



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM ANTİ-MODİFİYE
SİTRÜLİNE VİMENTİN ANTİKOR DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen ÇELİK

**ANKARA
2017**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM ANTİ-MODİFİYE
SİTRÜLİNE VİMENTİN ANTİKOR DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen ÇELİK

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Selda Pelin KARTAL**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Eğitim sorumlusu Sayın Doç. Dr. Müzeyyen Gönül'e,

Tezimin planlanması ve sürdürülmesinde desteği ve yardımı ile yanımda olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım eğitim görevlisi Sayın Doç. Dr. Selda Pelin Kartal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin eğitim görevlileri ve uzmanlarına, özellikle desteğini ve sevgisini hep hissettiğim Uz. Dr. Damla Atacan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle her zaman yanımda olan, bana gayret ve güç veren arkadaşlarım Dr. Seda Atay ve Dr. Hilal Ayvaz Çelik'e,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Gökçen ÇELİK

Bu tezi bugüne gelmemde şüphesiz en büyük payı olan, hayatımın her aşamasında beni destekleyen, bana güvenen, başarılarıma inanan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babama ithaf ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.4. ETİYOLOJİ.....	3
2.4.1. Genetik Faktörler	3
2.4.2. Tetikleyici Faktörler	5
2.4.2.1. Fiziksel Travma	5
2.4.2.2. Ultraviyole.....	5
2.4.2.3. Enfeksiyon.....	5
2.4.2.4. İlaçlar.....	6
2.4.2.5. Emosyonel Stres.....	6
2.4.2.6. Alkol ve Sigara.....	6
2.5. PATOGENEZ	7
2.5.1. Keratinositler	8
2.5.2. Dendritik hücreler	8
2.5.3. Langerhans Hücreleri	9
2.5.4. Dermal Myeloid Dendritik Hücreler	9

2.5.5. Plazmositoid Dendritik Hücreler	9
2.5.6. İnflamatuar Myeloid Dendritik Hücreler	9
2.5.7. Nötrofiller	10
2.5.8. Natürel killer (NK) T hücreleri	10
2.5.9. T Hücreleri	10
2.5.10. Mast hücreleri	13
2.5.11. Makrofajlar	13
2.5.12. Sitokin ve kemokinler	13
2.6. KLİNİK	15
2.6.1. Lezyonların morfolojik özelliklerine göre klinik tipler	16
2.6.1.1. Psoriasis vulgaris	16
2.6.1.2. Guttat psoriasis	17
2.6.1.3. Püstüler psoriasis	17
2.6.1.3.1. Jeneralize püstüler psoriasis (JPP)	17
2.6.1.3.2. Lokalize Püstüler Psoriasis	18
2.6.1.4. Eritrodermik Psoriasis	19
2.6.1.5. Folliküler psoriasis:	19
2.6.1.6. Seboreik psoriasis:	20
2.6.2. Özel Bölge Tutulumları	20
2.7. PSORİASİS HİSTOPATOLOJİSİ	21
2.8. TANI	23
2.9. AYIRICI TANI	23
2.10. KLİNİK SKORLAMA	24
2.11. KOMORBİDİTELER	24
2.12. TEDAVİ	25
2.12.1. Topikal Tedaviler	26
2.12.1.1. Kortikosteroidler	26
2.12.1.2. Vitamin D analogları	27

2.12.1.3. Tazaroten	27
2.12.1.4. Topikal takrolimus ve pimekrolimus	28
2.12.1.5. Antralin (ditanol, signolin)	28
2.12.1.6. Keratolitik ajanlar.....	28
2.12.1.7. Nemlendiriciler	28
2.12.2. Fototerapi.....	29
2.12.3. Konvansiyonel sistemik tedaviler	29
2.12.3.1. Metotreksat	30
2.12.3.2. Siklosporin	31
2.12.3.3. Asitretin.....	32
2.12.4. Biyolojik Tedaviler	32
2.12.4.1. Etanercept	33
2.12.4.2. İnfliksimab	33
2.12.4.3. Adalimumab	33
2.12.4.4. Ustekinumab	33
2.12.4.5. Sekukinumab	34
2.13. PSORİATİK ARTRİT	34
2.13.1. Giriş	34
2.13.2. Epidemiyoloji.....	34
2.13.3. Etiyopatogenez.....	35
2.13.4. Klinik ve Klinik Tipler.....	38
2.13.4.1. Asimetrik oligoartrit	38
2.13.4.2. Simetrik poliartrit	38
2.13.4.3. Distal interfalangial eklem tutulumu	39
2.13.4.4. Spinal tutulum	39
2.13.4.5. Artritis mutilans	39
2.13.5. Tanı Kriterleri	39
2.13.6. PsA’da Görülebilen Diğer Kas-İskelet Sistemi Bulguları	40

2.13.7. Tedavi	41
2.14. ANTİ MODİFİYE SİTRÜLİNE VİMENTİN ANTİKORLARI	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. İSTATİSTİKSEL METOD	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	63
ÖZET.....	64
ABSTRACT	65
7. KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR

ACPA	: Anti sitriline protein/peptit antikor
APF	: Anti Perinuclear Factor
ASH	: Antijen sunan hücreler
BASDAİ	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BDCA	: Blood Dendritic Cell Antigen
CARD	: Caspase Recruitment Domain Family Member 14
CASPAR	: The classification of psoriatic arthritis group
CCL20	: Chemokine (C-C motif) ligand 20
CCP	: Cyclic citrullinated peptid
CCR-7	: C-C chemokine receptor type 7
CLA	: Kutanöz lenfosit antijen (lymphocyte associated antigen)
CRP	: C-reaktif protein
DGD	: Dermatoloğun Global Değerlendirmesi
DİF	: Distal interfalangial
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GWAS	: Genome-wide association studies
HLA	: Human Lökosit Antijen
HPV	: Human papillomavirüs
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
MAPKs	: Mitogen activated protein kinases
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
MCV	: Modifiye Sitriline Vimentin

MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
NFKB	: Nükleer faktör kappa beta
NK	: Natural Killer
PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PİF	: Proksimal interfalangial
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS1	: Psoriasis susceptibility 1
PTTG2	: Pituitary Tumor-Transforming 2
RA	: Romatoid artrit
RANKL	: Nükleer faktör KB ligandının reseptör aktivatörü
RAR	: Retinoik asit reseptör
RF	: Romatoid faktör
RUNX	: Runt- related transcription factor
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
STAT3	: Signal transducer and activator of transcription 3
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th1	: Yardımcı T hücresi 1 (CD4+)
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tumor nekrozing factor
TNIP1	: TNFalpha-induced protein 3-interacting protein 1
TRAF3IP2	: TRAF3-Interacting Protein 2
TYK2	: Tyrosine-protein kinase2
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Psoriasis patogeneğinde rol alan hücreler arası etkileşimler	11
Şekil 2.	Peptidil-argininin, peptidil-sitruline enzimatik dönüşümü.....	43
Şekil 3.	Basdai Skorlama formu	47
Şekil 4.	Psoriasis, PsA ve kontrol gruplarının Anti-MCV düzeyleri.....	51
Şekil 5.	Kontrol grubunda sigara içme durumuna göre Anti-MCV seviyeleri.....	52
Şekil 6.	Psoriasis ve Psoriatik artritli hastaların PAŞİ ve Anti-MCV seviyeleri arasındaki ilişki	53
Şekil 7.	Psoriatik artritli hastalarda BASDAİ ve Anti-MCV arasındaki ilişki	53
Şekil 8.	Psoriatik artrit hastalarında Anti-MCV seviyeleri ile aldıkları tedaviler arasındaki ilişki.....	55
Şekil 9.	Psoriasis hastalarında Anti-MCV seviyeleri ile aldıkları tedaviler arasındaki ilişki.....	55
Şekil 10.	Kontrol grubunda sedimentasyon hızı ile anti-MCV titreleri arasındaki ilişki.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	PAŞİ hesaplama	24
Tablo 2.	Moll ve Wright Sınıflaması ve Artrit Tiplerinin Görülme Sıklığı	38
Tablo 3.	Psoriatik artrit CASPAR kriterleri	40
Tablo 4.	PAŞİ hesaplama	46
Tablo 5.	Psoriasis, PsA ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik özellikleri	49
Tablo 6.	Psoriasis, PsA ve kontrol gruplarında anti-MCV antikor düzeyleri	50
Tablo 7.	Anti-MCV antikor düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	50
Tablo 8.	Psoriasis, PsA ve kontrol gruplarında sigara içimi sıklığı	51
Tablo 9.	Psoriasis PsA ve kontrol gruplarında sigara ile Anti-MCV düzeyi ilişkisi	52
Tablo 10.	Psoriatik artritli hastaların tutulum tipleri ile anti-MCV değerleri arasındaki ilişki	54
Tablo 11.	Psoriasis ve psoriatik artrit gruplarında tırnak tutulumu ile Anti-MCV antikor düzeyleri arasındaki ilişki	54
Tablo 12.	Psoriasis ve Psoriatik artrit hastalık süresi ve Anti-MCV düzeyleri arasındaki ilişki	56
Tablo 13.	Psoriasis, psoriatik artrit ve kontrol gruplarında sedimentasyon hızı düzeyleri ile anti-MCV antikor düzeyi arasındaki ilişki	56
Tablo 14.	Psoriasis, psoriatik artrit ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri ile anti-MCV antikor düzeyi arasındaki ilişki	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sitrüline vimentine yönelen antikorlar sitrüline proteinlere reaktif otoantikorlar ailesinin bir üyesi olup Romatoid Artrit (RA) tanısı için en spesifik serolojik markırlardan biri kabul edilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda anti-modifiye sitrüline vimentin (anti-MCV) antikorlarının RA dışındaki bazı artritlerde de bulunabildiği gösterilmiştir.

Psoriasis, genetik bir yatkınlık zemininde, çeşitli tetikleyiciler sonucu gelişen eritemli, skuamlı lezyonlar ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezi net ortaya konabilmiş değildir ve gün geçtikçe yeni bilgiler eklenmektedir. Vimentin bir ara filaman olarak psoriasisın gelişim sürecinde adından söz ettiren yeni proteinlerden biridir.

Psoriatik artrit (PsA) ise psoriasisle birlikte görülen, seronegatif inflamatuvar bir artritir. Bazı klinik prezentasyonları RA ile ayrımını zorlaştıracak biçimde benzerlik taşımaktadır. Genel itibariyle otoantikorlar PsA ile ilişkili anılmasa da, son yayınlarda anti-MCV antikorlarının PsA' lı hastalarda bulunabildiği gösterilmiştir.

Artrit ile ilişkili görülen anti-MCV antikorlarını psoriasiste araştıran yakın dönemdeki az sayıdaki çalışmada bulgular birbiri ile örtüşmemektedir. Sitrüline proteinlere karşı gelişen antikorların başta RA olmak üzere genellikle artritler ile ilişkili bir belirteç mi olduğu yoksa psoriasis gibi kronik inflamatuvar bir hastalıkta da patogeneizde rol alıp almadığı net değildir.

Bu çalışmada psoriasis hastalarının kanda dolaşan anti-modifiye sitrüline vimentin antikor düzeylerini saptayarak hastalığın patogenezinde rol alıp almadıklarının ve başta artrit olmak üzere hastalık klinik bulguları ile ilişkili olup olmadıklarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Sonuçlarımızın psoriasis hastalığında anti-MCV antikorlarının patogeneizde ve artrit gelişiminde yeri olup olmadığının ortaya çıkarılması adına literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır [1] [2].

2.2. TARİHÇE

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından birisidir. Hipokrat (M.Ö. 416-377) ilk olarak psoriasis tanımlamak amaçlı “psöra” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır [2]. Yunanca’da “psöra” terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45), günümüzün psoriasis olan antiteyi ilk kez betimleyen yazar olmuş ve bu hastalığı impetigonun ikinci bir formu saymıştır. Robert Willan (1757-1812), 1798’de “lepra greacorum” ve “psöra leprosa” adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ile psoriasis ayırmış ve psoriasisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur [3]. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla tanımlamış ve “psoriasis” sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur [3] [4].

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır [5]. Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans İskandinavya ve Kuzey Avrupa’da bildirilmiştir. Ülkemizde prevalans %1.3’ tür [6].

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35’tir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar. Kız çocuklarında 5-

9, erkek çocuklarında 15-19 yaşlarında ortaya çıkabilmekle birlikte 57-60 yaşları arasında geç başlangıçlı psoriasis şeklinde de görülebilmektedir [3] [6] [7] [8].

Ailesel olma ihtimali yüksek, HLA-Cw6, HLA-B13 ve HLA-B57 ile ilişkili ve daha ciddi bir klinikle seyreden tip 1 psoriasiste başlangıç genellikle 40 yaşından önce iken, ailesel özellik taşımayan, HLA-Cw2 ve HLA-B27 ile ilişkili tip II psoriasiste başlangıç çoğunlukla 50-60 yaşlarında olmaktadır [9].

2.4. ETİYOLOJİ

Psoriasis vulgaris etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte; yapılan çalışmalar psoriasisin, genetik yatkınlığı olan kişilerde, travma, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çeşitli çevresel faktörlerin tetiklediği abartılı ve kontrolsüz inflamatuvar yanıt sonucu artmış keratinosit proliferasyonu ile karakterize kompleks, multifaktöriyel bir hastalık olduğunu desteklemektedir [10].

2.4.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA tiplendirme çalışmalarının sonucunda, psoriasiste genetik predispozisyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik faktörlerin; psoriasisin klinik belirtilerine, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu ileri sürülmektedir [11] [12] [13].

Psoriasis hastalarının 1. derece akrabalarında psoriasis görülme sıklığı %7.8 ve normal popülasyonda ise %3.14 olarak bulunmuştur [11]. Hastaların sadece 1/3'ünde aile öyküsü bulunması kalıtsal faktörlerin her hastada farklı oranlarda etkili olduğunu düşündürmektedir [13]. Yaşam boyu psoriasis olma riski, anne ve baba psoriasis olmayanlarda %2, birinde varsa %14, her ikisi de etkilenmişse %41, bir kardeş etkilenmişse %6 olarak bulunmuştur. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda bir kardeşte psoriasis bulunması durumunda diğer kardeşin de etkilenme oranının tek yumurta ikizlerinde %64, çift yumurta ikizlerinde %15 olduğu gösterilmiştir [11].

Gen düzeyindeki çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak Psoriasis Susceptibility I (PSORS1: 6p21.3) adı verilmiştir. Bu gen HLA-Cw6'yı kodlar ve en güçlü ilişki bu gen ile tanımlanmıştır.

Sonraki çalışmalarda psoriasis ilişkili, PSORS2:17q25, PSORS3: 4q, PSORS4:1q21, PSORS5:3q21, PSORS6:19p13-q13, PSORS7:1p34-35, PSORS8:16q12-q13 ve PSORS9:4q28-31 şeklinde dokuz farklı lokalizasyon tespit edilmiştir. Psoriasisle yatkınlığa neden olduğu düşünülen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu görüşünü desteklemektedir [13] [14] [15].

Gen çalışmalarından alınan sonuçlar psoriasisde bir ya da birkaç major genin bulunduğu, başka yatkınlık genleri veya major gen ekspresyonlarını değiştiren faktörler varlığında kliniğin farklı olduğu yönündedir [2] [13]. HLA tipleri ile psoriasisin ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Multifaktöryel bir hastalık olan psoriasis, etnik gruptan bağımsız olarak HLA Cw6 alleli ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır [2] [13] [14]. Bunun dışında, hastaların majör histokompabilite kompleksi (MHC), klas I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve klas II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir.

HLA grupları ile ilişki erken başlangıçlı psoriasisde daha belirgin olarak tespit edilmektedir [2] [15]. HLA-Bw13 ve B13 pozitifliği hastalığın ailevi olduğunu göstermekle birlikte, oldukça yaygın deri tutulumu ve ilerleyici klinikle de ilişkilidir. Generalize püstüler psoriasisde HLA-Bw17, eritrodermik psoriasisde HLA-B13 ve B17 antijenleri birlikteliği bildirilmiştir [8]. Palmoplantar psoriasisli olgularda ise HLA taşıyıcılığı diğer psoriasis varyantlarından daha az sıklıkta bildirilmektedir [6].

Genetik bağlantı analizleri ve genom çapı ilişkilendirme çalışmaları; IL23/Th17 ve NF-κB ile bağlantılı genlerdeki sayısız polimorfizm ile psoriasis ilişkisini doğrulamıştır. IL23/Th17 ile ilişkili genler IL-23A, IL-12B, IL-23R, STAT3, RUNX3, TYK2 iken NF-κB ile ilişkili genler ise *REL*, *TNIP1*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *KFKBIA*, *FBXL19*, *CARD14*'tür.

Yine epitel barier fonksiyonu ile ilişkili “geç kornifiye zarf” (LCE) 3B ve 3C proteinlerini kodlayan genlerde ve Defensin beta 4 (DEFB4) geni gibi epitelyal mikrobiyal savunma ile ilişkili genlerde de çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır.

Bu analizler psoriasisin aslında defektif keratinositlerin immünite ilişkili bir hastalığı olduğunu doğrular niteliktedir [16] [17] [18].

2.4.2. Tetikleyici Faktörler

Psoriasisli olgularda mevcut hastalık ekzojen ve endojen bazı faktörler ile tetiklenebilmektedir. Psoriasis tetikleyen çevresel faktörlerin en iyi bilinenleri fiziksel travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, ultraviyole ve X ışınları, sigara, alkol ve psikolojik stresdir [19] [20].

2.4.2.1. Fiziksel Travma

Psoriasisli olgularda fiziksel travmalar, yanıklar, böcek ısırıkları, cerrahi insizyonlar, alerjik reaksiyonlar, çeşitli kimyasallara bağlı oluşan irritasyon ve radyasyon maruziyeti gibi travmatik faktörler 7-14 gün sonra lezyon gelişimini tetikleyebilmektedir [21]. Travmaya bağlı psoriasis lezyonlarının gelişimi Koebner fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Koebner fenomeni klinik tanıdaki öneminin dışında hastalığın aktivitesi hakkında da bilgi verir, klinisyenin fiziksel/kimyasal iritanlardan ve cerrahi işlemlerden kaçınması açısından yol göstericidir [2].

2.4.2.2. Ultraviyole

Ultraviyole maruziyeti genellikle psoriasisli hastalarda olumlu etki göstermekle birlikte, kronik plak tip psoriasis hastalarının %5-20'sinde ultraviyole maruziyeti ile mevcut lezyonlarda alevlenme olmaktadır [22]. Fotosensitif psoriasisin kadınlarda, deri tipi 1 olan, aile öyküsü olan, hastalığı erken yaşta başlayan, HLA-Cw0602 pozitifliği saptanan olgularda daha sık görüldüğü bildirilmektedir [20].

2.4.2.3. Enfeksiyon

Çeşitli mikroorganizmaların, psoriasis lezyonlarının ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir.

En iyi bilinen psoriasis tetikleyici enfeksiyon etkeni β -hemolitik streptokoklardır. Sıklıkla boğaz enfeksiyonu olmak üzere, perianal selülit, impetigo ve dental apse gibi tabloları takiben psoriasisle tetiklenme veya alevlenme ortaya

çıkabilmektedir. Bu enfeksiyonlar ile özellikle akut guttat psoriasis tetiklenmektedir. Bakteriyel endotoksinlerin süperantijen gibi davranıp T hücrelerini, Langerhans hücrelerini, makrofaj ve keratinositleri aktive ettiği düşünülmektedir.

Hastalığın ortaya çıkmasına veya alevlenmesine sebep olabilen diğer mikroorganizmalar; bakteriler (Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori), mantarlar (Malassezia furfur, Candida türleri) ve virüslerdir (Coxsackie Virüs, Papilloma Virüs, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) [23].

2.4.2.4. İlaçlar

Psoriasisın başlangıcı ve alevlenmesinde rolü olduğu düşünülen pek çok ilaç vardır. Bunların en iyi bilinenleri; β -blokerler, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, antimalaryal ajanlar ve anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleridir [24]. Bunların yanı sıra antibiyotikler (penisilin, doksisisiklin, tetrasiklin, ampisilin), lityum, imikimod, interferon, klonidin, potasyum iyodür, olanzapin, amiodaron, digoksin gibi ilaçlar da psoriasisın tetiklenmesine veya şiddetlenmesine sebep olabilir. Sistemik steroidlerin kullanımı ile değil ancak ani kesilmesi ile var olan lezyonlarda alevlenme ve püstüler lezyonların gelişimi meydana gelebilir [23].

2.4.2.5. Emosyonel Stres

Psoriasis, psikokutanöz hastalıklar grubunda sınıflandırılmaktadır [25]. Yapılan bir çalışmada psikolojik stresin hastaların %44'ünde psoriasis başlangıcında, %88'inde ise lezyonlarının alevlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir [26]. Ayrıca psikolojik stresi fazla olan olgularda psoriasisın daha şiddetli seyrettiği ve daha sıklıkla artritle birliktelik gösterdiği gözlenmektedir [20].

