanı, diğer hormonlar ve nöral faktörlerin de etkisi olabilir.

Sonuç olarak araştırmamızda, psöriyatik artritteki inflamasyon ve hastalık aktivasyonu ile GLP-1 düzeyleri arasında ilişki olmadığı ortaya konulmuştur. Bazal GLP-1 ile yapılan çalışmaların çoğunda farklı ve anlamsız sonuçlar çıkması, postprandiyal ya da perifer dışı GLP-1 ölçümü çalışmalarına ağırlık verilmesiyle çözümlenebilir. Hormon seviyelerini etkileyen diğer faktörlerde çalışmalarda göz önüne alınmalıdır.

6.KAYNAKLAR

1. Shapiro, J., et al., *The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study*. J Am Acad Dermatol, 2007. 56(4): p. 629-34.
2. Cohen, M.R., D.J. Reda, and D.O. Clegg, *Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 1999. 26(8): p. 1752-6.
3. Prey, S., et al., *Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. 24 Suppl 2: p. 23-30.
4. Qureshi, A.A., et al., *Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses*. Arch Dermatol, 2009. 145(4): p. 379-82.
5. Armesto, S., et al., *Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population*. Australas J Dermatol, 2012. 53(2): p. 128-30.
6. Solomon, D.H., et al., *Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis*. Ann Rheum Dis, 2010. 69(12): p. 2114-7.
7. Passalacqua, S., et al., *The Italian Registry of Therapeutic Apheresis: granulocyte-monocyte apheresis in the treatment of inflammatory bowel disease. A multicentric study*. J Clin Apher, 2011. 26(6): p. 332-7.
8. Lee, Y.S., et al., *Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes*. Diabetologia, 2012. 55(9): p. 2456-68.
9. Arakawa, M., et al., *Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4*. Diabetes, 2010. 59(4): p. 1030-7.
10. Ahern, T., et al., *Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012.
11. Nishioka, T., et al., *Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves psoriasis*. Dermatology, 2012. 224(1): p. 20-1.
12. Faurchou, A., et al., *Gastric bypass surgery: improving psoriasis through a GLP-1-dependent mechanism? Med Hypotheses*, 2011. 77(6): p. 1098-101.
13. Ogdie, A., et al., *Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK*. Rheumatology (Oxford), 2012.
14. Benedek, T.G., *Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I*. J Clin Rheumatol, 2013. 19(4): p. 193-8.
15. O'Neill, T. and A.J. Silman, *Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology*. Baillieres Clin Rheumatol, 1994. 8(2): p. 245-61.
16. Coates, L.C., et al., *Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum, 2012. 64(10): p. 3150-5.
17. Hernan, M.F., C. Gustavo, and M.C. Jose Antonio, *Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria*. Clin Rheumatol, 2013.
18. Taylor, W.J., *Epidemiology of psoriatic arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2002. 14(2): p. 98-103.
19. Setty, A.R. and H.K. Choi, *Psoriatic arthritis epidemiology*. Curr Rheumatol Rep, 2007. 9(6): p. 449-54.