2.4.2.6. Alkol ve Sigara

Psoriasisli hastalarda alkol ve sigara tüketimi psikolojik problemlerle ilişkili olarak daha sık görülmektedir. Alkol kullanan hastalarda psoriasisın daha sık geliştiği ve alkol kullanmayan olgulara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir

[27] [28]. Sigara kullanımında da psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır ve bu artışın özellikle kadınlarda ve püstüler formda daha belirgin olduğu bildirilmiştir [29]. Yapılan bir çalışmada yeni tanı alan psoriasis hastalarında sigara kullanımının %70'e varan oranda hastalığın başlamasıyla ilişkili olabileceği saptanmış, ancak hastalık şiddetiyle ilişkisi gösterilememiştir [30]. Başka bir çalışmada psoriasis gelişme riskinin sigara içen ve alkol kullanan hastalarda, sigara içmeyen ve alkol kullanmayan hastalara göre 2 kat; aile hikayesi olan ve sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 9 kat arttığı bildirilmiştir [29].

2.5. PATOGENEZ

Psoriasis patogenezi henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte; hastalığın genetik yatkınlık zemininde mekanik ve kimyasal travma, stres, infeksiyonlar, ultraviyole ve ilaçlar gibi dış faktörlerin doğal bağışıklık sistemi üzerinden başlangıç fazını tetiklemesi ve immünolojik kaskadın aktivasyonu ile persistan inflamatuvar bir yanıtın oluşması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir [5] [17] [31] [32].

Psoriasis ile ilgili kabul gören ilk fizyopatolojik kavram epidermal hücre proliferasyonunda artış olmasıdır. Normal deride keratinositlerin bölünme olgunlaşma ve dökülme süresi 28 gün iken, psoriasiste bu süre 3–4 güne düşmüştür [2]. Psoriasiste mevcut olan epidermal proliferasyonun, immün tetiklenme sonucu gelişen keratinosit hasarına verilen bir cevap olarak geliştiği belirtilmektedir [31]. Keratinositlerdeki primer bir defektle birlikte uygunsuz bir doğal ve kazanılmış immün yanıtın temel patogenetik mekanizmayı oluşturduğu paradigması kabul görmektedir [17].

Psoriasiste hem humoral hem de hücresel immün sistemle ilgili patoloji söz konusudur. Ancak hücresel immün sistemin daha baskın rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriatik lezyonlarda çok sayıda aktive T lenfositin bulunması, belli HLA antijenleri ile birliktelik, dendritik hücre sayısının belirgin artışı ve psoriatik keratinositlerden çeşitli sitokin ve kemokinlerin salgılanması immün sistemin psoriasis etiyopatogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. İmmün sistem üzerinden geliştirilen ve T hücre aktivitesini baskılayan tedavi modalitelerinin psoriatik lezyonlarda düzelme sağlaması da bunun ayrı bir kanıtıdır [2] [24].

Çeşitli çevresel faktörlerin yol açtığı epidermal hasarı takiben, stres altındaki keratinositlerde S100A8/9, β -defensin, LL-37 (cathelicidin) gibi antimikrobiyal peptit ve konak DNA/RNA'sını içeren bir kompleks meydana gelir ve bu kompleks plasmositoid dendritik hücrelerden TLR-7 veya TLR-9 reseptörü aktivasyonu ile IFN-alfa üretimine neden olur. IFN-alfa dermal myeloid dendritik hücrelerin maturasyonunu indükler ve bu sayede Interlokin (IL) -12 ve IL-23 sitokinleri üretilir. Bu iki sitokin lenf nodlarındaki naif T lenfositlerin (CD45RA+) aktivasyon ve diferasyonunu sağlayarak doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında bir köprü kurar. T hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve bu hücrelerin tekrar epidermise göçü psoriasisteki karakteristik epidermal remodelling ile sonuçlanır [17] [33].

2.5.1. Keratinositler

Son yıllarda keratinositlerin sadece bariyer oluşturmaları çok önemli immun fonksiyonlara da sahip oldukları anlaşılmıştır. Keratinositlerin nötrofillerin migrasyonunu sağlayan ve T lenfositleri aktive eden IL-1, IL-23, IL-17, IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri (CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11) salgılayarak bu yolla inflamasyona katkıda bulundukları bilinmektedir [34] [35].

Keratinositlerin proliferasyonundaki artışı uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22'dir. IL-20, IL-17 tarafından indüklenen IL36 gama ve IL-19, büyüme faktörleri ve bu faktörlerin reseptörlerindeki artış da bu duruma katkı sağlamaktadır [36]. IL-22 etkisiyle keratinositlerden üretilen β -defensin ve lökosit proteaz inhibitörü gibi antimikrobiyal peptitlerin yapımı artmıştır. Psoriasiste epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen infeksiyon görülme sıklığının azlığı bu antimikrobiyal peptitlerin artışına bağlanmaktadır. Ayrıca yüzeylerinde MHC sınıf II antijenlerini eksprese eden keratinositler dendritik hücre gibi davranabilmektedirler [32] [35] [37].

2.5.2. Dendritik hücreler

Deride bulunan özelleşmiş Antijen Sunan Hücreler (ASH) olup Langerhans hücreleri (LH), dermal myeloid dendritik hücreler, plazmasitoid dendritik hücreler inflamatuvar myeloid dendritik hücreler olmak üzere gruplandırılırlar [33].

Dokuda antijeni alıp ilgili bölgeyi drene eden lenf nodlarına ulaşırlar. Lenf nodunda işlemiden geçmiş antijeni antijen spesifik T hücre reseptörü (TCR) üzerinden naif T hücrelerine sunarlar. Naif T hücrelerinin hafıza ya da düzenleyici T hücreye dönüşümüne salgıladıkları sitokinlerle yön verdikleri için ASH' ler immün yanıtın ne yönde gelişeceğini belirlemede önemli rol oynamaktadırlar. Psoriasiste, T hücrelerini salgıladıkları IL-12 ve IL-23 ile Th1 ve Th17 doğrultusunda yönlendirmektedirler [38].

2.5.3. Langerhans Hücreleri

CD1a+, çevresel antijenlere karşı ilk bariyeri oluşturan, epidermiste yerleşik dentritik hücrelerdir. Bölgesel lenf nodlarına antijeni taşıyarak T hücre yanıtını başlatırlar. Psoriasisli deride TNF-alfa ve IL-1b' ye yanıt olarak Langerhans hücrelerinin migrasyonunda disregulasyon söz konusudur [33].

2.5.4. Dermal Myeloid Dendritik Hücreler

CD11c+ BDCA-1 (+)' tir; lezyonel deride çok sayıda bulunur. Faktör 13a eksprese ederler. IL-12 ve IL-23 gibi sitokinleri salgılayarak T lenfositleri kuvvetli bir şekilde uyarırlar.

2.5.5. Plazmositoid Dendritik Hücreler

Bu hücreler BDCA-2 (+) olup yüksek düzeyde IFN-alfa üreterek psoriasiste inflamasyonu başlatırlar. Psoriasisli farelerin non-lezyonel deri greftinin immün yetmezlikli farelere transplantasyonu sonucu alıcıda psoriasis lezyonları gelişmiş; ve anti BDCA-2 antikoru verilmesi ile plasmositoid DH'den IFN-alfa üretimi engellenerek lezyonlarda düzelme sağlanmıştır.

2.5.6. İnflamatuar Myeloid Dendritik Hücreler

CD11c+ BDCA-1(-) olup bunlar psoriatik deride bulunan, TNF-alfa ve iNOS üreten hücrelerdir [33] [39].

2.5.7. Nötrofiller

Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup, bu hücreler erken veya aktif dönemdeki lezyonlarda bulunmaktadır. Epidermiste Munro mikroabselerinde kümeleşme gösteren nötrofiller, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler salgılamakta ve ayrıca reaktif oksijen radikalleri ve alfa defensin gibi antimikrobiyal peptitler üretmektedirler. Bunların yanı sıra nötrofil elastazının epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırarak ve keratinosit proliferasyonuna neden olarak psoriasis patogenezinin katkı sağladığı düşünülmektedir [33] [40].

2.5.8. Natürel killer (NK) T hücreleri

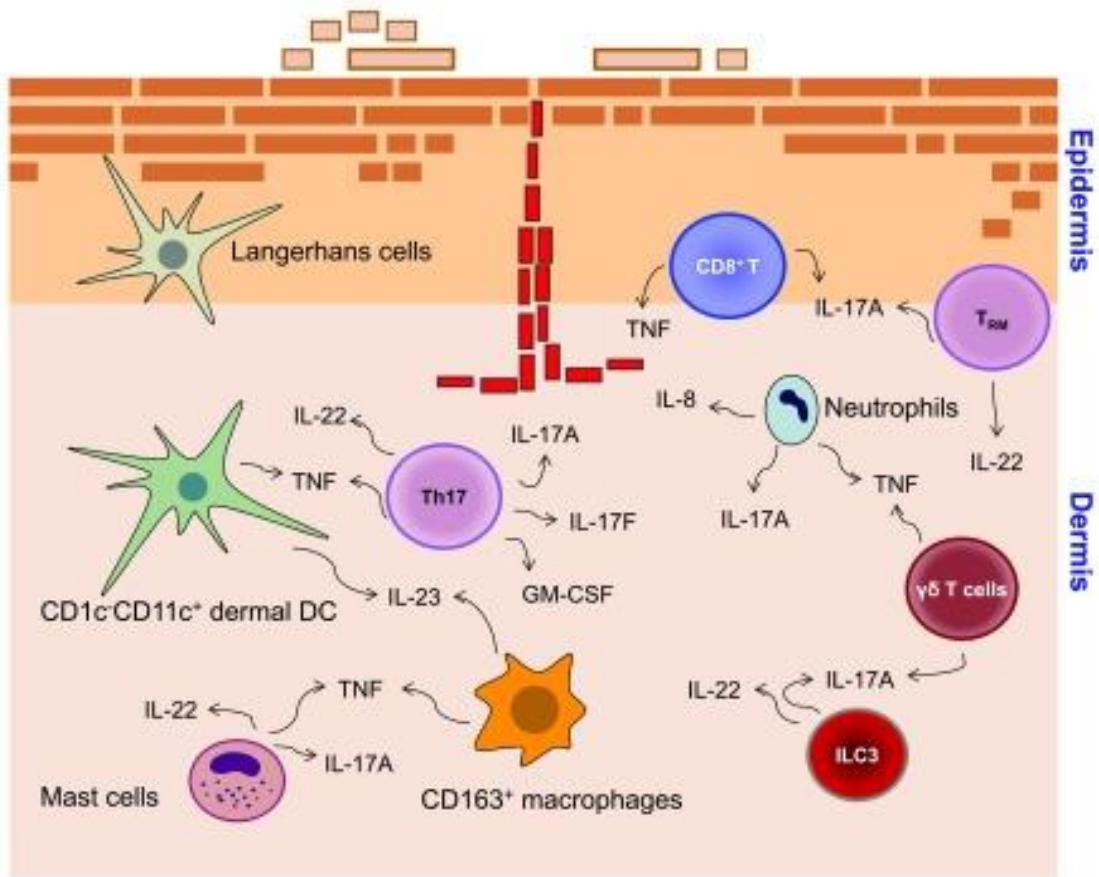
Lezyonlu derideki miktarı lezyonsuz alana göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği için psoriasis patogenezinde bir fonksiyonu olduğu öne sürülmüştür. Hem T hücre reseptörü (TCR) hem de bazı NK hücre markırları taşıyan lenfositlerdir. Üzerinde taşıdığı antijen prezente eden molekül CD1d ile glikolipid antijenleri tanır ve aktive olur. Aktive olan NK T hücre çoğalmakla birlikte yüksek miktarda IFN-gama üretir. IFN-gama, dendritik hücre matürasyonu sağlaması açısından önemlidir.

NK T hücreleri perforin-granzim aracılı sitotoksikite yanı sıra, IL-23 reseptörü ekspresyonu ve IL-17 üretimi özelliklerine de sahiptir. Tüm bu özellikleri ile doğal immunité ile kazanılmış immunité arasında köprü görevi gördüğünü söylemek mümkündür [33].

2.5.9. T Hücreleri

T hücreleri temelde tip 1 ve tip 2 sitokin üreten T hücreleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Hem CD4⁺ yardımcı hem de CD8⁺ sitotoksik T hücreleri bu iki grupta yer alabilmektedirler. Psoriatik plaklarda Th1 yolağı sitokinleri olan IFN-gama, TNF-alfa, IL-2 ve IL-12'nin artmış miktarda bulunması nedeniyle psoriasis Th1 aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir [41].

T hücre aktivasyonu, antijen sunucu hücrelerle etkileşim, aktivasyon ve proliferasyon basamaklarını içeren komplike bir süreçtir. ASH tarafından işlenen antijen ilk kez ilgili lenf nodunda naif CD45 RA+T hücelere sunulduktan sonra matür CD45RO+ efektör bellek T hücreleri oluşur. Efektör T hücreler Th1, Th2, IL-17 ve IL-22 üreten T hücreleri, deride yerleşen bellek T hücreleri, NK T hücreleri ya da regülatuar T hücreleri (Treg) yönünde farklılaşırlar [42] [43]. Bunlar kan dolaşımında bulunan ve tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında taşıdıkları hedef dokuya, yani dermise göç etmelerini sağlayan kutanöz lenfoid antijen (CLA, Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen) sayesinde periferik hedef dokuya dönüp kronik gidişten sorumlu hücrelerdir (Şekil 1) [41] [44].



Şekil 1. Psoriasis patogenezinde rol alan hücreler arası etkileşimler

T hücrelerin aktivasyonu sonucu salınan TNF-alfa ve IFN-gama gibi sitokinler keratinositlerden vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üretimini, buna bağlı postkapiller venüllerdeki endotel proliferasyonu ve intraselüler adezyon

moleköl-1 (ICAM)/ vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi adezyon molekülü ekspresyonunu artırarak T hücrelerin dermise toplanmasına neden olur. Bu sayede lenf noduna gerek kalmaksızın, psoriatik plakta antijen sunumu devam edebilmektedir [45].

Aktive olan T lenfosit popülasyonu ister efektör ister bellek hücresi olsun CD4 veya CD8 yönünde farklılaşır, ancak psoriasis lezyonundaki epidermal T hücreleri çoğunlukla CD8+, dermal T hücreleri ise CD4+ ve CD8+ T hücreleridir. CD4+T hücreleri; IL-12 ve IFN-gama uyarısı altında Th1 fenotipine, CD8+ T hücreleri ise sitotoksik T hücreleri (Tc) alt grubu olan Tc1 fenotipine farklılaşarak TNF-alfa, IL- 2 ve IFN-gama salgılarlar [41].

Th17 hücreleri otoimmünite ve kronik inflamasyonda rol aldığı gösterilmiş bir T hücre alt grubudur. Naif CD4+ T hücreleri IL-1, IL-6, IL-21, IL-23 ve TGF-beta etkisiyle aktive olarak, hafıza Th17 hücrelerine farklılaşır. IL-6, IL-17 ve IL-22 salgılayan CD4+ bu T hücresi Th17 olarak anılmaktadır ve psoriasis patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Salgılanan IL-17; TNF-alfa ve IL-1, IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarır. Ayrıca TNF-alfa ve IFN-gama keratinositlerde çok sayıda genin transkripsiyonu artırarak veya azaltarak derinin normal fizyolojisini değiştirir [43] [44] [46].

IL-23, Th17 hücrelerinin yaşaması ve proliferasyonunu uyarıp, sürekliliği sağlamaktadır. Bozulmuş IL-23 sinyali, epitelyal hücreleri hedefleyen uygunsuz inflamasyona neden olmaktadır. IL-23/Th17 yolu psoriasisde inflamatuvar sitokin ve kemoatraktanların sekresyonlarını düzenleyerek, derideki inflamatuvar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde, IL-21 ve IL-22 gibi mitojenik sitokinlerin miktarını artırarak da keratinosit proliferasyonunun gerçekleşmesinde rol almaktadır [44].

Ayrıca Treg olarak da adlandırılan, ayrı bir T hücre alt grubu olan regülatuar T hücreleri mevcuttur. Psoriasisde Treg hücrelerinin efektör T hücreler üzerindeki inhibitör fonksiyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir [36].

Naif $\gamma\delta$ T hücreler dermiste bulunup, IL-23 reseptörü taşır ve IL-23 varlığında IL-17 üreterek Th17 cevabını güçlendirir [33].

2.5.10. Mast hücreleri

Doğal ve T hücre bağımlı immünitede görev alarak nötrofil ve lenfositlerin göçünü uyarırlar. TNF-alfa, IFN-gama, IL-8 ve VEGF gibi mediatörleri sentezleyerek psoriasis etyopatogezinde rol almaktadır [47].

2.5.11. Makrofajlar

CD14, CD68, HLA-DR ve CD11c eksprese ederler ve T hücrelerini uyaran antijen sunucu hücreler olarak görev alırlar. Psoriatik deride yoğunlaşarak TNF-alfa, IL-1b, IL-6, IFN-gama, indüklenabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve MCP-1 üretirler. Ayrıca CD163+ makrofajlar IL-23 üretebilmektedir [33] [18].

2.5.12. Sitokin ve kemokinler

Psoriasisde çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen çok sayıda sitokin, kemokin, büyüme faktörleri ve reseptörleri arasında komplike bir etkileşim ağı vardır. Kutanoz ve sistemik olarak IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IFN-gama ve TNF-alfa düzeylerinde artış saptanmaktadır [46].

IFN-gama, özellikle psoriatik plak gelişiminin erken döneminde önemli rol oynamaktadır. NK hücreleri, Th1 hücreleri, dendritik hücreler tarafından salınmaktadır. İmmün sistem hücrelerinin deriye göçünü hızlandırır, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve endotelial hücreleri aktive eder. Kemokin ve kemokin reseptörlerini kodlayan pek çok genin transkripsiyonu üzerinde etkilidir [47].

IL-12, T lenfositlerin ve NK hücrelerin proliferasyonunu ve TNF-alfa, IFN-gama salımını uyarır. Ayrıca T lenfositlerin Th1 hücrelerine polarizasyonunu sağlar [48].

IL-17 ve IL-22, kazanılmış immün cevap ve epitelyal disregülasyon arasındaki ilişkide anahtar mediatörlerdir. Sitokinlerin psoriasis ilişkili genlerde

patolojik değişiklikleri indüklediği in vivo ve in vitro deneylerle gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada tedavinin 2. haftasında bir TNF-alfa antagonisti olan etanercepte göre IL-17A monoklonal antikorunun çok daha fazla sayıda genin ekspresyonunda baskılanma sağladığı gösterilmiştir. İn vitro yapılan bir başka çalışmada ise IL-17A nın, IL-17C, IL-19, IL-36gama, IL-23A gibi sitokinler ve CXCL1, CXCL2, CXCL5 ve CCL20 gibi kemokine ait genlerin regölasyonunu doğrudan etkilediği ortaya konmuştur [49]. Son bilgiler ışığında IL-17'nin sadece Th17 hücrelerden değil; nötrofil, makrofaj, mast hücreleri, NK T hücreler, đ T hücrelerden ve keratinositlerden de salgılandığını ve psoriasis patogenezinde orkestra şefi olarak görev yaptığını söylemek mümkündür [18].

IL-23, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. Th17 hücrelerinin büyümesi, yaşaması ve efektör fonksiyonları için gereklidir. IL-23/Th17 yolağı, hem inflamatuvar yanıtın indüklenmesini hem de sitokinlerin ve kemoatraktanların salınımını arttırarak, yanıtın sürmesini sağlar, böylece psoriasisde en önemli rolü oynar [32].

IL-22, bir Th17 sitokindir. IL-17 ile sinerjistik olarak çalışır. IL-23 ve keratinosit hiperplazisi ve aktivasyonu arasındaki bağı sağlamaktadır. IL-22'nin bloke edilmesi, IL-23 tarafından oluşturulan epidermal hiperplaziyi belirgin olarak azaltmaktadır. Ayrıca IL-17 ile birlikte LL37 üretimini; buna bağlı olarak myeloid dendritik hücrelerden IFN-alfa salgılanmasını arttırmakta, yani bir pozitif geri bildirim mekanizması ile immün sistemin devamlı aktivasyonunu sağlamaktadır.

IL-20, keratinosit proliferasyonunu sağlar ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenler [46].

IL-15, keratinositleri apoptozdan korur. Sitozolik IL-15R alfa, keratinositlerin sitokin sekresyonunu durdurarak Th17 yolağını baskılar.

IL-26, ölü mikroorganizma veya epidermal hücreler ile IL-26'nın oluşturduğu komplekslerin dendritik hücrelerden IFN-alfa üretimini uyarabildiği gösterilmiştir.

TNF-alfa psoriatik lezyonlarda yüksek oranda bulunur. Tüm deri hücreleri tarafından salgılanan primer proinflamatuvar bir sitokindir. Üretiminin birçok

kaynaktan olması ve TNF-alfa ile uyarılmış hücrelerin TNF-alfa salgılayabilmeleri primer kaynağın tespitini güçleştirmektedir [42]. T lenfositleri aktive edip T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonunu sağlamaktadır, ayrıca ICAM-1 ekspresyonunu aktive edip hücre adezyonunda görev alır [50]. Keratinositlerden VEGF üretimini uyarır. VEGF'nin fazla üretimiyle anjiogenez uyarılır. TNF-alfa, dendritik hücre maturasyonunu ve kostimülatör moleküllerin sentezini upregüle ederek dendritik hücre- T hücre etkileşimini arttırmaktadır [44]. IL-1' in esas kaynağı keratinositlerdir [18]. IL-6, hem anti-inflamatuar hem proinflamatuvar etkilidir. Psoriasis hastalarında düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [51]. Diğer bir sitokin olan IL-8, nötrofillerin mobilizasyonunu ve degranülasyonunu, epidermal hücreler üzerinde mitojenik aktivite, anjiyogenez ve keratinosit proliferasyonunu indükler [32].

Kemokinlerin psoriatik deri lezyonlarında, önceden bilinenin aksine, çok daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Kemokinler normalde lenfoid dokularda eksprese edilmektedirler ve lenf nodlarındaki T hücrelerinin belirteçlerinden biri olan CCR-7'ye bağlanmaktadır. Bu reseptör psoriatik lezyonlardaki T hücrelerinde de bulunmuştur [52].

Sonuç olarak, psoriasis patogenezi tam açık olmayan, T hücrelerinin merkezi rol aldığı, keratinosit proliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğu ile giden, multifaktöriyel ve multigenik bir hastalıktır [32].

2.6. KLİNİK

Psoriasisın tipik lezyonları keskin sınırlı, yüzeysel hafifçe kabarık, bazen soluk beyaz görünümde bir halka ile çevrelenmiş, eritemli, üzeri gümüş rengi, kalın ve eritemin dışına taşmayan skuamalar ile kaplı plaklardır [53]. Saçlı deri, diz, dirsekler, el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir [24].

Psoriasis plağının üstü künt bir bisturi ile kazınacak olursa skuamalar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek “mum lekesi fenomeni” (signe de la tache de bougie) adını alır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psoriasis plağında

skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve “son zar fenomeni” (last cuticle phenomenon) olarak bilinir. Plakta kazınmaya devam edilirse, skuamaların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve “Auspitz belirtisi” (sign de Auspitz) olarak bilinir. Travma ile lezyonsuz deride genellikle deri hasarından 7-14 gün sonra psoriasis lezyonlarının gelişmesine “Koebner fenomeni” adı verilir. Hastalığın aktif dönemlerinde daha sık görülür. Ancak travmayı takiben 3 gün ile 2 yıl arasında yeni lezyon çıkışı olabilir [2]. Paradoksal olarak bazı psoriasis lezyonlarının travma sonucu iyileşebileceği de bilinmektedir. Psoriatik plağa travma uygulanmasıyla lezyonun gerilemesi ve yerini normal derinin almasına “Renbök fenomeni” veya “Ters Koebner fenomeni” denir [53]. İyileşen psoriasis plaklarının yerinde psoriatik lökoderma denen hipopigmentasyon kalabilir. İyileşen plağın çevresinde hipopigmente bir zon gelişmiş ise bu belirti “Woronoff halkası” olarak isimlendirilir [2] [53] [54].

2.6.1. Lezyonların morfolojik özelliklerine göre klinik tipler [53] [55]

1. Psoriasis vulgaris
2. Guttat psoriasis
3. Püstüler psoriasis
 - a) Jeneralize Püstüler Psoriasis
 - b) Lokalize Püstüler Psoriasis
4. Eritrodermik psoriasis
5. Foliküler psoriasis
6. Seboreik psoriasis

2.6.1.1. Psoriasis vulgaris

Tüm yaş grupları içinde en yaygın görülen klinik formudur. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, saçlı deride, lumbosakral bölgede, gluteal bölgede ve genital

bölgede simetrik yerleşim gösteren keskin sınırlı, eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır [24]. Çapları 2 mm'den az olan lezyonlar psoriasis punktata, 2mm-1cm arasındakiler psoriasis guttata, 3 cm'den az olanlar psoriasis nummularis, daha büyük olanlar ise plak tip psoriasis olarak adlandırılır. Halka şeklini alan psoriasis plakları psoriasis annularis olarak adlandırılırken, skuamların üst üste birikerek konik şekilli salyangoza benzeyen görünüm alması rupoid psoriasis olarak isimlendirilir [5] [56].

2.6.1.2. Guttat psoriasis

Özellikle çocuk ve genç erişkin popülasyonda sık görülen bir psoriasis tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde skuamlı kırmızı-pembe renkli papüller şeklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psoriasis tetikleyen en önemli etkidir. Genellikle daha iyi prognozlu olduğu bilinen guttat psoriasis çocuklarda haftalar aylar içinde spontan düzelebilirken, erişkinlerde kronikleşme ihtimali daha yüksektir [14] [24] [53].

2.6.1.3. Püstüler psoriasis

2.6.1.3.1. Jeneralize püstüler psoriasis (JPP)

JPP' in akut formu (Von Zumbush tip püstüler psoriasis): Eritemli zeminde yaygın nonfoliküler püstüller ve bunların gerilemesiyle beliren skuamlanma şeklinde prezente olur. Gebelik, oral kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hipokalsemi, kömür katranı ve ditranol gibi irritasyon yaratıcı tedaviler generalize püstüler psoriasis tetikleyebilmektedir. Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte 39-40°C'ye varan ateş, genel durum bozukluğu, halsizlik, bulantı, poliartralji, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği görülür. Haftalık periyotlar halinde alevlenmeler görülebilir. Konjestif kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, sekonder enfeksiyon gelişimi gibi komplikasyonlar gelişebilir [24] [57].

Gebeliğin JPP'si (Impetigo herpetiformis): Gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis olarak bilinen tipik olarak son trimesterde başlayan ve hipokalsemi ile ilişkili olduğu düşünülen nadir bir psoriasis tipidir. Sıklıkla genitoinguinal ve diğer fleksural bölgelerden simetrik yerleşim göstermeye eğilimli püstülerin olduğu eritemli plaklar şeklinde başlar. Halsizlik, bulantı, kusma ateş, genel durum bozukluğu, sedimentasyon artışı, lökositoz gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir. Sonraki gebeliklerde de rekürrens olabilir, ayrıca ölü doğum riskinin arttığı bildirilmiştir [56].

Annüler Püstüler Psoriasis: Nadir bir klinik tip olup; daha çok çocuklarda görülür. Merkezden iyileşirken çevreye doğru genişleyen halka tarzı eritemli plakların kenarında oluşan püstüller izlenir, püstüller iyileşirken skuam bırakır. Püstüler psoriasis başlangıcında ya da generalize püstüler psörosis seyri boyunca da gelişebilir [19] [56].

İnfanıl/ Juvenil Püstüler Psoriasis: Olguların bir kısmı seboreik dermatit veya napkin dermatiti zemininde gelişmektedir. Genellikle sistemik semptomlar eşlik etmez. Von Zumbusch veya annüler formda seyredebilir [58].

JPP' nin Lokalize Formu: Lokalize püstüler psoriasis tablolarından farklı olup, plak tip psoriasis lezyonları üzerinde püstül gelişimiyle karakterizedir [58].

2.6.1.3.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

Bu varyantta sistemik bulgular eşlik etmez. İki farklı tipi vardır.

Palmoplantar psoriasis: El ve ayakların volar yüzünde simetrik biçimde 2-4mm intraepidermal steril püstüller ve sarı-kahverengi maküllerle karakterizedir; skuamlı eritematöz plaklar da görülebilir. Kadınlarda erkeklerden üç kat fazla görülmesi, sigara ile yakın ilişkisinin bilinmesi ve tablonun generalize püstüler psoriasis ile ilerlememesi psoriasis spektrumunda sınıflamasını tartışmalı kılmaktadır [59]. Bununla birlikte hastaların %20'sinde psoriasis aile öyküsü ve başka bir vücut bölgesinde kronik plak psoriasis lezyonu vardır. Tedaviye dirençli ve sık tekrarlayıcı

özelliğinde olması karakteristiktir. Tırnak tutulumu daha sık olup, nadiren SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis) sendromu gibi artropati ve inflamatuvar kemik lezyonları ile ilişkili olabilir [60].

Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası: Lokal travma ve enfeksiyonları takiben el ve ayak parmak uçlarından başlayan, yavaş ve lokal olarak ilerleyen kronik püstüller erupsiyondur. Püstüller birleşerek püstül gölcükleri oluşturur ve lezyonlar proksimale doğru yayılabilir. Tırnak yatağında ve matriksinde püstülasyon oluşumu ise etkilenen parmakta onikodistrofi hatta anonişiye sebep olabilir [61].

2.6.1.4. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik Psoriasis tüm vücudun %80'inden fazlasını etkileyen, generalize tutulumu ifade eder. Enfeksiyonlar, ilaçlar, hipokalsemi, fototerapi ve antralin gibi tedavilerin irritan yan etkileri, antimalaryal kullanımı, psoriasis tedavisinin veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi sonucu akut veya yavaş gelişebilir. Skuamlar plak psoriasise göre ince ve yüzeyseldir [24] [53].

Hastalarda deride yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi ve sıvı elektrolit dengesizlikleri; skuamların ter kanallarını tıkaması nedeniyle terlemenin bozulması, hipertermi ve yüksek debili kalp yetmezliği; deriden devamlı protein kaybına bağlı periferik ödem; intestinal malabsorbsiyona bağlı protein, demir, B12 ve folatın kaybedilmesi sonucu hipoalbuminemi, anemi gelişebilir. Lenfadenopati, eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, hiperürisemi beklenen bulgulardır. Tırnak kaybı ve saç dökülmesi eşlik edebilir. Hastalarda daha önceden bilinen psoriasis hastalığına ait psoriasis lezyonları, tırnak değişiklikleri ve yüzün etkilenmemiş oluşu diğer eritrodermi nedenlerinden ayırmada yardımcı olabilir [53] [56].

2.6.1.5. Folliküler psoriasis:

Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükte lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidirler [62].

2.6.1.6. Seboreik psoriasis:

Saçlı deri, glabella, nazolabial katlantılar, perioral, presternal alanlar ve intertriginöz bölgelere lokalize seboreik dermatitle karışabilen eritemli, yağlı skuamli plaklarla karakterizedir. Seboreik dermatit ayrımında plakların saçlı deri hattına uzanıp aşması psoriasis lehine bir bulgudur. Eğer haastada sadece saçlı deri tutulumu varsa hem klinik hem histopatolojik olarak seboreik dermatit ve psoriasis ayırt etmek zorlaşmakta, bu durumda sebopsoriasis terimi kullanılabilmektedir [53].

2.6.2. Özel Bölge Tutulumları

Saçlı Deri Psoriasis: Diğer vücut bölgelerindeki psoriasis lezyonları ile birlikte görülebileceği gibi, deride hiçbir lezyon olmadan tek başına da ortaya çıkabilir. Saçlı deride seboreik dermatite benzeyen fakat; keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamli plaklar bulunur. Genellikle yüz, retroaurikular bölge ve enseye yayılır. Pitriazis amianteseanın en sık sebebidir [63].

Palmopantar psoriasis: El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşimli, eritemli skuamli lezyonlarla karakterizedir. Skuamlar hiperkeratotik karakterdedir, eritem ise çok belirgin değildir. Tablonun şiddetli seyrettiği durumlarda el hareketleri kısıtlanabilir. Genellikle fenomenler negatiftir [5].

İnvers (İntertriginöz) Psoriasis: Psoriasisın sadece kıvrım bölgelerine yerleşen canlı kırmızı, keskin sınırlı, simetrik yerleşimli infiltratif plaklar ile karakterize tipidir. Skuam kıvrım bölgelerindeki sürtünme ve nemden dolayı oluşmaz. Aşırı kilolu kişilerde daha yaygın ve önemli bir sorun olduğu bilinmektedir [24].

Tırnak tutulumu: Hastaların %10-70'inde bildirilmiştir. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Artropatik psoriasisde tırnak tutulumu daha sık izlenir [64]. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. Tırnak matriksinin proksimalinde küçük parakeratotik odaklar nedeniyle tırnak yüzeyinde pitting, distal tırnak yatağının parakeratozuna bağlı subungual hiperkeratoz ve distal onikolizis,

matriksin orta kısmının tutulumuna bağlı lökonişi, tırnak plağının altına lökositlerin göçünü yansıtan ‘yağ damlası’ fenomeni en sık bulgulardır. Splinter hemoraji artmış kapiller frajilitenin sonucudur [24] [64].

Napkin psoriasis: Genellikle ilk 6 ayda, gövde ve ekstremitelerde papüler lezyonlar eşliğinde diaper bölgesinde eritem şeklinde prezente olur. 1 yaşından sonra genellikle spontan düzelir fakat ömür boyu psoriasis olma riski topluma göre artmıştır [53].

Oral mukoza lezyonları: Dil dorsumunda yerleşen keskin sınırlı, serpiginöz kenarlı eritemli yamalar şeklinde anulus migrans psoriasisın oral mukoza bulgusu kabul edilmektedir [24].

Genital ve perianal psoriasis: Erkeklerde en sık glans peniste, kadınlarda vulvar bölgede iyi sınırlı, hafif kepekli, eritemli plaklar olarak izlenir ve hastaların yaşam kalitesini oldukça bozabilmektedir. Çoğunlukla diğer bölge plak psoriasisleriyle birlikte görülür [53].

2.7. PSORİASİS HİSTOPATOLOJİSİ

Psoriasisın dermatopatolojik özellikleri; klinik tiplere ve lezyonun dönemine göre farklılıklar gösterebilmektedir.

En erken dönemde lezyonlardaki ilk dermatopatolojik bulgular; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon, papillalarda kapiller dilatasyon, ödem ve az miktarda eritrosit ekstrasvazasyonudur [65].

Bazal tabaka ve epidermis alt katmanlarında, fokal spongiöz ve lenfositik ekzositoz izlenebilir. Vasküler permeabilite artışı ile ekstrasvaze olan nötrofiller epidermise yönelir [66].

Papüler/ erken evre plak lezyonda sayılanlara ek olarak hafif epidermal hiperplazi, parakeratoz odakları ve nötrofil ekzositozu gelişir. Dermal inflamatuvar hücreler lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşmaktadır [67].

Tam olarak gelişmiş bir plak lezyonda ise epidermal hiperplazi belirgindir ve bazı karakteristik özellikler kazanmıştır. Epidermal rete sırtlarında düzenli bir elongasyon, rete uçlarında genişleme, küntleşme ve bazı alanlarda komşu rete uçlarının birleşmesi karakteristik bulgulardır. İnce fibriler kollajen demetleri arasında genişlemiş ve kıvrılmış morfolojide kapiller damarlar bu retelerin arasındaki papillalarda uzanır. Papillaların üzerindeki epidermis incelmıştır. Spongios minimal veya yoktur, bununla birlikte epiderminin üst katmanları daha soluk izlenebilir [66].

Epidermiste değişken düzeyde ortokeratoz ve parakeratoz alanları mevcuttur. Parakeratoz horizontal düzlemde devamlı olabilirken, vertikal düzlemde kesintili vasıftadır. Nötrofillerin bu parakeratoz alanlarına toplanmaları “Munro mikroapseleri” olarak isimlendirilirken; spinöz tabakada spongiotik vakuollerle çevrili nötrofil topluluklarına “Kogoj’un spongioform mikropüstülleri” adı verilmektedir. Parakeratoz alanlarının altında ise hipogranüloz eşlik etmektedir.

Superfisyal dermiste tipik olarak lenfosit ve yer yer nötrofillerden oluşmuş seyrek bir inflamasyon mevcuttur. Mukoza dışında veya HIV enfekte hastaların lezyonları dışında plazma hücreleri baskın olarak görülmez [68].

Püstüler psoriasiste başlıca histopatolojik özellik intraepidermal nötrofiller yani Kogoj’un spongioform püstülleridir. Diğer psoriasis varyantlarından daha büyük gölcüklerdir. Diğer lezyonlarda olduğu gibi bu nötrofiller de sonradan stratum korneuma doğru hareketlenir ve munro mikroabselerini meydana getirir. Akut püstüler psoriasiste nötrofilik ekzositoz epidermal hiperplazi gelişmesi için gereken zamandan daha erken gerçekleştiği için tipik psoriasis vulgaris histopatolojisi saptanamaz [66].

Eritrodermi çeşitli hastalıklara sekonder bir klinik bulgu olduğu için altta yatan etiolojinin tespit edilmesi açısından çoklu biyopsiler alınması gerekmektedir. Yaklaşık %20 hastada psoriasis tanısı konmaktadır [2]. Klinik değişikliklere paralel olarak histoloji de değişmektedir. Yüzeyel dermisteki kan damarlarında oldukça belirgin bir dilatasyon ve stratum korneumun yokluğuna ilaveten erken dönem psoriasis histopatolojisi bulguları saptanabilmektedir.

Palmopantar ve mukozal lezyonda spongioz belirgin iken saçlı deride epidermal hiperplazi belirgindir [24] [66].

Foliküler varyantta perivasküler ve perifoliküler inflamatuvar infiltrasyonun yanı sıra, folliküler tıkaçlar ve mid-ostial parakeratoz izlenmektedir.

Rupoid plakların histopatolojisinde nötrofil, serum ve bakteri içeren belirgin parakeratoz dikkat çeker [66].

2.8. TANI

Psoriasis tanısı konurken detaylı anamnez, klinik muayene, hastalığa özgü fenomenlere bakılması ve histopatolojik incelemeden faydalanılır. Psoriasis vulgariste tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur [66].

2.9. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır.

Kronik plak tip psoriasis; seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, numuler ekzema, pitriazis rubra pilaris, mikozis fungoides, Bowen hastalığı, hipertrofik liken planus, sifiliz II. devir lezyonları ve tinea korporis ile karışabilir [8] [54].

Palmopantar psoriasis ise palmopantar hiperkeratotik ekzema, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus, mikozis fungoides, sifiliz II. devir papülleri ve dermatofit enfeksiyonları ile ayırt edilmelidir [24].

Eritrodermik psoriasis; Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris, seboreik dermatit, kontak dermatit, atopik dermatit ve malignite ya da ilaca bağlı eritrodermiler ile karışabilir. Hem psoriasis tanısını doğrulamak hem de mikozis fungoides ekartasyonu açısından çoklu biyopsi alınması gerekmektedir [2] [54].

Guttat psoriasisin ayırıcı tanısında pitriazis rozea, pitriazis likenoides kronika, liken planus, seboreik dermatit ve sifiliz II. devir papülleri sıralanmaktadır [54].

İnvers psoriasiste ayırıcı tanıda seboreik dermatit, kontakt dermatit, kandidiyazis, eritrazma, tinea inkognito ve meme dışı Paget hastalığı akla gelmelidir.

Jeneralize püstüler psoriasisin ayırıcı tanısında; subkorneal püstüler dermatoz, akut generalize ekzantematik püstülosis, impetigo ve yüzeysel kandida enfeksiyonları düşünülmelidir [54].

Tırnak tutulumu; olan olgularda onikomikoz, liken planus, ekzemalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır [69].

2.10. KLİNİK SKORLAMA

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)'dir. PAŞİ, dört vücut bölgesindeki [baş (b), gövde (g), üst ekstremiteler (ü), alt ekstremiteler (a)], eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

Tablo 1. PAŞİ hesaplama [70] [71].

Etkilenen yüzey alanı (A)	0: yok 1: <%10 2: %10-29 3: %30-49 4: %50-69 5: %70-89 6: %90-100
Eritem (E) İndürasyon (İ) Deskuamasyon (D)	0: yok 1: hafif 2: orta 3: belirgin 4: çok belirgin
Baş (b), Üst ekstremiteler (ü), Gövde (g), Alt ekstremiteler (a)	
$0.1 \times Ab(Eb + Ib + Db) + 0.2 \times Aü(Eü + Iü + Dü) + 0.3 \times Ag(Eg + Ig + Dg) + 0.4 \times Aa(Ea + Ia + Da)$	

2.11. KOMORBİDİTELER

Kronik inflamatuvar hastalıklardan birisi olan psoriasisin birçok sistemik hastalıkla birlikteliği tanımlanmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün büllöz hastalıklar bu şekilde psoriasiste sıklığı artan hastalıklardandır. Psoriasiste

kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitusa eğilim olduğu; bazı solid kanserlerin ve lenfomaların riskinin düşük oranda, başta skuamöz hücreli kanser olmak üzere melanom dışı deri kanserleri riskinin ise belirgin derecede arttığı gösterilmiştir. Ayrıca psoriasis hastalarında, hastalığa bağlı kronik stresin neden olduğu utanma, depresif ruh hali, sosyal ve fiziksel aktivitelerde kısıtlanma gibi pek çok psikososyal sorunlarla karşılaşmaktadır [72] [73].

2.12. TEDAVİ

Lezyonları hızlı bir şekilde kontrol altına alıp, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek için etkili; uzun bir remisyon sağlayıp, relapsları önlemek ve tedavi yan etkilerini en aza indirmek için de güvenli bir tedavi planı yapılmalıdır [74]. Hasta değerlendirilirken enfeksiyonlar, travmalar, ilaçlar, psikolojik stres, sigara ve alkol gibi tetikleyici faktörler sorgulanmalı, gerekli önlem veya tedaviler açısından yönlendirilmelidir [75].

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, hastalık şiddeti, süresi, daha önce uygulanan tedaviler, diğer sistemik hastalıkları, sosyoekonomik ve psişik durumu dikkate alınmalı; hastaya özgü bir tedavi planı oluşturulmalıdır [76].

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde (Psoriasis Aktivite Şiddet İndeksi) PAŞİ, vücut yüzey alanı (VYA), Doktorun Global Değerlendirmesi (DGD) ile birlikte hastanın yaşam kalitesinin ne kadar etkilendiğini gösteren dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) kullanılmaktadır [77] [78].