20. Wilson, F.C., et al., *Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study*. J Rheumatol, 2009. 36(2): p. 361-7.
21. Nograles, K.E., R.D. Brasington, and A.M. Bowcock, *New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2009. 5(2): p. 83-91.
22. Duffin, K.C., et al., *Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction*. J Rheumatol, 2008. 35(7): p. 1449-53.
23. Pedersen, O.B., et al., *On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins*. Ann Rheum Dis, 2008. 67(10): p. 1417-21.
24. Gottlieb, M., A. Calin, and R.P. Gale, *Discordance for psoriatic arthropathy in monozygotic twins*. Arthritis Rheum, 1979. 22(7): p. 805-6.
25. Eastmond, C.J., *Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens*. Baillieres Clin Rheumatol, 1994. 8(2): p. 263-76.
26. Queiro, R., et al., *HLA-C locus alleles may modulate the clinical expression of psoriatic arthritis*. Arthritis Res Ther, 2006. 8(6): p. R185.
27. Queiro, R., et al., *HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 2003. 30(3): p. 505-7.
28. Ruiz, D.G., M.N. Azevedo, and O. Lupi, *HLA-B27 frequency in a group of patients with psoriatic arthritis*. An Bras Dermatol, 2012. 87(6): p. 847-50.
29. Imre, K., et al., *[Genetics in patients with psoriatic arthritis]*. Orv Hetil, 2006. 147(50): p. 2415-9.
30. Bos, J.D., et al., *Psoriasis: dysregulation of innate immunity*. Br J Dermatol, 2005. 152(6): p. 1098-107.
31. Ramonda, R., et al., *Serological markers in psoriatic arthritis: promising tools*. Exp Biol Med (Maywood), 2013.
32. Hueber, A.J. and B. Manger, *[New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis]*. Z Rheumatol, 2013. 72(8): p. 758-63.
33. Fink, A.M., et al., *Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2007. 25(2): p. 305-8.
34. Detmar, M., *Evidence for vascular endothelial growth factor (VEGF) as a modifier gene in psoriasis*. J Invest Dermatol, 2004. 122(1): p. xiv-xv.
35. Wang, Z., et al., *Single nucleotide polymorphisms of VEGF gene and Psoriasis risk*. J Dermatol Sci, 2008. 49(3): p. 263-5.
36. Martin, M.P., et al., *Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles*. J Immunol, 2002. 169(6): p. 2818-22.
37. Summers, K.L., et al., *Expression and function of CD80 and CD86 costimulator molecules on synovial dendritic cells in chronic arthritis*. Arthritis Rheum, 1996. 39(8): p. 1287-91.
38. Cassell, S. and A. Kavanaugh, *Psoriatic arthritis: pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment*. J Immune Based Ther Vaccines, 2005. 3: p. 6.
39. Celis, R., et al., *Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features*. Arthritis Res Ther, 2012. 14(2): p. R93.
40. Panayi, G.S., *Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis*. Baillieres Clin Rheumatol, 1994. 8(2): p. 419-27.
41. Costello, P., et al., *Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 1999. 26(5): p. 1117-24.

42. Tassioulas, I., et al., *Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis*. Hum Immunol, 1999. 60(6): p. 479-91.
43. Sabat, R., et al., *Immunopathogenesis of psoriasis*. Exp Dermatol, 2007. 16(10): p. 779-98.
44. Terui, T., M. Ozawa, and H. Tagami, *Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop*. Exp Dermatol, 2000. 9(1): p. 1-10.
45. McQueen, F.M., et al., *Natural killer cell function and expression of beta 7 integrin in psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 1994. 21(12): p. 2266-73.
46. Companjen, A., et al., *Elevated interleukin-18 protein expression in early active and progressive plaque-type psoriatic lesions*. Eur Cytokine Netw, 2004. 15(3): p. 210-6.
47. Conigliaro, P., et al., *Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies*. Autoimmun Rev, 2011. 10(10): p. 577-81.
48. Li, P., et al., *RANK signaling is not required for TNFalpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNFalpha-mediated inflammatory arthritis*. J Bone Miner Res, 2004. 19(2): p. 207-13.
49. Ritchlin, C.T., et al., *Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis*. J Clin Invest, 2003. 111(6): p. 821-31.
50. Xing, L., E.M. Schwarz, and B.F. Boyce, *Osteoclast precursors, RANKL/RANK, and immunology*. Immunol Rev, 2005. 208: p. 19-29.
51. Neumuller, J., et al., *Interaction of monocytes from patients with psoriatic arthritis with cultured microvascular endothelial cells*. Clin Immunol, 2001. 98(1): p. 143-52.
52. Hitchon, C.A., et al., *Gelatinase expression and activity in the synovium and skin of patients with erosive psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 2002. 29(1): p. 107-17.
53. Kormeli, T., N.J. Lowe, and P.S. Yamauchi, *Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences*. Br J Dermatol, 2004. 151(1): p. 3-15.
54. Weiss, G., A. Shemer, and H. Trau, *The Koebner phenomenon: review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002. 16(3): p. 241-8.
55. Baker, B.S., et al., *A prospective study of the Koebner reaction and T lymphocytes in uninvolved psoriatic skin*. Acta Derm Venereol, 1988. 68(5): p. 430-4.
56. Fry, L. and B.S. Baker, *Triggering psoriasis: the role of infections and medications*. Clin Dermatol, 2007. 25(6): p. 606-15.
57. Blok, S., et al., *Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression?* Eur J Dermatol, 2004. 14(4): p. 259-61.
58. Ferran, M., et al., *Streptococcus induces circulating CLA(+) memory T-cell-dependent epidermal cell activation in psoriasis*. J Invest Dermatol, 2013. 133(4): p. 999-1007.
59. Bahcetepe, N., et al., *The role of HLA antigens in the aetiology of psoriasis*. Med Glas (Zenica), 2013. 10(2): p. 339-42.
60. Türsen, Ü., *Psoriasis Etiyolojisi*. Dermatose, 2007. 6: p. 195-214.
61. Imafuku, S., R. Naito, and J. Nakayama, *Possible association of hepatitis C virus infection with late-onset psoriasis: A hospital-based observational study*. J Dermatol, 2013. 40(10): p. 813-8.
62. Lehmann, H.W., P. von Landenberg, and S. Modrow, *Parvovirus B19 infection and autoimmune disease*. Autoimmun Rev, 2003. 2(4): p. 218-23.
63. Leal, L., M. Ribera, and E. Dauden, *[Psoriasis and HIV infection]*. Actas Dermosifiliogr, 2008. 99(10): p. 753-63.
64. Sakharuk, N.A., *[The role of various Candida species in oral candidiasis etiology in psoriasis and eczema patients.]* Stomatologiya (Mosk), 2013. 92(4): p. 31-33.