$PAŞİ \leq 10 / VYA \leq 10 / DGD \leq 2$ ve $DYKİ \leq 10$ ise, hastalık hafif plak psoriasis;

$PAŞİ \leq 10 / VYA \leq 10 / DGD > 2$ iken $DYKİ > 10$ ise veya

$PAŞİ > 10 / VYA > 10 / DGD > 2$ ve $DYKİ > 10$ ise orta-şiddetli plak psoriasis olarak değerlendirilir [79].

Hafif plak psoriasisde topikal tedaviler ilk tedavi seçeneği olup; yeterli yanıt alınamadığında fototerapi planlanabilir.

Orta şiddette hastalıkta tedavi seçenekleri fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileridir [80] [81]. Şiddetli hastalıkta ise sistemik konvansiyonel tedavilerden sonra kombinasyon tedavileri ve biyolojik tedaviler gündeme gelmektedir [78] [82].

Tedavinin etkili sayılabilmesi için minimum kriter 12 haftanın sonunda PAŞİ' de en az %50 düzelme veya DYKİ' nde ise en az 5 puanlık düzelme saptanmasıdır. Beklenen düzelme ise PAŞİ' de %75 iyileşme olarak kabul edilmektedir. İdeal tedavi hedefi ise PAŞİ90'a ulaşabilmektir [83].

Psoriasis hastalığının tedavi seçenekleri başlıca topikal tedavi, fototerapi, konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler olarak 4 grupta incelenebilir [24].

2.12.1. Topikal Tedaviler

Psoriasis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir. Topikal tedavinin başarısı ise hastanın tedaviye uyumu ile yüksek oranda ilişkilidir. Hastaların çoğunda topikal tedaviye uyum zayıftır [80].

Psoriasis topikal tedavisi ile ilgili güncel en geniş Cochrane sistematik derlemesinde, en etkin ilaçlar olarak bildirilen topikal kortikosteroidler ve vitamin D analogları, gövde lezyonlarında benzer etkinlik gösterirken, saçlı deride topikal kortikosteroidler daha etkili bulunmuştur [84]. Topikal kortikosteroidlerin D vitamini analogları ile kombinasyonunun etkinliği arttırdığını ortaya koyarken, kalsinörin inhibitörleri veya tazaroten ile kombinasyonlarının ise katkı sağlamadığını bildirmektedir [85].

2.12.1.1. Kortikosteroidler

Psoriasis tedavisinde antiinflamatuvar, antiproliferatif, vazokonstriktif ve immünsüpresif etki gösterirler [76]. Bu etkiler kortikosteroid reseptörleri vasıtasıyla, özellikle proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesiyle gerçekleşir. Yüz ve kıvrım bölgeleri dışında kullanılmak üzere erişkin hastalara tedavi başlangıcında orta-yüksek potentli kortikosteroidler tercih

edilmekte fakat maksimum dört haftadan sonra dozun azaltılması ve haftalık 1-2 günlük idame dozuna geçilmesi önerilmektedir [86] [87] [88]. Olası yan etkileri içinde, deri atrofisi, telenjektazi ve stria oluşumu, hipopigmentasyon, steroid aknesi, rosacea/ perioral dematit, hipertrikoz, yara iyileşmesinde gecikme ve tedavi kesilmesi sonrası hızlı nüks veya püstüler forma dönüş sayılabilir. Sistemik yan etkiler arasında Cushing sendromu, katarakt, glokom ve hipotalamik pituiter aks supresyonu bulunur [76] [88].

Diğer topikal veya sistemik tedavilerle birlikte kullanıldığında steroide bağlı yan etkiler azalmaktadır. Tüm topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir. Bununla birlikte zayıf ve orta etkili kortikosteroidler, nemlendiricilerle birlikte gebelik ve laktasyondaki lokalize psoriasis olgularında ilk seçenek topikal tedavi olarak gösterilmektedir [89].

2.12.1.2. Vitamin D analogları

Kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlar konumuna gelmiştir. Vitamin D analoglarından ülkemizde bulunan tek analog kalsipotrioldür. Kalsipotriol, hücre içindeki reseptörlerine bağlanarak epidermal keratinositlerin proliferasyonunu azaltırken terminal diferansiyasyonunu artırıcı etki göstermektedir [87]. PUVA ve UVB ile kombine kullanılabilir. Ultraviyole A (UVA) ile inaktive olduğundan, UVA uygulamasından önce kullanılmamalıdır. İrritatif yan etkilerinden dolayı yüz ve intertriginöz alanlarda tercih edilmez [76] [90]. Haftalık dozu 100 gr'ı geçmemeli, hiperkalsemi, renal yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır. Çocuklarda güvenli olduğu düşünülmektedir [91]. Gebelik kategorisi C dir [92].

2.12.1.3. Tazaroten

Topikal bir retinoid olup etkisini selektif olarak (RAR)- β ve RAR- γ retinoik asit reseptörlerine bağlanarak keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltarak gösterir [86] [93]. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan vakalarda kullanılabilir [92]. Skuam azaltıcı etkisi daha belirgindir. En sık görülen yan etkileri

irritasyon, yanma, kaşıntı, soyulma, kuruluk ve eritemdir [87]. Gebelik kategorisi X tir [86]. Ülkemizde henüz bulunmamaktadır [80].

2.12.1.4. Topikal takrolimus ve pimekrolimus

T hücrelerinde kalsinörin inhibisyonu ile IL-2, 4, 5, 13, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), IFN-gama ve TNF-alfa üretimini azaltır [94] [95]. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımında yan etkilerin görüldüğü yüz, fleksural alanlar ve anogenital bölge gibi alanlarda daha az etkin fakat iyi tolere edilebilen ilaçlardır [95]. Gebelik kategorisi C'dir. Emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir [63].

2.12.1.5. Antralin (ditranol, signolin)

Epidermis üzerinde antiproliferatif etkisi vardır, ayrıca T lenfosit proliferasyonunu ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Klasik antralin tedavisi petrolatum ve çinko pat içinde günde bir kez %0,05-0,1 konsantrasyonundan başlanır ve %4'e kadar çıkılabilir. İrritan kontakt dermatit ve tüm temas alanlarını boyaması yan etkilerinden dolayı kullanımı oldukça azalmıştır [11] [24].

2.12.1.6. Keratolitik ajanlar

Stratum korneumun ph'sını düşürerek ve keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak skuam oluşumunu azaltır. Kalın skuamlı plaklarda topikal ajanların penetrasyonunu artırma amacıyla en sık kullanılan ajan salisilik asittir [87]. Toksikite açısından vücudun %20'sini geçen alanlarda kullanımından kaçınılmalıdır [76] [96].

2.12.1.7. Nemlendiriciler

Stratum korneumun su kaybını azaltırlar. Topikal steroidlerle kullanılması tedavi etkinliğini artırırken, tedavi arası dönemlerde kullanılmaları relaps gelişmesini geciktirir. Üre keratolitik etkisi de olan, epidermal proliferasyonu kısıtlayıp, diferansiyasyonu indükleyici bir nemlendirici ajandır [96] [97].

2.12.2. Fototerapi

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gereken yöntem olup Ultraviyole B (UVB), dar bant UVB ve Psöralen ve Ultraviyole A (PUVA) fototerapi yöntemleri olarak kullanılabilir. Fototerapi regülatör T hücreleri artırıp, Th17 baskılanması sağlarken; keratinositlerde, lenfositlerde ve Langerhans hücrelerinde apoptozu indükler [98]. PUVA’ da ultraviyole ile birlikte kullanılan psöralen ise, DNA replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır ve ultraviyole varlığında epidermal hücre DNA’ sına sitotoksik etki gösterir [24] [99].

Kronik plak psoriasiste sırasıyla en etkili tedavi PUVA, sonra 311 nanometre (nm) dalga boyundaki dar bant UVB, son olarak da UVB’dir [78]. Dar bant UVB gebelerde emzirenlerde ve çocuklarda kullanılabilir. Sistemik tedavilerle kombinasyonu iyi tolere edilir. PUVA ise şiddetli ve darbant UVB’ye yanıtız vakalarda kullanılabilir. Gebelik ve 12 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygun olabilir [80].

Karsinogenezis riski nedeniyle PUVA için ömür boyu 200, dar bant UVB için 350 seans sınırı aşılmamalıdır [100]. Sistemik ajanlardan asitretin ile kombinasyon tedavi güvenlik ve etkinliği arttırmaktadır. Fototerapiye bağlı fototoksik reaksiyonlar, eritem, bül oluşumu, kaşıntı gibi erken dönem yan etkiler, oküler hasar, immünolojik değişiklikler ve dermatoheliosis, fotoyaşlanma, deri karsinomu, erkeklerde genital bölge karsinomları gibi geç dönem yan etkiler görülebilir [20] [101]. Hedefe yönelik bir tedavi seçeneği olan 308nm excimer lazerin fototoksikite ve karsinojenik riski daha düşüktür [102].

2.12.3. Konvansiyonel sistemik tedaviler

Psoriasiste sistemik tedavi endikasyonları şunlardır:

1. Psoriatik eritroderma
2. Generalize püstüler psoriasis
3. Psoriatik artrit

4. Şiddetli psoriasis vulgaris (PAŞİ 10 üzeri ve/veya vücut yüzey alanı %10 üzeri)
5. Orta şiddette psoriasis vulgaris (topikal tedavilere yanıtız/uyumsuz, fototerapiye yanıtız veya kontrendike, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma, hasta tercihi)
6. Özel bölge tutulumları: Avuç içi ve / veya ayak tabanı tutulumu, görünür alanların tutulumu, genital bölge tutulumu, saçlı deri şiddetli tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi [74] [80] [103].

2.12.3.1. Metotreksat

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajanlardan olup, bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek dihidrofolik asitin tetrahidrofolik asite dönüşümünü inhibe eder ve pürin ve timidin sentezini, dolayısıyla da DNA sentezini engeller. Aktive T hücreleri ve keratinositlerde antiproliferatif ve immunmodulator etki gösterir. Özellikle eklem tutulumunun eşlik ettiğı orta-ciddi dereceli psoriasisde ilk tercihtir fakat psoriasisin tüm tiplerinde etkili bir ilaçtır [24] [101] [103].

Metotreksat tedavisine haftalık 5-10 mg arasında test dozuyula başlanması ve tedavi yanıtına göre doz artımı yapılması önerilmektedir. Metotreksatın etkisi 4-8 hafta sonra başlamaktadır [11].

Hepatotoksisite metotreksat kullanımını sınırlayan en önemli yan etkidir. Diabetes mellitus, obezite, alkolizm, hepatit, hiperlipidemi, karaciğere toksik maddelere maruziyet öyküsü, herediter karaciğer hastalığı varlığı hepatotoksisite riskini artıran önemli faktörlerdir [99] [100]. Karaciğer hasarı takibinde son yıllarda noninvaziv yöntemler ön plana çıkmış olup serum prokollajen III aminoterminal propeptit (PIIINP) ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi kullanılmaktadır [104].

Metotreksatın en sık görülen yan etkileri iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, stomatit ve saç dökülmesidir [99]. Özellikle gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için metotreksatın subkutan veya intramuskuler olarak kullanılması, folik asit desteğı yapılması, haftalık dozun bölünerek verilmesi, ilacın yatarken veya

yiyeceklerle beraber alınması önerilebilir [80] [103]. İntersisyal pnömoni, alveolit ve pulmoner fibrozis diğer görülen yan etkilerdir [105]. Metotreksatın yaptığı myelosupresyon durumunda ise toksisite antidotu olarak folinik asit (lökovorin) verilir [106]. Gebelik kategorisi X olan metotreksat kadın ve erkek hastalarda tedavi bitiminden 3 ay sonrasına dek kontrasepsiyon gerektirmektedir [76] [107].

2.12.3.2. Siklosporin

Siklosporin, immunsupresif bir ilaç olup, T hücre aktivasyonunu, IL-2'yi ve psoriasisde önemli sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Siklosporin, siklofiline bağlanır ve siklosporin-siklofilin kompleksi oluşur. Daha sonra bu kompleks kalsinörin enzimine bağlanarak enzimi inhibe eder. Transkripsiyon faktörü olan NF-AT bağımlı sinyal döngüsünü bloke eder ve sonuçta IL-2 ve INF-gama gibi sitokinlerin yapımını engeller [24] [37].

Siklosporin oldukça etkin bir ilaç olup, kısa süreli kullanımlarda daha güvenlidir [108]. Şiddetli plak tip psoriasisli hastaların yaklaşık %70'inde düşük doz siklosporin rejiminin (<5 mg/kg/gün) etkili olduğu görülmüştür. Önerilen uygulama 2,5-3 mg/kg/gün dozda başlanarak klinik yanıtı göre 5 mg/kg/gün'e kadar dozun yükseltilmesidir [80].

En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Serum kreatinini normalin %30'undan fazla artarsa siklosporin dozu azaltılmalıdır. Kalıcı yüksek kreatinin değeri olan hastalarda ilaç kesilmelidir [11]. Hipertansiyon diğer bir yan etkidir ve kalsiyum kanal blokörleri ile kontrol edilebilir [104]. Serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artma da gözlenebilir [24]. Yüksek doz siklosporin kullanan transplant alıcılarında, deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar dahil bazı maligniteler artmıştır [11]. Siklosporinin devamlı olarak kullanım süresi en fazla 2 yıl olmalıdır [108]. Hipertrikozis, gingival hiperplazi, hiperpotasemi ve hipomagnezemi diğer yan etkileridir [24].

Doğurganlık çağındaki bayanlarda teratojenik değildir. Topikal tedaviler ve UVB tedavisine yanıt vermeyen şiddetli psoriasisli gebelerde kısa süreli siklosporin tedavisi muhtemelen en güvenilir tedavi seçeneğidir [99].

2.12.3.3. Asitretin

İkinci jenerasyon aromatik bir retinoid olan asitretin etretinatın aktif metabolitidir [24]. Asitretin, keratinosit proliferasyonunu düzenlemesi, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve apoptozisi indükleyici etkileri nedeniyle psoriasis tedavisinde endike olup, plak, palmoplantar, guttat, püstüler ve eritrodermik psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır [109].

Başlangıç dozu 0,3-0,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir [109]. Maksimum yanıt için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir [110]. Asitretin kullanımında keilit, göz, nazal ve oral mukoza kuruluğu, epistaksis, kserosis, tırnaklarda kırılma, paronişi, saç dökülmesi gibi mukokutanöz yan etkiler görülür [24]. Serum lipid düzeylerinde yükselme, alopesi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve uzun süre tedavi alan hastalarda kemiklerde hiperostoz diğer yan etkiler arasındadır [109]. Tetrasiklinlerle alındığında psödötümör serebri riski artmaktadır. Gebelikte asitretin FDA kategorisi X' tir, ilaç kesildikten 2 yıl sonrasına dek kontrasepsiyon sağlanmalıdır [111].

2.12.4. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği, orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar [104]. Bu ajanlar, aktif enfeksiyon, aktif tüberküloz enfeksiyonu, demiyelinizan hastalık veya 3-4. derece konjestif kalp yetmezliği olanlar ile immünosüpressif tedavi kullananlar ve (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olan maligniteler hariç) malignitesi olanlarda kesin kontrendikedirler [78].

TNF-alfa antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, maligniteler, demiyelinizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri erüpsiyonları yer almaktadır [112].

Anti-TNF-alfa ajan alanlarda tüberküloz riski varsa, profilaksi amacıyla izoniazid 300 mg/gün 9 ay boyunca önerilir [113].

2.12.4.1. Etanercept

TNF-alfa reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subuniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteinidir. Dimer yapısındaki ilaç, vücutta bulunan monomerik yapıdaki reseptörlere doğal TNF-alfa'dan 50-1000 kat yüksek afinite gösterir. Etanercept sadece çözünür TNF-alfa'ya bağlanır, hücre membranına bağlı olan TNF-alfa'ya etkisi yoktur [114]. Etanercept ilk 12 hafta, haftada 2 kez 50 mg (100 mg/ hf) ve takipte 50 mg/hf dozunda, subkutan olarak verilir [113].

2.12.4.2. İnfliksımab

Mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı, sabit bölgesi insan IgG1/ α 'dan oluşan kimerik bir antikordur [115]. İnfliksımab çözünür ve transmembran TNF-alfa reseptörlerine yüksek özgüllükle bağlanarak; endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini, antijen sunucu hücreler ve T hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını, keratinositlerin proliferasyonunu azaltır ve eklem hasarı oluşumunu engeller İnfliksımab 0, 2. ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir uygulanır. 5 mg/ kg dozda 2 saatlik ve yavaş infüzyonlar şeklinde verilir [116].

2.12.4.3. Adalimumab

TNF-alfa'ya yüksek affinite ve spesifiteyle bağlanan IgG1 izotipinde bir insan monoklonal antikordur. Adalimumab TNF-alfa'nın, TNF-alfa yüzey reseptörleri olan p55 ve p75 ile ilişkisini engelleyerek TNF-alfa ilişkili biyolojik yanıtı baskılar. Adalimumab ilk hafta 80 mg, ilk dozdan bir hafta sonra 40 mg ve ardından 15 günde bir 40 mg olmak üzere subkutan uygulama şeklinde kullanılır [116].

2.12.4.4. Ustekinumab

IL-12 ve IL-23'ün p40 ortak alt ünitesine spesifik olarak bağlanan rekombinant, IgG1 yapısında insan monoklonal antikordur. Ustekinumab IL-12 β 1

reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T hücreleri ile etkileşimini ve Th1 ve Th17 hücrelerinin olgunlaşmasını engeller [117]. Kronik plak tip psoriasisde kilosu 100 kg'nın altında olan hastalarda 45 mg, 100 kg'nın üzerindeki hastalar için 90 mg dozunda kullanılır. 0 ve 4. haftalarda, daha sonra da 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ustekinumab kullanımında en sık görülen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük ve baş ağrısıdır. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikör gelişimi (%5) de gözlemlenmektedir [118].

2.12.4.5. Sekukinumab

Sekukinumab; IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/κ izotipinde rekombinan insan monoklonal antikördür. IL-17A'nın keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan IL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. 0, 1, 2 ve 3. hafta ve bunu takiben 4 haftada bir idame dozu şeklinde 300mg dozda subkutan yolla uygulanır [119]. Ülkemizde henüz kullanılmamaktadır [78].

2.13. PSORİATİK ARTRİT

2.13.1. Giriş

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili, genellikle romatoid faktörün (RF) negatif olduğu, kas-iskelet sistemini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [120]. PsA, ortak HLA ilişkileri, karakteristik ortak klinik ve immünohistolojik özellikleri ile seronegatif spondiloartropati ailesinin bir üyesidir [121].

2.13.2. Epidemiyoloji

Dermatolojik ve romatolojik kriterlerin bazı kısıtlılıklarına ve kısmen de doğru tanı konulamamasına bağlı olarak PsA'nın gerçek prevalansı tam bilinmemektedir. ABD'de genel popülasyonda PsA prevalansının %0.25, psoriasisli hastalarda ise %11 olduğu bildirilmiştir [122]. İsveç'te yapılan bir çalışmada

psoriasisin genel popülasyonda %2-3 oranında görüldüğü, bu hastaların yaklaşık %30'unda artrit geliştiği ve sonuç olarak PsA prevalansının yaklaşık %1 olduğu ifade edilmiştir [123]. Hastalığın cinsiyet dağılımı kadın/erkek: 1/1 olarak bildirilmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 30-55'dir [124].

PsA sıklıkla (%70) psoriasisten sonra ortaya çıkar. Ancak eş zamanlı olarak saptanması (%10-15) veya artropatinin psoriasise ait deri bulgularından önce başlaması da (%15-20) mümkündür [125].

2.13.3. Etiyopatogenez

Psoriasis ve psoriatik artrit ailesel yatkınlık gösteren hastalıklardır. Psoriasisli hastanın kardeşlerinde psoriasis gelişme riski topluma göre 4-11 kat artmışken, psoriatik artritte ise risk 27 kat artmıştır [126]. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) değerlendirildiğinde; PsA ilişkili genlerin az bir kısmı RA genleri ile örtüşme gösterirken, psoriasis genleri ile çoğunluğunun ortak olduğu bildirilmiştir [127]. HLA-B13, HLA-B27, HLA-B38, HLA-B39, HLA-B57 ve HLA-C*12 PsA ile ilişkisi tanımlanmış bazı MHC klas 1 antijenleridir. HLA-B38 and HLA-B39 çoğunlukla periferar artrit ile ilişkili iken, HLA-B27, IL-23R ve IL-12B ise aksiyal tutulum ile ilişkili ve ankilozan spondilit ile ortak yatkınlık genleridir. HLA-B22 ise hastalıktan koruyucu gibi görünmektedir. MHC klas1 moleküllerinin, CD8 T hücrelere artritogenik peptitler sunarak veya deri ve eklemlere karşı otoreaktif bir T hücre repertuarı seçerek hastalığı indükleyebileceği düşünülmektedir [128] [129].

Etiyolojide yer alan non-HLA genlerden IL-12B, IL-23, TNIP1 and TRAF3IP2 hem psoriasis hem PsA ile anlamlı ilişkilidir. Bunlardan IL-12B ve IL-23 reseptörü Th17 hücre popülasyonu ile, TRAF3IP2 de IL-17 sinyal yolağı ile bağlantılı olup, TNIP1 ise NF-kB yolağının parçasıdır. Bu bilgiler ışığında genetik faktörlerin her iki hastalık için de multifaktöriyel olduğu ve bu genlerin PsA ile primer ilişkili mi yoksa psoriasis ilişkisine sekonder olarak mı PsA ile ilişkili olduğunu yorumlamanın zorluğu görülmektedir [128].

Tıpkı psoriasiste olduğu gibi travma önemli bir tetikleyici faktör olup Moll ve Wright tarafından “derin köbner fenomeni” olarak isimlendirilmiştir. Fizik travma

sonrası akro-osteoliz veya artrit başlamasında muhtemelen travma ile aktive olan inflamasyon hücrelerinin, hasarlanmış eklem ve tendonlara gitmesi ve substans-P'nin katkısı rol oynamaktadır [130].

Psoriasisteki güçlü bağlantıya karşın; streptokok enfeksiyonları ile PsA gelişimi arasında ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt mevcut değildir [17]. Ancak PsA hastalarındaki HCV enfeksiyonu prevalansı psoriasisli hastalara ve topluma göre artmıştır [131]. Psoriasiste olduğu gibi HIV ile de net ilişki söz konusudur. Bu tabloda genellikle şiddetli deri tutulumuyla beraber poliartriküler bir PsA paterni bulunur [132].

PsA'da ilaçların tetikleyici rolü, interferon-alfa gibi istisnalar dışında, psoriasise göre çok daha azdır [133].

PsA sinoviyal doku, entezis bölgeleri ve omurgada hem kemik hem yumuşak dokuyu etkileyen inflamasyon sonucu gelişen heterojen bir tablo olduğu için inflamatuvar yolların tanımlanması zordur. Ayrıca entezit bölgesinden biyopsi alınamaması immünopatogenezinin araştırılmasını güçleştirmektedir [17]. Hastalık patogenezi hem deri hem de sinovyumda ciddi bir proinflamatuvar süreç ile başlar. Görünüşte farklı olan dokular arasındaki bu ortak bağlantı, doku biyomekaniğinde yatmaktadır. Dermal-epidermal ve kemik-tendon arayüzleri doğal stres alanları olması nedeniyle direnç bölgeleridir [134]. Mekanik stres veya entesal hasar sonucu tendon ve ligamentlerden açığa çıkan tehlike sinyalleri, sinoviumdaki lenfosit, monosit gibi hücrelerden çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını indükler [135].

Deri, sinovyal doku ve entesial bölgelerde, yoğun lenfositik infiltrasyonlar gözlenmiştir ve bu infiltratlarda klonal olarak artmış CD4 + ve CD8+ T hücreleri bulunur [13]. T hücre subgruplarından CD4/CD8 oranı inflamasyonlu psoriatik deri ve sinovyal dokuda 2 iken, entezit bölgesi ve sinovyal sıvıda, 1:2'ye düşmüştür [136]. Psoriatik olguların sinovyal sıvısında, CD8+ T hücrelerin daha baskın oluşu, PsA sırasında immün yanıtı oluşturan hücrelerin CD8+T hücreler olabileceği varsayımına yol açmıştır. Bu durum, psoriasisin HLA class I ile olduğu bilinen ilişkisi ile uyum göstermektedir [137]. Deri, sinovyal doku ve entesial bölgelerde, B hücreleri varlığı net olarak görülmektedir, ancak genellikle otoantikor üretimi ile

ilişkili olmayan bu durumlarda büyük ve fokal olan B-hücre infiltratlarının rolü belirsizdir [136].

Eklem içerisinde p40 (IL-12 ve IL-23 ortak subünitesi), TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 dahil proinflamatuvar sitokinlerin artışının, artrit şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir [138]. Bu sitokinler sinoviyumdaki inflamasyonu tetikler; ICAM-1, VCAM-1 ve endoteliyal adezyon molekülü-1 gibi bazı adezyon moleküllerinin salınımını uyararak aktive T hücrelerinin vasküler endotelden sinoviyuma göçünü hızlandırır. Aktive T hücrelerden ve mezenkimal hücrelerden salınan TNF-alfa ve IL-1, sinoviyal hücre proliferasyonu ve eklem yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinazlarının (MMP) salınımını uyarır [125].

Eklem aralığında daralma, periferik erozyonlar ve artrit mütillans sürecinde osteoliz ve osteoklastik aktivitede artış söz konusudur. PsA'lı hastaların periferik dolaşımında osteoklast prekürsör (OCP) düzeyinin artışı bildirilmiştir. Psoriatik ekleme göç eden OCP' ler Nükleer Faktör Kappa-B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) aracılığıyla osteoklastlara dönüşür [139]. TNF-alfa ve IL-1, osteoklast aktivasyonunu ve osteolizisi tetiklemektedir [17].

İnflamasyonlu sinovyal dokuya ait temel patolojik özellikler, eklemi saran tabakada hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve belirgin vaskülerite artışıdır [136]. Anjiyogenez erken bulgu olup, elonge ve tortuöz damarlar düzensiz bir anjiyogenezi göstermektedir. VEGF ve TGF- β düzeyleri de erken PsA' da eklem sıvısında yüksektir [128]. İnflamatuvar hücre infiltratları, enteseal tutulum bölgelerinde, özellikle komşu kemik iliğinde gözlenmektedir [136].

Görüntüleme çalışmaları sinovial eklemlerde ektrakapsüler inflamasyonu ve daktilitte subkutan alanda yumuşak doku inflamasyonu yanısıra tendon yapışma alanlarında vasküleritede artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum PsA'daki diferansiasyon teorisini doğrulamıştır. Bazı hastalarda dominant klinik tablo RA'dakine benzer şekilde sinoviyal hastalık olurken, diğer bir grupta spondiloartritlerde olduğu gibi entezite dayalı hastalık oluşmaktadır. Bazı yazarlar tarafından entezitin PsA' da primer rolü oynadığı ve inflamasyonun sinoviyuma sekonder yayıldığı hipotezi ortaya atılmıştır [17].

2.13.4. Klinik ve Klinik Tipler

Genellikle sinsi başlangıç ve seyir gösterir. Etkilenen eklemlerde ağrı ve 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluluğu görülür. Tutukluk ve ağrı hareketsiz durumda artar ve fiziksel aktivite ile rahatlar. Fizik muayenede sıklıkla asimetrik tutulum dikkat çekerken, etkilenen eklemlerde effüzyon ve hassasiyet görülür [140] [141].

PsA'da görülen eklem tutulum tipleri izole monoartritten ciddi destrüktif artrit olan multilan artrit kadar oldukça geniş yelpaze içinde seyreder [142]. Psoriatik artrit ile ilk sınıflama Moll ve Wright tarafından 1973'de yapılmıştır ve halen en sık kullanılan sınıflama budur [120].

Tablo 2. Moll ve Wright Sınıflaması ve Artrit Tiplerinin Görülme Sıklığı [120].

Psoriatik artritte eklem tutulum tipleri	Sıklık
Asimetrik oligoartrit	%70
Simetrik poliartrit	%20
Distal interfalangeal eklem artrit	%5-10
Vertebral kolon tutulumu	%5-40
Arthritis mutilans	%5

2.13.4.1. Asimetrik oligoartrit

Sıklığı en yüksek ve en karakteristik olan bu klinik tabloda, diz, ayak bileği gibi büyük bir eklemlerle birlikte birkaç interfalangial, metakarpofalangial, metatarsofalangial gibi küçük eklemleri asimetrik olarak tutar [143]. Ayak baş parmağında veya diğer parmaklardan birinde daktilit (sosis parmak) bulunur. Aynı zamanda bu tip artrit erkeklerde daha sık görülmektedir [144].

2.13.4.2. Simetrik poliartrit

Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit şeklindedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir [145]. RA ile karışabilmekle beraber distal interfalangeal (DİF) eklemlerin daha sık tutulumu ve kemik ankilozuna eğilimin daha fazla olduğu

gözlennmektedir [143]. Sıklıkla uzun hastalık süresine sahip hastalarda görülmektedir ve bu hastalarda eklem destrüksiyonu daha sıktır [146].

2.13.4.3. Distal interfalangial eklem tutulumu

Bu eklemler, PsA' lı hastalarda diğer inflamatuvar artriti olan hastalardakinden daha sık tutulur [142]. Simetrik ya da asimetrik olabilir, bir ya da daha fazla DİF eklemi tutulabilir, diğer eklem tutulum şekilleri ile birlikte olabilir [137]. DİF eklem tutulumu sıklıkla PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile birlikte bulunmaktadır [142].

2.13.4.4.Spinal tutulum

PsA'nın spondiloartropatisi, nadir olmakla birlikte dikkatli klinik ve radyolojik değerlendirme, olguların %20-40'ında saptanabilmektedir [142]. Psoriatik artrit her iki cinste eşit görülmesine rağmen psoriatik spondilartropati yaşlı erkek hastalarda daha sık görülme eğilimindedir. Psoriatik spondilartropatinin ankilozan spondilit ile ayırıcı tanısında önemli özellik; pek çok vakada olaya periferik artrit de katılmış olmasıdır [143].

2.13.4.5. Arthritis mutilans

Nadir fakat en ciddi eklem tutulumudur. Klinik olarak falanks ve metakarpal eklemlerde osteolizise bağlı parmaklarda kısalma ve teleskopik parmak görünümü radyolojik olarak ise tipik hokka içi kalem görüntüsü saptanabilir [147]. Arthritis mutilans, uzun süren hastalık ile ilişkilidir ve kadınlarda daha sık görülür [142].

2.13.5. Tanı Kriterleri

Psoriatik artrit için 2006 yılında "Classification of Psoriatic Arthritis" (CASPAR) grubunun yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama geliştirilmiştir. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psoriasis varlığı zorunlu değildir (Tablo 3) [148].

Tablo 3. Psoriatik artritte CASPAR kriterleri [148]

İnflamatuvar artiküler hastalığa (eklem, omurga veya entezis) ilaveten aşağıdakiler;
Psoriasis; varlığı (2), öyküsü (1), aile öyküsü (1)*
Tırnak değişikliği (1)
Romatoid faktör negatifliği (1)
Daktilit; varlığı (1), öyküsü (1)**
Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik formasyonu (1)***

*Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında öykü bulunmalıdır;

**Romatolog tarafından saptanmalıdır;

***Osteofit formasyonu dışlanmalıdır.

Hasta inflamatuvar artiküler hastalığa ilaveten kalan kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre ≥ 3 puan almalıdır. Kriterlerin özgüllüğü %98,7 duyarlılığı %91,4'tür.

2.13.6. PsA'da Görülebilen Diğer Kas-İskelet Sistemi Bulguları

1-Daktilit: Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondiloartritlerin genel bulgusudur. PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık %30-40 oranında görülür. El veya ayakta bir ya da iki parmağın tamamen şişliği şeklindedir. Bir parmaktaki tüm eklemler ray şeklinde tutulur. Genelde ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla olmaktadır. İnflamasyon, etkilenen parmaktaki eklemleri olduğu kadar tendon kılıfını ve periostu da içermektedir [145] [149]. Daktilit ile DİF eklemlerin tutulumu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir [150].

2-Entezit: Tendon ve ligamanların kemiğe tutunma yerlerindeki inflamasyona entezit denilir ve tüm spondiloartritlerde bu inflamatuvar lezyonun anahtar patogenik rolü olduğu düşünülmektedir [142]. PsA'da aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma bölgeleri, pelvis bağlarının yapıştığı yerler entezitlerin sık geliştiği bölgelerdir [151]. Semptomatik entezopati PsA'da %20-40 oranında bulunur, oligoartiküler tipte daha sık gözlenir [152]. Görüntüleme çalışmaları ile entezitin komşu yumuşak dokularda ödem, kalsifikasyon, subentezal osteopeni gibi değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir [153].

3-Periferal Ödem: El ve ayak sırtında şişme ile giden periferik ödem inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA'da da olabilmektedir. Daha çok asimetrik ve alt ekstremitededir. Etkilenmiş olan bölgede tenosinovit, lokal entezit, ödem görülebilmektedir [154].

4-Diğer Eklem Dışı Tutulumlar: Göz tutulumu olarak en fazla blefarit ve konjonktivit görülürken, PsA'lı hastalarda oral ülserlere ve üretrite de rastlanabilir [124]. Ayrıca hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu, mitral kapak prolapsus prevalansında artış, aortik regürjitasyon, üst loblarda pulmoner fibrozis, amiloidozis görülebilir [143].

2.13.7. Tedavi

Psoriatik artrit sıklıkla hafif semptomlarla başlayıp zamanla kalıcı sakatlıklara yol açabilen bir hastalık haline dönüşebildiği için, erken tanı konulması ve tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak değerlendirilmelidir [155].

Hafif şiddetteki hastalıkta non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, analjezikler, düşük doz kortikosteroid veya intraartiküler/ entezeal steroid enjeksiyonları planlanabilir. Bu tedavilerin etkinliği ile ilişkili klinik çalışmalara dayanan veriler sınırlıdır.

Orta-şiddetli PsA'te kullanılan modifiye edici antiromatizmal ilaçlardan en iyi bilineni metotreksattır. Metotreksat, artrit semptomlarını düzeltir, entezit ve daktiliti tedavi eder ve yapısal hasarlanmayı engeller. Biyolojik ilaçlarla kombine de kullanılabilir [156].

Geleneksel modifiye edici antiromatizmal ilaçlar arasında en fazla kontrollü çalışma sülfosalazin ile yapılmış olmasına karşın, deriye etkisizliği, radyografik kanıt eksikliği ve gastrointestinal intolerabilite nedeniyle kullanılabilirliği sınırlıdır [157].

Bir primidin antagonisti olan leflunomidin PsA tedavisinde etkinliği gösterilmiştir ve standart olarak 20mg/gün dozunda kullanılır [158].

Siklosporinin etkinliği konusunda az sayıda kanıt mevcuttur ve ayrıca hipertansiyon/renal yetmezlik gibi yan etkileri nedeniyle kullanım alanı daralmaktadır [157].

PsA tedavisinde onaylanmış anti-TNF özellikli biyolojik ajanlar, etanercept, infliximab, adalimumab ve golimumabdır [156].

2.14. ANTİ MODİFİYE SİTRÜLİNE VİMENTİN ANTİKORLARI

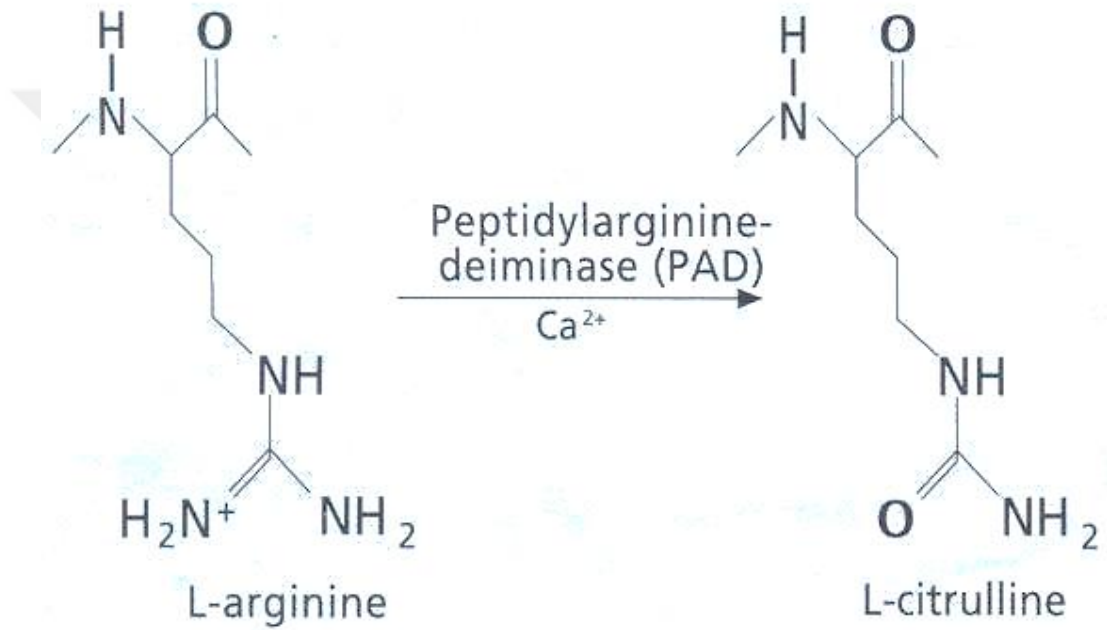
Vimentin sinovyal fibroblastlarda ve makrofajlarda bol miktarda bulunan, hücrenin şelini koruyan ve hücre içi yapıları sabitleyen ara filamandır [159]. Fibroblastların mekanik stabilitesinde, motilite ve migrasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir [160].

Epitelyal-mezenşimal geçişin bir markırı olarak kullanılan vimentin ekspresyonunun keratinositlere etkileri net olarak bilinmemektedir. Vimentinin epitelyal hücrelere mikroinjeksiyonu veya vimentin cDNA' sının transfeksiyonu sonucu bu hücrelerin hızla mezenşimal şekle uyumlu hal aldığı gösterilmiştir. Epitel hücreleri içindeki keratin filamanlarına bağlanmış desmozomal bağlantıların kopması ve hücrenin motilitesinin artması gibi olayların vimentin tarafından indüklenbildiği tespit edilmiştir. Ayrıca vimentin eksprese eden epitelyal hücrelerin sadece keratin eksprese edenlere göre daha yassı biçimde oldukları ve yassı hücrelerin sürtünme stresine daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Vimentin tarafından indüklenen hücre yassılaşması, epitelyal hücrelere çeşitli dış mekanik kuvvetlere karşı direnç yeteneği kazandırabilmektedir [161]. Psoriasiste köbner fenomeni gelişen travma bölgelerinde veya PsA'da derin köbner fenomeni gelişen sinoviyal yüzeylerde vimentin ekspresyonunun benzer bir fonksiyonu olabilir.

Pituiter tümör transforme edici gen 2 (PTTG2) nin psoriatik hücrelerde normal hücrelerden daha çok eksprese edildiği gözlenmiştir. Bu genin aşırı ekspresyonunun, e-kaderin ekspresyonunu azaltıp vimentin ekspresyonunu artırarak epitelyal-mezenşimal geçişi anormal biçimde arttırdığı ve psoriasise sebep olabileceği düşünülmektedir [162]. Geçmiş bazı çalışmalarda da psoriatik derinin granüler, üst spinöz ve bazal tabakalarında e-kaderin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir [163].

Vimentin sinovyum ve fibroblast benzeri sinovyositlerde de bulunabilir. Endotel hücrelerinin mekanik strese karşı dayanıklılığında önemli anahtar rol oynar [164]. İnflamasyon sırasında TNF-alfa aktive makrofajlardan vimentin sekresyonunu

indükler. Nötrofillerde hücre yüzeyinde eksprese olan vimentinin apoptoziste rol oynadığı gözlenmiştir. Vimentin invivo olarak sitrullinlenemez, fakat makrofajların apoptozisi sonucu meydana gelebilir [165]. Sitrülinasyon bir posttranslasyonel modifikasyondur ve peptidil arjinin deaminaz (PAD) enzimi tarafından gerçekleştirilir (Şekil 2). Bu enzimin aktivitesi yüksek kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır [166]. Peptidil arjinin deaminaz enziminin insanda 1-4 ve 6 tipleri vardır. Bunlardan en önemlileri, pek çok dokuda makrofajlarda bulunan PAD2 ve nötrofillerde bulunan PAD4' tür [167].



Şekil 2. Peptidil-argininin, peptidil-sitruline enzimatik dönüşümü

Sitrülinlenme inflamasyon, apoptoz, hücrel farklılaşma gibi normal süreçler esnasında makrofajlar, nötrofiller gibi farklı hücrelerde meydana gelir. Ancak birçok hastalıkta sitrülinlenmiş proteinlerin seviyesi inflamasyonlu dokularda çok daha yüksek değerlere ulaşır [167]. Sitrüline proteinler immünohistokimyasal olarak farklı artrit formlarında eklemde, akciğerlerde, inflamatuvar kasta ve inflamatuvar lenfoid organlarda gösterilmiştir [166].

Protein sitrülinasyonunda genetik ve çeşitli çevresel faktörler rol oynamaktadır. Sigara özellikle akciğerlerde sitrülinasyon ile ilişkilidir. Silika tozu ve mineral yağlara maruz kalmak ACPA-pozitif RA için riskin artmasıyla ilişkilidir.

Diğer sitrülasyonu tetikleyen faktör enfeksiyöz ajanlar (Epstein-Barr virüs, Porphyromonas gingivalis) olabilir [166].

Sitrülasyona uğrayan peptidler filaggrin, Tip II kollajen, α -enolaz, fibrinojen ve vimentindir [166]. Bu proteinlerin yapısında çok sayıda sitrülün bulunduğu, immünite tarafından yabancı olarak algılanmakta; genetik ve çevresel faktörlerin de etkisiyle bunları hedef alan antikorlar gelişmekte ve anti sitrülüne protein/peptit antikorları (ACPA) olarak isimlendirilmektedir [167].

Sitrülenilmiş proteinlere karşı antikorlar ilk kez 1960' larda antiperinükleer faktörler (APF) olarak RA'lı hastalarda bildirilmiş ve sonradan fillagrin proteinine karşı oluşan antikorlar olduğu anlaşılmıştır [167].