65. Simeone, P., et al., *Human papillomavirus type 5 in primary keratinocytes from psoriatic skin*. *Exp Dermatol*, 2005. 14(11): p. 824-9.
66. Gladman, D.D., *Axial disease in psoriatic arthritis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2007. 9(6): p. 455-60.
67. Kaliterna, D.M., [*Spondyloarthritides--clinical features*]. *Reumatizam*, 2011. 58(2): p. 51-3.
68. Moll, J.M. and V. Wright, *Familial occurrence of psoriatic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 1973. 32(3): p. 181-201.
69. Gladman, D., et al., *Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005. 64(suppl 2): p. ii14-ii17.
70. Taylor, W., et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(8): p. 2665-73.
71. Jones, S.M., et al., *Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease*. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(9): p. 834-9.
72. Gladman, D.D., et al., *Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era*. *J Rheumatol*, 2013. 40(8): p. 1357-9.
73. Gladman, D.D., et al., *Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients*. *Q J Med*, 1987. 62(238): p. 127-41.
74. Helliwell, P.S., *Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies*. *Curr Opin Rheumatol*, 2004. 16(4): p. 344-9.
75. Helliwell, P.S., et al., *Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(1): p. 113-7.
76. Englbrecht, M., et al., *Measuring joint involvement in polyarticular psoriatic arthritis: an introduction of alternatives*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(7): p. 977-83.
77. Haddad, A. and V. Chandran, *Arthritis mutilans*. *Curr Rheumatol Rep*, 2013. 15(4): p. 321.
78. Veale, D., S. Rogers, and O. Fitzgerald, *Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis*. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(2): p. 133-8.
79. Torre Alonso, J.C., et al., *Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients*. *Br J Rheumatol*, 1991. 30(4): p. 245-50.
80. Jenkinson, T., et al., *The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study*. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(3): p. 255-9.
81. Salvarani, C., et al., *The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study*. *Ann Rheum Dis*, 1992. 51(1): p. 73-7.
82. Brockbank, J.E., et al., *Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity?* *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(2): p. 188-90.
83. Olivieri, I., et al., *Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging*. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(9): p. 1524-8.
84. McGonagle, D., W. Gibbon, and P. Emery, *Classification of inflammatory arthritis by enthesitis*. *Lancet*, 1998. 352(9134): p. 1137-40.
85. van der Horst-Bruinsma, I.E. and M.T. Nurmohamed, *Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012. 4(6): p. 413-22.
86. Sakkas, L.I., et al., *Enthesitis in psoriatic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2013.
87. Cantini, F., et al., *Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study*. *Clin Exp Rheumatol*, 2001. 19(3): p. 291-6.
88. Mulherin, D.M., O. FitzGerald, and B. Bresnihan, *Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 1993. 22(5): p. 350-6.
89. Canella, C., et al., *SAPHO syndrome*. *Joint Bone Spine*, 2013.