RA hastalarının çok yüksek bir oranında sitrülenilmiş peptidlere karşı gelişmiş IgG antikorları bulunmaktadır. Bu antikorların içinde özellikle siklik sitrülüne peptit antikorları (anti-CCP), RA için yüksek oranda özgüdür (%98), eroziv formun önceden saptanması ve erken dönemde RA tanısına yardımcıdır [168].

Sitrüline edilmiş proteinler inflamasyonlu sinovyal dokuda üretilip, immün sistem tarafından hedef görülerek sinovite neden olabilecek inflamatuvar işlemi başlatabilirler. Oluşan antikor ve sitokinlerin etkisiyle RA'da eklem inflamasyonunu sürdürdüğüne dair etyolojik model ileri sürülmüştür [169].

ELISA yöntemiyle tespit edilen mutasyona uğramış vimentine karşı oluşan antikorlar Anti- mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) antikorları olarak adlandırılmıştır. Bu izoform vimentin, RA hastalarının sinovyal sıvılarında tespit edilmiştir. Anti-MCV antikorlar, RA hastalarında apoptotik materyalin yetersiz temizlenmesi sonucu ortaya çıkabilir [170]. Anti-MCV antikorları ACPA grubuna dahildir. RA tanısında, anti-CCP'den daha sensitif fakat daha az spesifik bir markır olarak bilinmektedir [159].

RA'lı hastaların sinoviyal sıvı ve periferik dolaşımında yüksek düzeyde bulunan anti-MCV ve diğer ACPA antikorları [171] yapılan bazı çalışmalarda PsA' da sinoviumda [172] ve serumda daha düşük titrede olmak üzere [173] [174] saptanmıştır. PsA' da serum anti-MCV antikorlarının kontrol grubu ve psoriasisli hastalar ile karşılaştırıldığı tek çalışmada, psoriasis ve kontrol grupları arasında anti-MCV antikorları düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak psoriasis

grubunda hastalık süresi, hastalık şiddeti ve tırnak tutulumu ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır [173]. Çalışmamızda psoriasis ve PsA hastalarının anti-MCV antikor düzeylerini saptayarak hastalığın patogeneğinde rol alıp almadıklarının ve başta artrit olmak üzere hastalık klinik bulguları ile ilişkili olup olmadıklarının ortaya konulması amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.02.2016- 01.09.2016 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi dermatoloji kliniğinde yürütüldü. Çalışmaya dermatoloji polikliniğinde daha önce değerlendirilerek klinik ve patolojik olarak tanısı konmuş 28 psoriasis hastası (16 erkek, 12 kadın) ve romatoloji polikliniği ile dermatoloji polikliniğinde eş zamanlı olarak izlenmekte olan 21 PsA hastası (7 erkek, 14 kadın) dahil edildi. Ayrıca 28 sağlıklı gönüllü (13 erkek, 15 kadın) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışma malignite öyküsü, akut enfeksiyonu, ek bir bağ dokusu hastalığı, artrit ile seyreden herhangi bir ek hastalığı, kalp yetmezliği ve / veya koroner arter hastalığı bulunmayan 18-65 yaş arası hasta ve sağlıklı kontrolleri kapsamaktaydı. Bu kişilerden alınan kan örneklerinde anti-MCVantikor düzeyleri ölçüldü ayrıca psoriasis ve PsA' nın çeşitli klinik özellikleri ve sigara içme durumu ile antikor düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dermatolojik muayenesi aynı hekim tarafından yapılarak demografik, klinik özellikleri ve PAŞİ skorları ve sigara kullanma durumları not edildi (Tablo 4). PAŞİ hesaplaması tablodaki formüle göre yapıldı [70] [71].

Tablo 4. PAŞİ hesaplama

Etkilenen yüzey alanı (A)	0: yok 1: <%10 2: %10-29 3: %30-49 4: %50-69 5: %70-89 6: %90-100
Eritem (E) İndürasyon (İ) Deskuamasyon (D)	0: yok 1: hafif 2: orta 3: belirgin 4: çok belirgin
Baş (b), Üst ekstremiteler (ü), Gövde (g), Alt ekstremiteler (a)	
$0.1 \times A_b(E_b + \dot{I}_b + D_b) + 0.2 \times A_{\dot{u}}(E_{\dot{u}} + \dot{I}_{\dot{u}} + D_{\dot{u}}) + 0.3 \times A_g(E_g + \dot{I}_g + D_g) + 0.4 \times A_a(E_a + \dot{I}_a + D_a)$	

PsA grubundaki hastaların tanısı romatoloji uzmanı tarafından CASPAR kriterlerine dayanarak konulmuş olup hastalık aktivitesi aynı hekim tarafından BASDAI skorlaması ile değerlendirilmiştir (Şekil 3). Buna göre 6 soru üzerinden hesaplanan BASDAİ, hastalara yapılan ankette, hastaların ilk 4 soruya verdikleri toplam skor ile son iki soruya verdikleri toplam skurun aritmetik ortalaması alınarak hesaplanır. BASDAİ skoru 5'in üzeri aktif hastalık olarak değerlendirilir.

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASDAI

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

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



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

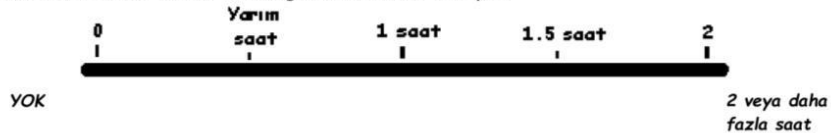


(1-4. sorular için toplam skor): A

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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



(5 ve 6. sorular için ortalama skor): B

$$\text{BASDAİ: } \frac{A+B}{5}$$

Şekil 3. Basdai Skorlama formu

Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 8-12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden ESH, CRP tetkikleri yapıldı. Anti-MCV testlerini çalışmak için vakumlu tüplere kan alındı. 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edilen serum örnekleri, ayrı ependorflara konulmuş ve analiz gününe kadar -80°C’de saklanmıştır. Analiz gününde üretici firmanın talimatları doğrultusunda çıkarılan serum örnekleri, oda sıcaklığında (18–25 °C) 30 dakika bekletilmiş ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniğinde örnekler çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgularda sedimentasyon, K₂EDTA (Becton Dickinson System, Plymouth, UK) tüplerine alınan tam kan örneklerinde TEST 1 (Alifax, Padova, Italy) cihazında ölçüldü. C-Reaktif Protein turbidimetrik yöntemle Beckman Coulter(USA) firmasının UniCel Dx C800 cihazı kullanılarak çalışıldı. Anti Mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) ölçümü serumda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) ile çalışılmıştır. Üretici firma verilerine göre çalışma içi ve çalışmalar arası % Varyasyon Katsayısı (CV) değerleri sırası ile %4,6-6,2 ve %5,3-9,2 olarak alınmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL METOD

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 psoriasis, 21 psoriatik artrit ve 28 kontrol hastası alındı. Psoriasis hastalarının tümü plak tip psoriasisti. Bu grubun 16'sı (%57,1) erkek ve 12'si (%42,9) kadın; psoriatik artrit grubunun 7'si (%33,3) erkek ve 14'ü (%66,7) kadın idi. Kontrol grubunda ise 15 (%53,6) kadın, 13 (%46,4) erkek vardı. Psoriasis, PsA ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının yaş ortalaması $46,04 \pm 13,2$ (min=23, maks=65); psoriatik artrit hastalarının yaş ortalaması $48,7 \pm 10,2$ (min=27, maks=65); kontrol grubunun yaş ortalaması ise $46,5 \pm 13,3$ (min=18, maks=65) olarak bulundu. Psoriasis, PsA ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 5. Psoriasis, PsA ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	PsA		Psoriasis	Kontrol
Cinsiyet (E/K)	7/14		16/12	13/15
Yaş (ortalama)	$48,7 \pm 10,2$		$46,0 \pm 13,2$	$46,5 \pm 13,3$
Psoriasis süresi (ay) median (min-maks)	144 (24-360)		168 (3-492)	-
Artrit süresi (ay) median (min-maks)	30 (6-192)		-	-
Sigara kullanımı (%)	42,9		53,6	21,4
Klinik tutulum tipleri	Poliartiküler	9 (42,9)	Tümü psoriasis vulgaris	-
	Oligoartiküler	6 (28,6)		
	DIF tutulumu	2 (%9,5)		
	Spondiloartrit	4 (%19)		
PAŞİ median (min-maks)	4 (0-13,2)		5 (0-20)	-
BASDAİ	3,8 (1,4-7,4)		-	-
Tedavi durumu	Tedavi yok: 7		Tedavi Yok:8	
	DMARD: 12		Konvansiyonel :10	
	Biyolojik: 2		Biyolojik: 10	

Psoriasis hastalarında median anti-MCV düzeyi 36,16 U/ml, (0,99 - 136,62 U/mL aralığında); PsA grubunda median anti-MCV düzeyi 89,54 U/mL (5,39 - 907,44) şeklindeydi. Kontrol grubunda ise median anti-MCV değerleri 39,07 (2,41 - 391,08 U/mL aralığında) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Psoriasis, PsA ve kontrol gruplarında anti-MCV antikor düzeyleri

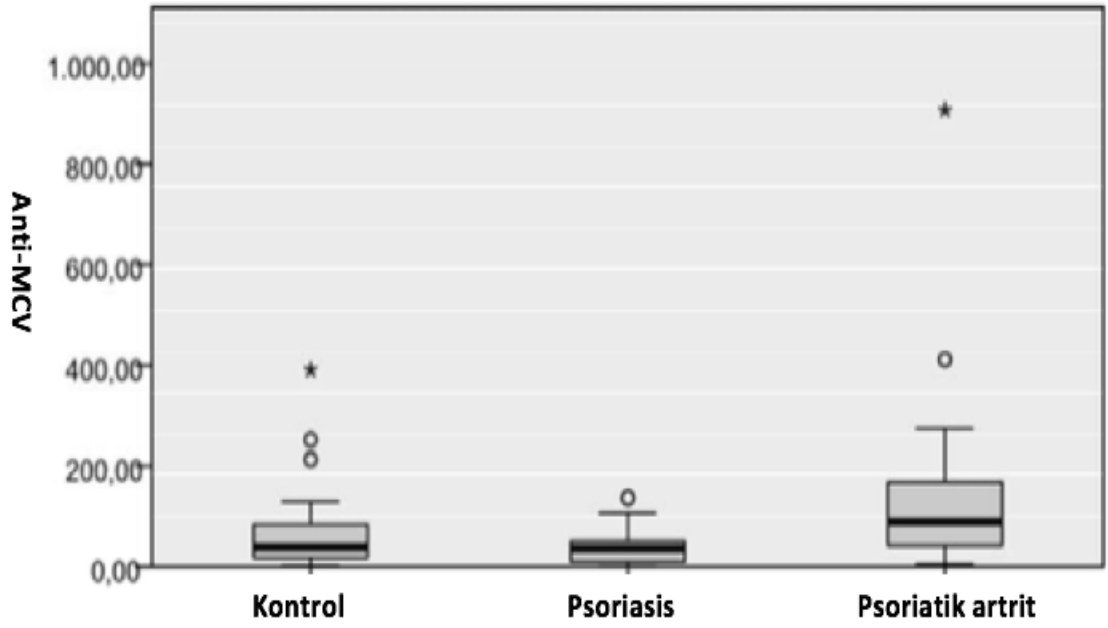
	Median(U/ml)	Minimum-Maksimum (U/ml)
Psoriasis (n=28)	36,16	0,99-136,62
PsA (n=21)	89,54	5,39-907,44
Kontrol (n=28)	39,07	2,41-391,08

Psoriasis, PsA ve kontrol grubunun anti-MCV düzeyleri Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis testi ile median değerleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Bu gruplar ayrı ayrı birbiriyle karşılaştırıldığında PsA grubunda median anti-MCV antikor düzeyleri psoriasisli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,003$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7) (Şekil 3).

Tablo 7. Anti-MCV antikor düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Gruplar	p
Psoriasis – PsA–Kontrol	0,004
Psoriasis – Kontrol	0,896
PsA – Psoriasis	0,003
PsA – Kontrol	0,065

Kruskal Wallis testi



Şekil 4. Psoriasis, PsA ve kontrol gruplarının Anti-MCV düzeyleri

Psoriasis, PsA ve kontrol grupları sigara içme oranı (Tablo 8) açısından karşılaştırıldığında, psoriasis grubunda kontrol grubuna göre sigara içme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,027$).

Tablo 8. Psoriasis, PsA ve kontrol gruplarında sigara içimi sıklığı

	Sigara içimi (+) n (%)	Sigara içimi (-) n (%)
Psoriasis	15 (%53,6)	13 (%46,4)
Psoriatik artrit	9 (%42,9)	12 (%57,1)
Kontrol	6 (%21,4)	22 (%78,6)

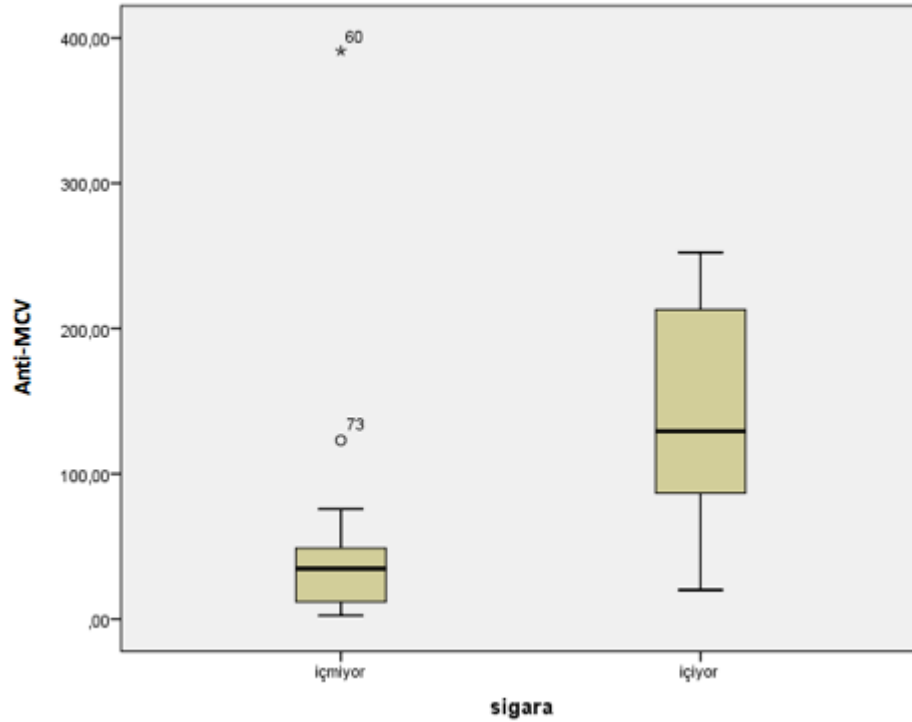
Psoriasis hastalarında sigara içimi ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,523$). PsA hastalarında da sigara içimi ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,34$). Ancak kontrol grubunda anti-MCV düzeyleri sigara içenlerde daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,03$) bulundu (Tablo 9). Sigara

içiminin kontrol grubunda anti-MCV antikor düzeyleri ile orta derece pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,41$) (Şekil 5).

Tablo 9. Psoriasis PsA ve kontrol gruplarında sigara ile Anti-MCV düzeyi ilişkisi

	Anti-MCV median (min-maks)	p
Psoriasis Sigara +	33,03 (2,16 -99,46)	0,532
Psoriasis Sigara -	37,09 (0,99- 136,63)	
PsA Sigara +	43,11 (5,40- 274,96)	0,340
PsA Sigara -	96,78 (31,04- 907,44)	
Kontrol Sigara +	129,32 (19,99- 252,33)	0,030
Kontrol Sigara -	34,73 (2,41- 391,09)	

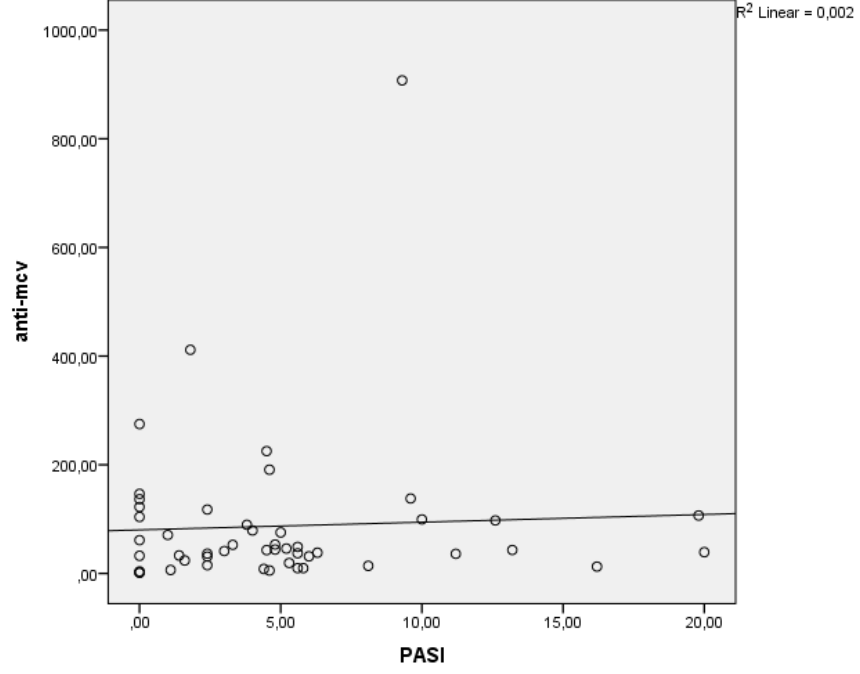
Pearson Korelasyon Testi



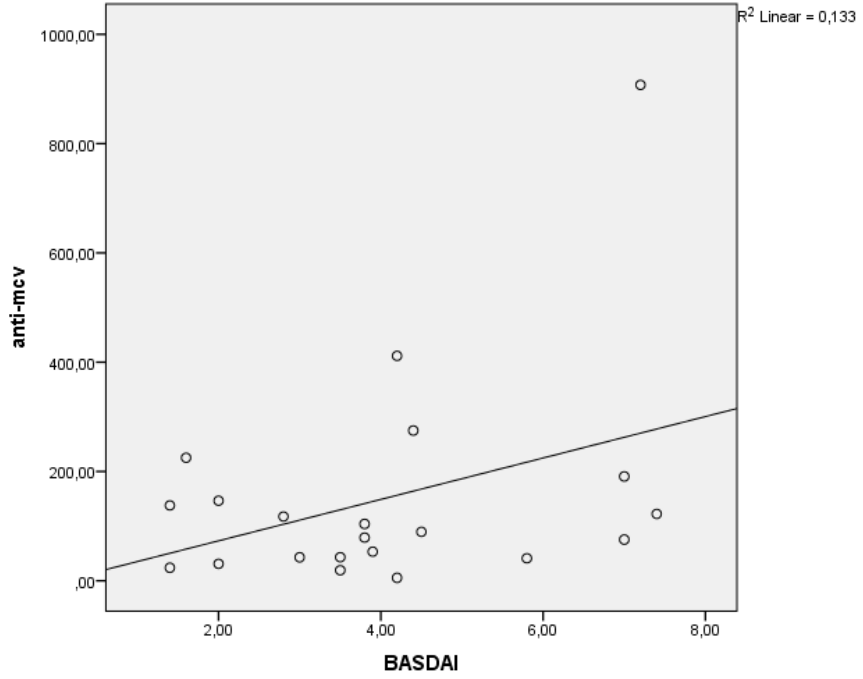
Şekil 5. Kontrol grubunda sigara içme durumuna göre Anti-MCV seviyeleri

PAŞİ skorları ve Anti-MCV antikor düzeyleri arasında, hem psoriasis hem de PsA grupları içerisinde ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki saptanmadı ($p=0,989$) (Şekil 6). Aynı şekilde PsA' lı hastaların BASDAİ skorları ve anti-MCV antikor düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,312$) (Şekil 7).



Şekil 6. Psoriasis ve Psoriatik artritli hastaların PAŞİ ve Anti-MCV seviyeleri arasındaki ilişki



Şekil 7. Psoriatik artritli hastalarda BASDAİ ve Anti-MCV arasındaki ilişki

Psoriatik artritli hastalar arasında mutilan artrit yoktu. Psoriatik artritli hastaların tutulum tipleri ile anti-MCV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,188$) (Tablo 10).

Tablo 10. Psoriatik artritli hastaların tutulum tipleri ile anti-MCV değerleri arasındaki ilişki

Artrit Tipleri	Hasta Sayıları (%)	Anti-MCV Median (Min-Max)
Poliartiküler	9 (42,9)	190,876 (31,04-907,44)
Oligoartiküler	6 (28,6)	66,149 (5,4-104,03)
DIF tutulumu	2 (%9,5)	80,847 (23,82-137,88)
Spondiloartrit	4 (%19)	82,67 (41,14-146,44)

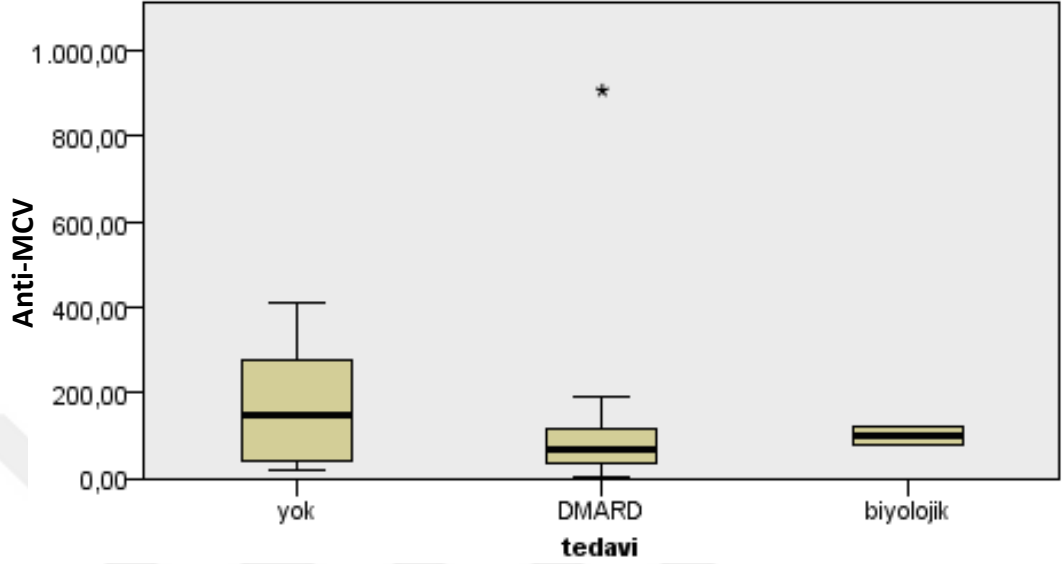
Psoriasis ve psoriatik artrit gruplarında tırnak tutulumu ile Anti-MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Psoriasis ve psoriatik artrit gruplarında tırnak tutulumu ile Anti-MCV antikor düzeyleri arasındaki ilişki

	Tırnak tutulumu(+) Anti-MCV median (Min.- Maks.)	Tırnak tutulumu(-) Anti-MCV median (Min.- Maks.)	p
Psoriasis	34,5 (6,2-99,4)	38,0 (0,9-136,2)	0,945
Psoriatik artrit	122,4 (43,1-907,4)	48,0(5,3-411,5)	0,111

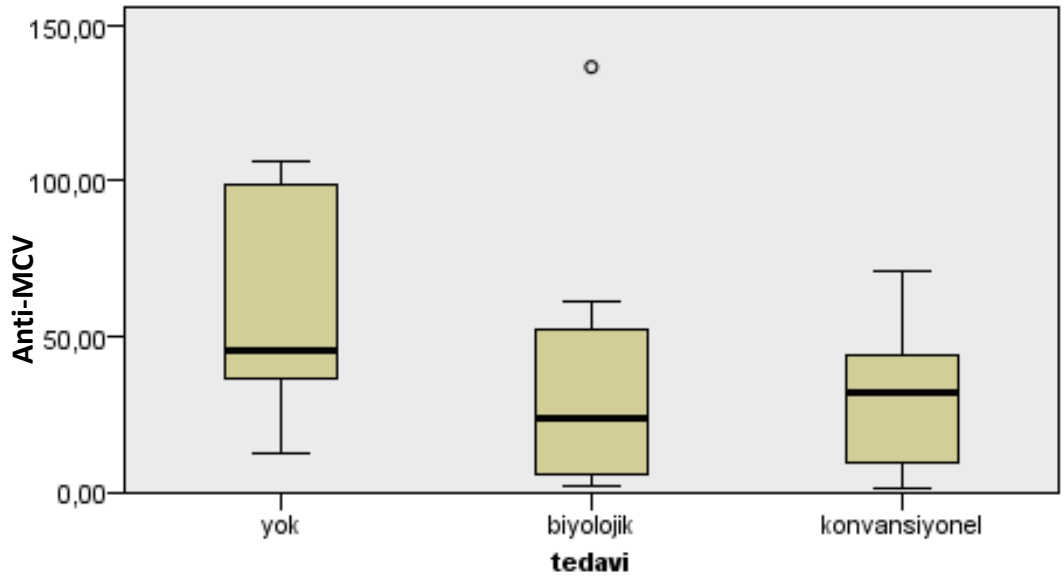
Mann-Whitney U testi

Psoriatik artrit hastalarında aldıkları tedavi ile Anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,330$) (Şekil 8).



Şekil 8. Psoriatik artrit hastalarında Anti-MCV seviyeleri ile aldıkları tedaviler arasındaki ilişki

Psoriasis hastalarında aldıkları tedavi ile Anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,126$) (Şekil 9).



Şekil 9. Psoriasis hastalarında Anti-MCV seviyeleri ile aldıkları tedaviler arasındaki ilişki

Psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda hastalık süresi ile Anti-MCV düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Psoriasis ve Psoriatik artritte hastalık süresi ve Anti-MCV düzeyleri arasındaki ilişki

	SüreMedian (Min_Maks)	Anti-MCV median (Min-Maks)	p
Psoriasis	156 (3-492 ay)	43,114 (0,99-907,44)	0,961
Psoriatik artrit	30 (6-192 ay)	89,547 (5,4-907,44)	0,628

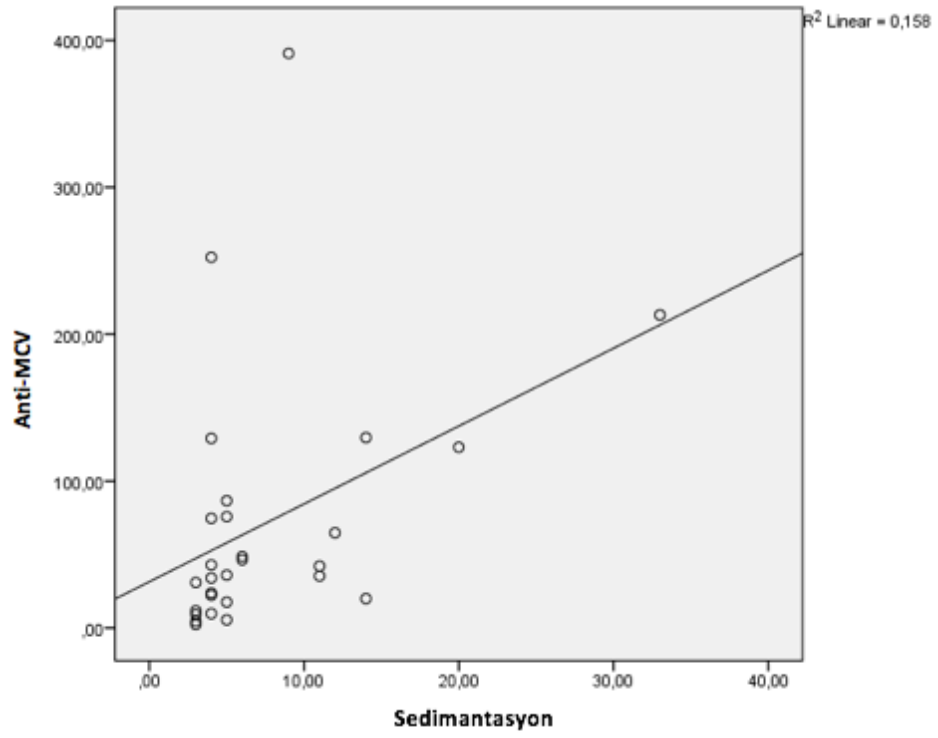
Pearson Korelasyon Testi

Psoriasis ve psoriatik artrit gruplarında sedimentasyon hızı ile anti-MCV titreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13). Sadece kontrol grubunda, sedimentasyon hızı ile anti-MCV titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,003$ $r=0,39$) (Şekil 10).

Tablo 13. Psoriasis, psoriatik artrit ve kontrol gruplarında sedimentasyon hızı düzeyleri ile anti-MCV antikor düzeyi arasındaki ilişki

	Sedimentasyon Median (Min-Maks)	p
Psoriasis	8,5 (2,0-36,0)	0,203
Psoriatik artrit	14,0 (2,0-75,0)	0,242
Kontrol	5,0 (3,0-33,0)	0,003

Pearson Korelasyon Testi



Şekil 10. Kontrol grubunda sedimentasyon hızı ile anti-MCV titreleri arasındaki ilişki

Psoriasis, psoriatik artrit ve kontrol gruplarında CRP ile anti-MCV titreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Psoriasis, psoriatik artrit ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri ile anti-MCV antikor düzeyi arasındaki ilişki

	CRP Median (Min-Maks)	p
Psoriasis	5,35 (12,0-68,0)	0,573
Psoriatik artrit	7,4 (2,7-90,0)	0,444
Kontrol	4,0 (1,49-38,8)	0,784

Pearson Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Psoriasis, etiopatogenezi halen net olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [24]. Patogenezinde T hücre aracılı immün yanıtın rol oynadığı düşünülmekle birlikte, immün sistemin diğer elemanları ve keratinositlerin de olaya dahil olduğu bilinmektedir [17]. PsA çoğunlukla psoriasisın seyri sırasında ortaya çıkan; zaman zaman RA ile karışabilen farklı klinik prezentasyonları olan, kronik inflamatuvar bir artrittir. PAŞİ yüksekliği, tutulum yaygınlığı ve özellikle de tırnak tutulumu psoriasisli hastalarda artrit gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [124].

Hem psoriasis hem de PsA patogenezinde T hücre aracılı immünitinin rol oynadığı bilinmektedir [175]. Bu hastalıkları histopatolojik olarak ele aldığımızda sinoviyum ve psoriatik deri histopatolojisinde dilate damarlar ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gibi ortak bulgular dikkati çekmektedir [176]. Buna karşın sinoviyumda farklı antijenleri tanıyan farklı oligoklonal T hücre paternleri tespit edilmiştir. Psoriatik deriden alınmış T lenfositlerin immün yetmezlikli ve insan derisi greftli farelere enjeksiyonu ile psoriasis lezyonları oluşurken artrit gelişmediği görülmüştür [177]. Psoriasis ile PsA şüphesiz yakın ilişkili durumlarken patogenezi arasındaki bağlantının net olmadığı düşünülmektedir [178].

Artritle seyreden inflamatuvar süreçleri içeren hastalıklarda sitriline proteinler ve bunlara karşı oluşan antikorların patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir [167]. Zira filagrin, tip II kollajen, α -enolaz, fibrinojen ve vimentin proteinleri sitrülünlenip, immünohistokimyasal olarak farklı artrit formlarında eklemden birikebilmektedir [166]. Bunlara karşı gelişen antikorlara genel anlamda ACPA adı verilmekte olup, RA’da detaylı araştırılmış ancak PsA’da sınırlı veri bulunmaktadır [167] [173]. Romatoid artritte daha yüksek düzeyde olmakla birlikte; psoriatik artrit sinoviyum sıvılarında ve hastaların periferik dolaşımında mikropartikül denen submikron ekstraselüler veziküller bulunur. Bu veziküller trombosit ve nötrofillerden apoptoz veya aktivasyon sürecinde tomurcuklanarak oluşur. Fibrinojen ve vimentin gibi proteinler bu mikroveziküllerin yüzeyinde eksprese edilirler [179]. RA’da sinovyal sıvıda bu proteinlerin sitrülünlenmesi ile bunlara karşı otoantikor gelişimi, bu

antikorların da yüksek proinflatuar aktiviteye sahip olan immün kompleksler oluşturduğu gösterilmiştir. ACPA'ların mikropartikül immün kompleksler (MPIC) üzerindeki hedefine bağlanmasının bu komplekslerin oluşumunu arttırdığı, inflammatuar immün kompleks formasyonlarının inflamasyonu sürdürdüğü düşünülmektedir. PsA'da ise bu mikropartiküllerin, yapısında daha az immün kompleks taşıyıp, daha küçük boyutlu olduğu ve proinflatuar özelliğinin RA' ya göre oldukça düşük olduğu bulunmuştur [180].

Trombosit veya lökosit kaynaklı MPICs' ın kanda mı sinovyal sıvıda mı olduğu net değildir. Mikropartiküllerin, RA ve SLE gibi otoantikorların rol oynadığı romatolojik hastalıklarda gösterilen fonksiyonları arasında immün sistem hücrelerini uyarmak, bazı sitokin ve lökotrienlerin salınmasını indüklemek, matriks metaloproteinaz üretimini stimüle etmek, immün kompleks oluşturmak, tromboza yatkınlık ve VEGF üretimi ile endotel aktivasyonuna katkıda bulunmak sayılmaktadır. Bu proinflatuar etkilerin sinovit oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir [181]. Anti-MCV antikorları bu muhtemel bağlantılardan dolayı psoriasis ve PsA'lı hastalarda araştırılmıştır. Antikor seviyeleri klinik bulguların tipi, şiddeti gibi faktörlerden etkilenebilir. Literatürde anti-MCV antikorları ve bunların üyesi olduğu ACPA grubu antikorlarının PsA ve bazı başka inflammatuar hastalıklarda araştırıldığı bir takım çalışmalar mevcuttur [173] [182] [183].

Damjanovska ve ark. romatoid artrit dışındaki PsA dahil, diğer bazı inflammatuar artritlerde anti-MCV antikorlarının varlığını göstermişlerdir [183]. Literatüre baktığımızda sistemik lupus eritematosusta [184], sistemik sklerozda [185], FMF' te [186] ve primer biliyer sirozda [187] hasta serumlarında bu antikorlar tespit edilmiştir. Spondiloartropatiler ile sitriline proteinler arasında olası ilişkiler hakkında çok az veri bulunmaktadır. Ankilozan spondilitli vakaları ele alan bir çalışmada HLA-B2705 ve B2709 taşıyıcılarında anti-MCV düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir [188]. Gilliam ve ark. yaptığı çalışmada anti-MCV yüksekliği juvenil idiopatik artrit özelliikle poliartiküler ve oligoartiküler tutulumlarında gözlenmiştir [189].

Psoriasis ve PsA' da anti-MCV düzeylerinin araştırıldığı yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Dalmady ve ark. yaptığı bu çalışmada bir kısmı tedavi almakta olan

46 PsA ve 42 psoriasis hastası ile birlikte 40 sağlıklı kontrol hastası üzerinden antikor titresi ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon araştırmıştır. Bahsedilen çalışmanın sonucunda psoriatik artriti bulunan hastalarda anti-MCV düzeyi, psoriasisli hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [173]. Bizim çalışmamızda Dalmady ve arkadaşlarının bulguları ile paralel biçimde PsA' lı hastalarda psoriasisli hastalara göre anti-MCV antikor düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Dalmady ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak, PsA ve psoriasis grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, PsA' lı hastalar ile kontrol grubu median anti-MCV değerleri arasında 2 kattan fazla fark olup, bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0,065$). Bu nedenle yeterince geniş hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklılık saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Dalmady ve ark.' nın çalışmasında psoriasis grubunda, anti-MCV düzeyleri PAŞİ skorlarına göre orta-şiddetli hastalığı olanlarda hafif şiddette hastalığı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [173]. Ancak biz çalışmamızda PAŞİ skorları ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Dalmady ve arkadaşlarının çalışmasında PsA' lı hastalarda anti-MCV antikorları ile hastalığın şiddeti açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Biz çalışmamızda hastalık şiddeti için bu çalışmadakinden farklı bir skorum sistemi kullandık ve bu çalışmaya benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark saptamadık.

Dalmady ve arkadaşları, psoriatik deri lezyonlarının daha erken başladığı hastalarda anti-MCV antikor düzeylerini daha yüksek saptamışlar ancak PsA' lı grupta böyle bir ilişki gösterememişlerdir. Bizim psoriasisli hastalarımız bu açıdan ele alındığında Dalmady ve arkadaşlarının sonuçlarından farklı olarak hastalık süresi ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. PsA' lı hastalarda ise benzer şekilde antikorlar ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Bahsedilen çalışmada PsA grubunda tırnak tutulumu ile anti-MCV antikor pozitifliğinin korelasyonu saptanmıştır [173]. Bizim çalışmamızda ise tırnak

tutulumu ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sigara maruziyeti ile inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki ve bunun ACPA düzeyleri ile etkileşimi araştırmaya açık bir alandır. RA tedavisinde, sigara içmenin hastalık modifiye edici ve biyolojik ilaçlara azalmış yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [190]. Sigara maruziyeti ile yüksek ACPA düzeyi arasındaki ilişki de bunu desteklemektedir [191]. Yine de bu antikorların hangi mekanizma ile sigara ilişkili artış gösterdiği veya tedaviye bağlı azaldığı bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ve anti-MCV antikor düzeyi arasında hasta gruplarında korelasyon bulunmamasına karşın, kontrol grubunda anlamlı ilişki saptandı.

Tesija-Kuna ve arkadaşlarının 56 PsA, 92 RA, 44 diğer inflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalar ve 107 sağlıklı kontrol üzerinde yapmış oldukları çalışmada anti-MCV düzeyleri araştırılmıştır. PsA'lı hasta grubunda median anti-MCV değerleri sağlıklı kontroller ve diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında onlara göre anlamlı ölçüde yüksek iken RA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda PsA'lı hastalar arasında asimetrik poliartrit ve daktilit kliniği olanlarda anti-MCV antikorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sonuç araştırmacılar tarafından RA'ya spesifik olmaktan ziyade anti-MCV'nin poliartriküler tutulumla ilişkili bir markır olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [192]. Çok sayıda çalışma olmamakla birlikte literatüre bakıldığında ACPA'ların poliartriküler tutulum ile korele olduğuna yönelik bildirimler dikkat çekicidir [182] [192]. Bizim çalışmamızda ise PsA'lı hastalarımızın eklem tutulum tipleri ile anti-MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumun, tutulum tiplerine göre ayrılan subgrupların az sayıda hasta içeriyor olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

RA'da ACPA düzeylerinin tedaviye yanıt göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür [193]. Bazı tedavilerle antikorlarda düşme olsa da nadiren negatifleşmektedirler [193] [194] [195]. Psoriasisli hastaları, Dalmady ve ark. aldıkları tedavi modalitelerine göre alt gruplar oluşturarak incelediklerinde, sistemik tedavi alan hastalarda, sistemik tedavi ya da fototerapi almayan hastalara göre anti-

MCV antikor değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. Bu bağlamda sistemik tedavi gerektiren şiddeteki tutulumun yüksek antikor düzeyleri ile bağlantılı olabileceği yorumlanmıştır [173]. Bizim alışmamızda hem psoriasis grubunda hem PsA grubunda almış oldukları tedavi şekilleri ile anti-MCV antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tedavi ncesi ve tedavi sonrası anti-MCV değerlerinin bakılacağı çalışmalar tedavinin bu antikorlar üzerine olan etkisine açıklık getirecektir.

Sitrüline protein/peptit antikorları RA’ da her yönüyle araştırılmış olmakla birlikte, psoriasis ve PsA’daki klinik önemi ve sonuçları net değildir. Otoantikor üretimini başlatıcı olaylar bilinmemekle birlikte hastalığın sregetirdiği inflamasyonun dokudaki hücre hasarı sonucu gizlenmiş durumdaki antijenleri ortaya çıkartarak otoantikor yapımını uyarıyor olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak anti-MCV’ nin psoriasis ve PsA patogenenezindeki kesin rolü bilinmemekle birlikte çalışmamız anti-MCV’ nin psoriasisten ziyade PsA patogenezinde bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Anti-MCV antikorunun psoriasis ve PsA hastalıklarındaki patogenetik ve klinik öneminin ortaya konabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlardan biri olan anti-MCV' nin, başta RA olmak üzere artrit ile seyreden hastalıklarla ilişkisi üzerinde bir süredir çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ancak benzer patogeneze sahip olduğu düşünülen psoriasis ve PsA'da anti-MCV düzeylerinin araştırıldığı yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ve ona eşlik eden eklem tutulumu ile giden PsA'lı hastaların anti-MCV antikoru seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve hasta gruplarında anti-MCV seviyelerinin klinik parametrelerle ilişkisi araştırıldı. Elde ettiğimiz sonuçlara göre PsA hastalarının anti-MCV seviyeleri, psoriasis grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ve anti-MCV antikorunun psoriasisten ziyade PsA patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varıldı. PsA ve kontrol grubu arasında, fark gösterilemese de, anlamlıya yakın bir p değeri saptanması, çalışmanın daha geniş hasta serileri ile yapıldığı takdirde, anlamlı fark olabileceğini düşündürdü. Hastalık süresi, psoriasis ve PsA' nın şiddeti, kullanılan tedavi modaliteleri ile anti-MCV düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda hasta sayısının azlığı kısıtlayıcı bir faktör olup, bu konuda kesin bir yargıya varılabilmesi için daha geniş hasta serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Psoriasis, genetik yatkınlık zemininde, çeşitli tetikleyici faktörler sonucu gelişen eritemli, skuamlı lezyonlar ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. PsA ise eklem destrüksiyonu ile giden, genellikle romatoid faktörün negatif olduğu, psoriasis ile ilişkili inflamatuvar bir artritir.

Sitrülinlenmiş protein/peptidlere karşı oluşan antikorlar (ACPA) ve bunlardan biri olan anti-MCV, RA için geliştirilmiş yeni bir biyomarkırdır. ACPA' ların RA için spesifik ve sensitif belirteçler olduğu gösterilmiş, anti-MCV düzeyleri de başta RA olmak üzere çeşitli artritlerde yüksek olabileceği bildirilmiştir. PsA'da da anti-MCV yüksekliğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır ancak etiopatogenetik ve histopatolojik olarak benzer bulgular gösteren ve birbiri ile yakın ilişkili hastalıklar olan psoriasis ve PsA'da anti-MCV düzeyinin çalışıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı psoriasis ve PsA patogenezinde anti-MCV antikorlarının rolünü araştırmaktır.