90. Goupille, P., et al., *Psoriatic onycho-periostitis. Report of three cases.* Scand J Rheumatol, 1995. 24(1): p. 53-4.
91. Stern, R.S., *The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis.* J Rheumatol, 1985. 12(2): p. 315-20.
92. Gladman, D.D., *Psoriatic arthritis.* Curr Opin Rheumatol, 1990. 2(4): p. 577-81.
93. Bruce, I.N. and D.D. Gladman, *Psoriatic arthritis: recognition and management.* BioDrugs, 1998. 9(4): p. 271-8.
94. Helliwell, P., et al., *A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis.* Br J Rheumatol, 1991. 30(5): p. 339-45.
95. Korendowych, E., et al., *The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2005. 44(8): p. 1056-60.
96. Gisondi, P., et al., *Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis.* J Am Acad Dermatol, 2013.
97. Harrison, B.J., et al., *Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis.* J Rheumatol, 1997. 24(9): p. 1744-9.
98. Helliwell, P.S., P. Hickling, and V. Wright, *Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis?* Ann Rheum Dis, 1998. 57(3): p. 135-40.
99. Silva, M.F., et al., *Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment.* An Bras Dermatol, 2013. 88(5): p. 760-3.
100. Anderson, J.K., et al., *Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA).* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. 63 Suppl 11: p. S14-36.
101. Zochling, J., *Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S).* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. 63 Suppl 11: p. S47-58.
102. Salvarani, C., et al., *Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis.* J Rheumatol, 1997. 24(6): p. 1106-10.
103. Olivieri, I., et al., *Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons.* Arthritis Rheum, 2002. 46(11): p. 2964-7.
104. American Academy of Dermatology Work, G., et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the*

- treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions.* J Am Acad Dermatol, 2011. 65(1): p. 137-74.
105. Araujo, E.G., et al., *High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission.* Ann Rheum Dis, 2013.
 106. Mease, P., *Methotrexate in psoriatic arthritis.* Bull Hosp Jt Dis (2013), 2013. 71 Suppl 1: p. 41-5.
 107. Jullien, D., et al., *Toxic epidermal necrolysis after sulfasalazine treatment of mild psoriatic arthritis: warning on the use of sulfasalazine for a new indication.* Arthritis Rheum, 1995. 38(4): p. 573.
 108. Behrens, F., et al., *Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. 65(3): p. 464-70.
 109. Prajs, K., et al., *[Adverse effects of cyclosporin a observed in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis].* Ann Acad Med Stetin, 2010. 56 Suppl 1: p. 48-51.
 110. Ritchlin, C.T., et al., *Treatment recommendations for psoriatic arthritis.* Ann Rheum Dis, 2009. 68(9): p. 1387-94.
 111. Mease, P.J., et al., *Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression.* Arthritis Rheum, 2004. 50(7): p. 2264-72.
 112. Mease, P.J., et al., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial.* Lancet, 2000. 356(9227): p. 385-90.
 113. Papoutsaki, M., et al., *Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis.* BioDrugs, 2013. 27 Suppl 1: p. 13-23.
 114. Antoni, C., et al., *Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial.* Ann Rheum Dis, 2005. 64(8): p. 1150-7.
 115. Maini, R.N., et al., *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1998. 41(9): p. 1552-63.
 116. Gladman, D.D., et al., *Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT.* Arthritis Res Ther, 2010. 12(3): p. R113.
 117. Gladman, D.D., et al., *Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial.* Arthritis Rheum, 2007. 56(2): p. 476-88.
 118. Helliwell, P.S. and A. Kavanaugh, *Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2013.
 119. Kotsovilis, S. and E. Andreacos, *Therapeutic human monoclonal antibodies in inflammatory diseases.* Methods Mol Biol, 2014. 1060: p. 37-59.
 120. Ursini, F., et al., *Abatacept in psoriatic arthritis: Case report and short review.* J Pharmacol Pharmacother, 2013. 4(Suppl 1): p. S29-32.
 121. Wofford, J. and A. Menter, *Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis.* Expert Rev Clin Immunol, 2014. 10(2): p. 189-202.
 122. Jimenez-Boj, E., et al., *Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation.* Ann Rheum Dis, 2012. 71(11): p. 1868-71.
 123. Montilla Morales, C., et al., *[New therapeutic targets in psoriatic arthritis].* Reumatol Clin, 2012. 8 Suppl 1: p. S15-9.
 124. Robertson, R.P., et al., *Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection.* Diabetes, 2003. 52(3): p. 581-7.