28 psoriasis, 21 PsA hastası ve 28 sağlıklı kontrolde serum anti-MCV titreleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Psoriasis ve PsA'daki anti-MCV düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve hasta grubunda anti-MCV seviyelerinin hastalık süresi ve şiddetleri, tedavi modaliteleri ve tırnak tutulumu ile ilişkisi değerlendirildi. PsA'li hastalarda anti-MCV düzeyleri psoriasis grubundan anlamlı olarak yüksekti. PsA grubunda anti-MCV düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte kontrol grubundan yüksekti. Eklem ve deri hastalığının süresi, şiddeti, tırnak tutulumu, tedavi alma durumu ile anti-MCV düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuçlarımız anti-MCV antikorlarının özellikle PsA patogenezinde rolü olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak hastalık süresi, şiddeti ve uygulanan tedaviler ile ilişkili olmadığı görülmektedir. Psoriasis ve PsA patogenezinde anti-MCV antikorunun yeri ve klinik öneminin ortaya konabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that characterized by erythematous and squamous lesions. Psoriasis is seen by various triggering factors in patients with genetic predisposition. On the other hand, PsA is a joint-destructive psoriasis-related inflammatory arthritis which has generally negative rheumatoid factor.

Being one of the antibodies against citrullinated proteins/peptides (ACPA), anti-MCV is a novel biomarker for RA. ACPAs are sensitive and specific markers for RA. Additionally, high anti-MCV levels were detected in some arthritis related diseases. There are limited reports about ACPAs in patients with PsA. To our knowledge, only one study has examined anti-MCV antibodies in psoriasis which has similar etiopathogenetic and histological findings with PsA. The aim of this study was to investigate the role of anti-MCV antibodies in psoriasis and PsA pathogenesis.

Serum anti-MCV levels were measured in 28 patients with psoriasis, 21 patients with PsA and, in 28 healthy controls by ELISA method. The anti-MCV antibody levels of patients with psoriasis and PsA were compared with control group. The correlations of the serum autoantibody levels with parameters of disease duration, psoriasis/arthritis severity, treatment courses and nail involvement were examined in patient with psoriasis and PsA. Anti-MCV levels were significantly higher in patients with PsA than patients with psoriasis. Although it was statistically not significant, anti-MCV levels were higher in patients with PsA when compared with control group. There was no significant relation between disease duration, severity of both joint and skin involvements, nail involvement, treatment situation and anti-MCV levels.

Therefore, our results might only show a role of ACPAs in pathogenesis of PsA, if there is any, but not in psoriasis. But it is seen that anti-MCV antibodies are not related with the disease duration, severity or treatment modalities. Future researchs are needed to show the definite role of anti-MCV in pathogenesis of psoriasis and PsA and clinical importance of this marker.

7. KAYNAKLAR

- [1] Aydemir EH: Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar: Dermatoloji. İkinci baskı. Tüzün B, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1994, S: 315-332.
- [2] Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick' s Dermatology in General Medicine. Beşinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds), Mc Graw Hill Inc, New York 1999, S: 495-521.
- [3] Güneş AT, Altın D. Psöriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 13: 1-4, 2005.
- [4] Bechet PE. Psoriasis: A brief historical review. Arch Dermatol Syphilol. 1936, 33.2: 327-34.
- [5] Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-64.
- [6] Gürer A, AdıGen S. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Turkderm Arch Turk Dermatol Venerol. 2008; 42:1 5-7.
- [7] Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. Dermatoloji Atlası. 2. Baskı, İstanbul: Argos İletişim, 2004: 132-83.
- [8] Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythemato-papulo-squamous disease. Dermatology. 2. Edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-607.
- [9] Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. Curr Dermatol Rep. 2014;3:61-78.

- [10] Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. Clin Sci. 2011; 120: 1-11.
- [11] Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. eds. Rook's Textbook of Dermatology. (8th ed), Wiley-Blackwell, Oxford, 2010;20.1-20.54.
- [12] Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. Dermatose. 2003; 2:95-102.
- [13] Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):321-5.
- [14] Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26:314-20.
- [15] Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. Clin Dermatol. 1997; 15:669-75.
- [16] Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. Semin Cutan Med Surg. 2010;29:3-9.
- [17] Coates L, Savage L, Emery P: Pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis; in Warren R, Menter A (eds): Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Basel, Springer, 2016, pp 7-16.
- [18] Eberle FC, Brück J, Holstein J, Hirahara K, Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis. 2016; 28;5. pii: F1000 Faculty Rev-770.
- [19] Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 2005; 125: 61-7.
- [20] Özdemir M, Koç E. Hastalığı provoke eden faktörler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1.ed Nobel Tıp Kitabevleri 2012: s. 25-8.

- [21] Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández J. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. *CMAJ* 2013; 185: 585.
- [22] Nalluri R, Arun B, Rhodes LE. Photoaggravated hand and foot psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010; 26: 261-2.
- [23] Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: The Role Of Infections And Medications. *Clin Dermatol*. 2007;25:606–15.
- [24] Van de Kerkhof P. Psoriasis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, et al. *Dermatology*. 1st ed. Mosby, Edinburgh; 2003. p125–49.
- [25] Sathyanarayana Rao TS, Basavaraj KH, Das K. Psychosomatic paradigms in psoriasis: Psoriasis, stress and mental health. *Indian J Psychiatry*. 2013; 55: 313-5.
- [26] Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 199-203.
- [27] Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ*. 1990; 300: 780-3.
- [28] Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 1323-31.
- [29] Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 61-7.
- [30] Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: 492-7.

- [31] Bowcock AM. The Genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:93-122.
- [32] Şentürk N. Psoriyazis etyopatogenezi: son görüşler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol- Special Topics.* 2012;5:8-20.
- [33] Sweeney, C. M., Tobin, A. M., & Kirby, B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:691-705.
- [34] Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2001;293:334-42.
- [35] Nickoloff B, Xin H, Nestle F, Qin J. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:568–73.
- [36] Grant, C. R., Liberal, R., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., & Longhi, M. S. (2015). Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and—yet—unanswered questions. *Autoimmunity reviews*, 14;105-16.
- [37] Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.
- [38] Bos JD, Rie Ma, Teunissen MBM, Piksin G. Psoriasis. Dysregulation of immunity. *Br J Dermatol.* 2005;152:1098-107.
- [39] Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2011; 86: 1151-8.
- [40] Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2002 Jan;118: 49-54.
- [41] Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 201;33:13-23.
- [42] Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:67-80.

- [43] Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17: 257-70.
- [44] Harden, JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:66-73.
- [45] Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2004;3:137-44.
- [46] Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, Al E. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2008;397:7–21.
- [47] Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012; 51: 389-95.
- [48] Jadali Z, Izad M, Eslami MB, Safari R, Th1/Th2 Cytokines in Psoriasis *Iranian J Publ Health*. 2007; 36:87-91.
- [49] Muromoto R, Hirao T, Tawa K, Hirashima K, Kon S, Kitai Y, Matsuda T. IL-17A plays a central role in the expression of psoriasis signature genes through induction of I κ B- ζ in keratinocytes. *Int immunol*. 2016 Sep;28:443-52.
- [50] Bennermo M, Held C. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem*. 2004;50:2136-40.
- [51] Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol* 2011;20:81-7.
- [52] Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet*.1998;7:1537-45.
- [53] Bilen N. Non-püstüler psoriazis. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:27-31.
- [54] Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriaziste tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;1:62-7.

- [55] Aktaş A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. Türkiye Klin J Intern Med Sci. Türkiye Klinikleri; 2005;1:27–31.
- [56] Canpolat F. Psoriasis klinik özellikler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 29-47.
- [57] Hashimoto I, Imamura S. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm Venereol.1996;76:68-71.
- [58] Camp RDR: Psoriasis. In:Champion RH, Burton JL,Burns DA, Breathnack SM (eds): Rook, Wilkinson, Ebling, Textbook of Dermatology, Blackwell Scientific Publications, Oxford,1998:1600-1601,1633-41.
- [59] O'Doherty CJ, Macintyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. Br Med J. 1985; 291: 861-64.
- [60] Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clin in Dermatol.2007;25, 510-18.
- [61] Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. Am J Clin Dermatol. 2016;17:349-58.
- [62] Arps DP, Chow C, Lowe L, Chan MP. Follicular psoriasis. J Cutan Pathol. 2013;40: 859-62.
- [63] Van de Kerkhof, PCM, De Hoop D, De Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. Dermatology. 1998;197:326-34.
- [64] Şanlı H. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005;1:39-45.
- [65] Anadolu FR. Non-püstüler psoriazis. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005;1:22-6.
- [66] De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. Reumatismo. 2007;59:46-8.

- [67] Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin in Dermatol*. 2007;25:524-8.
- [68] Gordon M, Johnson WC. Histopathology and histochemistry of psoriasis: I. The active lesion and clinically normal skin. *Archives of dermatology*. 1967;95:402-7.
- [69] Farber, EM, Nall L. Nail psoriasis. *Cutis*. 1992;50: 174-8.
- [70] Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:563-9.
- [71] Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res*. 2011;63:64-85.
- [72] Puig Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosphilol*. 2007;98:396-402.
- [73] Wu, JJ, Nguyen TU, Poon KYT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *Journal of the Am Acad Dermatol*. 2012;67:924-30.
- [74] Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm Arch Dermatol*. 2008;42:31–41.
- [75] Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:566-74.

- [76] Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:272-84.
- [77] Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:2-9.
- [78] Akyol, M, Alper S, Atakan N, Baskan EB, Gürer MA, Koç E,... & Yaylı, S. (2016). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm*, 50, 2.».
- [79] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*.2011;303:1-10.
- [80] Alper S, Akyol M, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S. Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis - 2012. *Turkderm*. 2012; 46: 1-36.
- [81] Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20:303-7.
- [82] Puig L. Treatment of severe psoriasis. *Journal of the Europ Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:17-18.
- [83] Alper S, Akyol M, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Türkderm*. 2012;46:2-31.
- [84] Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H: Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28:CD005028.
- [85] Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC: Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:931-51.

- [86] Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:487–502.
- [87] Bayramgürler D. Psoriyazisinde Topikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5: 32–42.
- [88] Nieman LK. Consequences of systemic absorption of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:250-2.
- [89] Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:459-77.
- [90] Kaya T. Psoriyazisin topikal tedavisi. *T Klin Dermatol*. 2005;13:68–73.
- [91] Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, Rosenthal D, de Waard-van der Spek FB, Molin L, Axelsen M. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:203-8.
- [92] Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CE. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25:1-10.
- [93] Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:18-24.
- [94] Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol*. 13:331–42.
- [95] Ayer J, Young HS. Pimecrolimus for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:767-74.
- [96] Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:1-18.
- [97] Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J*. 2013;19:20392.

- [98] Hönigsmann H, Tanew A, Morison WL: Photo (chemo) therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2009. p.79-101.
- [99] Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. 2010. *Dermatolojide Tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s:703-10.
- [100] Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Psoriasis: Klinik Tiplere Göre Tedavi Yaklaşımı. *Dermatoz*. 2012;1:33-8.
- [101] Valejo Coelho MM, Apetato M. The dark side of the light: Phototherapy adverse effects. *Clin Dermatol*. 2016;34:556-62.
- [102] Pahlajani N, Katz BJ, Lozano AM, Murphy F, Gottlieb A: Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children: a pilot study. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:161-5.
- [103] BAŞKAN EB. Psoriyaziste Sistemik Konvansiyonel Tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;3: 51-64.
- [104] Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philips S, Reich K. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 1-104.
- [105] Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:723-30.
- [106] Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999;17,1589-94.
- [107] «Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philips S, Reich K. S3- guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 1-104.

- [108] Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;13: 74-9.
- [109] «Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. J Am Acad Dermatol. 1999;41:7-12.
- [110] Ling MR: Acitretin: optimal dosing strategies. J Am Acad Dermatol. 1999;41:2-6.
- [111] Patel A, Shah N, Shah S. Analytical Potential Review for the Treatment of psoriasis. J Pharm Sci Bioscientific Res. 2016; 6:427-35.
- [112] Adışen E, Gürer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. Dermatose. 2006;5:174-80.
- [113] Özarmağan G, Babuna G. Psoriasiste Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzları: Ortak Noktalar ve Farklılıklar. Türkderm. 2008;42: 60-5.
- [114] Marotte H, Cimaz R. Etanercept–TNF receptor and IgG1 Fc fusion protein: is it different from other TNF blockers?. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:569-72.
- [115] Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2013;49:112-7.
- [116] Durmaz, EÖ. Psoriyazis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2012;3: 65-76.
- [117] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 Study Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). The Lancet. 2008;371: 1665-74.
- [118] Başkan EB. Özel Durumlarda Tedavi Algoritmaları. Turkderm Arch Turk Dermatol Venerol. 2016;50:52-6.
- [119] Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C: Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013;72:116-23.

- [120] Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
- [121] Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24:747-56.
- [122] Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573-7.
- [123] Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:441-7.
- [124] Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:14-7.
- [125] Köseoğlu HK, Yücel EA. Psöriatik artrit. *T Klin İmmünol Romatol*. 2004;4:44-53.
- [126] Gladman DD, Farewell VT, Pellett F, Schentag C, Rahman P. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis: evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs. *Hum Immunol*. 2003; 64: 887–9.
- [127] Bluett J, Barton A. What have genome-wide studies told us about psoriatic arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:364-8.
- [128] Alaminio RP, Espinoza LR. Psoriatic arthritis pathogenesis. *Advances in the Management of Psoriatic Arthritis*. 2013;36-47.
- [129] Korendowych E, McHugh N. Genetic factors in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol*. 2005;7: 306–12.
- [130] Kabasakal Y. Spondilartritler. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. *Klinik Romatoloji*. İstanbul. 1999;441-67.
- [131] Taglione E, Vatteroni ML, Martini P, Galluzzo E, Lombardini F, Delle Sedie A, Bendinelli M, Pasero G, Bencivelli W, Riente L. Hepatitis C virus

- infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:370-2.
- [132] Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol.* 2000;27:1699-1702.
- [133] Gota C, Calabrese L. Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon-alpha. *Autoimmunity.* 2003;36:511-8.
- [134] McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis.* 2008;67: 1-4.
- [135] Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:643-63.
- [136] Fitzgerald O, Veale D. Psoriatic arthritis. *Clin Rheum.* 2002;16:523-35.
- [137] Köseoğlu HK, Yücel EA. Psoriatik artrit. *T Klin İmmünol Romatol.* 2004;4:44-53.
- [138] Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, Madland TM, Knowlton N, Dozmorov I, Zeher M, Jarvis JN, Nakken B, Brun JG, Centola M. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology.* 2007;46:417-25.
- [139] Anandarajah AP, Schwarz EM, Totterman S. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:296-301.
- [140] Gladman DD, Farewell V, Buskila D et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:62-4.
- [141] Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis: Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8:277-94.

- [142] Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, JS, Weinblat ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008:1165-76.
- [143] Erdem HR. Psoriatik artritinin klinik özellikleri. Turk J Rheumatol. 2000;15:31-8.
- [144] Brockbank, J. E. Stein, M., Schentag, C. T., & Gladman, D. D. (2005). Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheumatic Dis. 2005;64:188-190.
- [145] «Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. Q J Med 1987;62:127-41.
- [146] Yamamoto T. Psoriatic arthritis: from a dermatological perspective. Eur J Dermatol. 2011;21:660-6.
- [147] Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest. 2003;111:821-31.
- [148] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54:2665-73.
- [149] Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. Br J Rheumatol 1994;33:133-8.
- [150] Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. Acta Rheumatol Scand. 1969;15:316-26.
- [151] Kane D, Stafford L, Breshnian B, Fitzgerald O: A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis "DIP or not DIP revisited". Rheumatol. 2003;42:1469-76.
- [152] McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. 1998;352:1137-40.

- [153] McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2482-91.
- [154] «Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, Falcone C, Boiardi L, Bozza A, Barozzi L, Pavlica P. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:291-6.
- [155] Bilgen ŞA. Psoriatik Artrit. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*, 2008;1:49-54.
- [156] Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:77-84.
- [157] Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:74–7.
- [158] Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:348–55.
- [159] Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2015;74:911-8.
- [160] Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts *J Cell Sci* 1998; 111: 1897-907.
- [161] Mendez MG, Kojima SI, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *The FASEB J.* 2010;24:1838-51.
- [162] Liu XB, Li F, Li YQ et al. Pituitary tumor transforming gene PTTG2 induces psoriasis by regulating vimentin and E-cadherin expression. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:10887-93.

- [163] Li Z, Peng Z, Wang Y, Geng S, Ji F. Decreased expression of E-cadherin and β -catenin in the lesional skin of patients with active psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008; 47:207-9.
- [164] Henrion D, Terzi F, Matrougui K, Duriez M, Boulanger CM. Impaired flow-induced dilation in mesenteric resistance arteries from mice lacking vimentin. *J Clin Invest*. 1997;100: 2909–14.
- [165] Tilleman K, Van Steendam K, Cantaert T, De Keyser F, Elewaut D, Deforce D. Synovial detection and autoantibody reactivity of processed citrullinated isoforms of vimentin in inflammatory arthritides. *Rheumatology*. 2008; 47: 597-604.
- [166] Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38-46.
- [167] Demoruelle MK, Deane K. Antibodies to citrullinated protein antigens (ACPAs): clinical and pathophysiologic significance. *J Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:421-30.
- [168] Kroot EJA, de Jong BAW, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FHJ, van't Hof M, van de Putte LBA, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PLCM. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1831-5.
- [169] Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PAD14, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003;34:395-402.
- [170] Van Steendam K, Tilleman K, Deforce D. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011; 50: 830-7.
- [171] Qu SJ, Ye H, Jia RL, Li ZG. Significance and diagnostic value of synovial fluid anti-cyclic citrullinated peptide antibody and anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with serum negative rheumatoid arthritis. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2016;48:933-6.

- [172] Spadaro A, Riccieri V, Scrivo R, Alessandri C, Valesini G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheum.* 2007; 25:599-604.
- [173] Dalmády S, Kiss M, Képíró L, Kovács L, Sonkodi G, Kemény L, Gyulai R. Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:474028.
- [174] Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londoño J, Valle R, Zabaleta J, Yaqub Z, Espinoza LR. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol.* 2006 Oct;12:226-9.
- [175] Karczewski J, Dobrowolska A, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z. New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmunity.* 2016;49:435-50.
- [176] Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, Cañete JD, Boots AM, Veys EM, De Keyser F. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:569-80.
- [177] Pitzalis C, Cauli A, Pipitone N, Smith C, Barker J, Marchesoni A, Yanni G, Panayi GS. Cutaneous lymphocyte antigen-positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:137-45.
- [178] Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease?. *J Rheumatol.* 2006; 33:210-2.
- [179] Podor TJ, Singh D, Chindemi P, Foulon DM, McKelvie R, Weitz JI, Davies, R. Vimentin exposed on activated platelets and platelet microparticles localizes vitronectin and plasminogen activator inhibitor complexes on their surface. *J Bio Chem.* 2002; 277:7529-39.

- [180] Cloutier N, Tan S, Boudreau LH et al. The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes. *EMBO Mol Med.* 2013;5:235-49.
- [181] Dye JR, Ullal AJ, Pisetsky DS. The role of microparticles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2013; 78:140-8.
- [182] Alenius GM, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2006;65: 398-400.
- [183] Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EWN, Stoeken-Rijsbergen G, van der Voort, EI, Toes REM, van der Helm-van Mil AHM. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:730-2.
- [184] Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, Li Y, Akaogi J, Yamasaki Y, Satoh M. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:2682-90.
- [185] Generini S, Steiner G, Miniati I, Conforti ML, Guiducci S, Skriner K, Matucci-Cerinic M. Anti-hnRNP and other autoantibodies in systemic sclerosis with joint involvement. *Rheumatology.* 2009;48: 920-5.
- [186] Ceri M, Unverdi S, Altay M, Ureten K, Ozturk MA, Gonen N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptides positivity rate in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:58–61.
- [187] Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S, Jones N. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology.* 2008;27: 77-83.
- [188] Bodnár N, Szekanecz Z, Prohászka Z, Kemény-Beke A, Némethné-Gyurcsik Z, Gulyás K, Lakos G, Sipka S, Szántó S. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): new biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:63-6.

- [189] Gilllham BE, Chauhan AK, Moore TL. Evaluation of anti-citrullinated type II collagen and anti-citrullinated vimentin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:31.
- [190] Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, Askling J, Alfredsson L, Klareskog L. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63:26-36.
- [191] Lee DM, Phillips R, Hagan EM, Chibnik LB, Costenbader KH, Schur PH. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:201–8.
- [192] Tesija-Kuna A, Grazio S, Miler M et al. Antibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010; 29:487-93.
- [193] Roland PN, Mignot SG, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G, Martin SC. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis research & therapy*. 2008;10:R142.
- [194] Miriovsky BJ, Michaud K, Thiele GM, O'Dell JR, Cannon GW, Kerr G, Richards JS, Johnson D, Caplan L, Reimold A, Hooker R, Mikuls TR. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69:1292-7.
- [195] Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, Holers VM. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;5:3776-82.
- [196] Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012; 51: 389-95.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gökçen Çelik
Doğum Tarihi ve Yeri : 1986, Akşehir, Konya
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Ahmet Taner Kışlalı Mah. İller Sitesi 4/6 Çayyolu
Ankara
Telefon : 05062604182
E-posta : gokcen-celik@hotmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010
Yabancı Dil : İngilizce