125. Marre, M. and A. Penforinis, *GLP-1 receptor agonists today*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 93(3): p. 317-27.
126. Cechin, S.R., et al., *Anti-Inflammatory Properties of Exenatide in Human Pancreatic Islets*. *Cell Transplant*, 2011.
127. Zhang, J., et al., *Continuous stimulation of human glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in a mouse model (NOD) delays onset of autoimmune type 1 diabetes*. *Diabetologia*, 2007. 50(9): p. 1900-9.
128. Hadjiyanni, I., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells*. *Diabetologia*, 2010. 53(4): p. 730-40.
129. Iwai, T., et al., *Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1beta production in cultured rat astrocytes*. *Neurosci Res*, 2006. 55(4): p. 352-60.
130. Marx, N., et al., *Glucagon-like peptide-1(1-37) inhibits chemokine-induced migration of human CD4-positive lymphocytes*. *Cell Mol Life Sci*, 2010. 67(20): p. 3549-55.
131. Hattori, Y., et al., *A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells*. *Diabetologia*, 2010. 53(10): p. 2256-63.
132. Eguchi, Y., et al., *Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J)*. *Hepatol Res*, 2014.
133. Matsubara, J., et al., *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes*. *Circ J*, 2013. 77(5): p. 1337-44.
134. Marques, C., et al., *Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals*. *Mediators Inflamm*, 2014. 2014: p. 538737.
135. Congi, L. and E. Roussou, *Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria*. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. 28(3): p. 304-10.
136. Kucukdeveci, A.A., et al., *Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire*. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(1): p. 14-9.
137. Husted, J.A., et al., *A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 1995. 13(4): p. 439-43.
138. Knop, C., et al., *[Development and validation of the Visual Analogue Scale (VAS) Spine Score]*. *Unfallchirurg*, 2001. 104(6): p. 488-97.
139. Inoue, E., et al., *Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values*. *Ann Rheum Dis*, 2007. 66(3): p. 407-9.
140. Doward, L.C., et al., *Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(1): p. 20-6.
141. Lewis, V.J. and A.Y. Finlay, *A critical review of Quality-of-Life Scales for Psoriasis*. *Dermatol Clin*, 2005. 23(4): p. 707-16.
142. Ozturkcan, S., et al., *Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index*. *Int J Dermatol*, 2006. 45(11): p. 1300-7.
143. Mease, P.J., *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 Res (Hoboken), 2011. 63 Suppl 11: p. S64-85.
144. Mumtaz, A., et al., *Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis.* Ann Rheum Dis, 2011. 70(2): p. 272-7.
145. Wong, P.C., et al., *Measuring disease activity in psoriatic arthritis.* Int J Rheumatol, 2012. 2012: p. 839425.
146. Meier, J.J. and M.A. Nauck, *Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology.* Diabetes Metab Res Rev, 2005. 21(2): p. 91-117.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 179

08.03.2013

Sayın Prof.Dr.Fatoş ÖNEN

Kurulumuz tarafından 07.03.2013 tarih ve 888-GOA protokol numaralı 2013/08-25 karar numarası ile görüşülen "Psöriyatik Artritteki İnflamasyonda Glukagon Benzeri Peptid-1'in (GLP-1) Etkisi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	888-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriyatik Artritteki İnflamasyonda Glukagon Benzeri Peptid-1'in (GLP-1) Düzeyi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Fatoş ÖNEN İç Hastalıkları A.D Romatoloji B.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/08-25	Tarih: 07.03.2013
	Prof.Dr.Fatoş ÖNEN'in sorumlusu olduğu "Psöriyatik Artritteki İnflamasyonda Glukagon Benzeri Peptid-1'in (GLP-1) Düzeyi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Kemal Kürşad GENÇ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Sayı : B.08.6.YÖK.2.DE.0.06.0.01.00/1383
Konu : Proje Kabul Bildirimi

07 Haziran 2013

Sayın Prof.Dr.Fatoş ÖNEN
Dokuz Eylöl Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıklar Anabilim Dalı

“Psöriyatik Artritteki İnflamasyonda Glukagon Benzeri Peptid 1(Glp-1) Düzeyi” adlı ve 2013/66 talep numaralı proje başvurunuz, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 21.05.2013 tarih ve 2013/4 sayılı toplantısı ile uygun bulunmuş olup, Sayın Rektörümüz'ün 27.05.2013 tarihli Olur'u ile kabul edilmiştir.

2013.KB.SAĞ.033 nolu projenizin yürütülmesinde “Dokuz Eylöl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerinin Seçimi, Kabulü, Değerlendirilmesi, Desteklenmesi Ve İzlenmesine İlişkin Yönerge” esas alınmakta olup, projeniz işlemlerinin nasıl gerçekleşeceğine yönelik olarak <http://web.deu.edu.tr/bap> internet sayfamızdan yararlanabilirsiniz.

Başarılı çalışmalarınızın devamını dilerim.

Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN
Rektör Yardımcısı