

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

PSÖRİATİK ARTRİT TANILI OLGULARDA PLAZMA IL-12 VE IL-23 DÜZEYLERİ İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra GÖKÇE ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Timur Pırıldar

Manisa, 2021

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

PSÖRİATİK ARTRİT TANILI OLGULARDA PLAZMA IL-12 VE IL-23 DÜZEYLERİ İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra GÖKÇE ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Timur Pırıldar

Manisa, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan tüm saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne,

Tezimin her aşamasında yardımını ve desteğini her zaman hissettiğim, hekimliğini ve insani yönünü kendime örnek aldığım, eğitim hayatımda da kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Timur Pırıldar'a,

Tez çalışmamın tamamlanmasında bana destek olup, bilgi ve emeklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cevval Ulman ve Dr. Mustafa Faraşat ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarından Samet Bey ve Faris Bey'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Büşra Nur Çeber, Uzm. Dr. Ayşe Kaya, Uzm. Dr. Gamze Gelir Çavrar ve diğer tüm uzman abi ve ablalarıma, tezimin tamamlanmasında bana destek olan Tıbbi Onkoloji, Romatoloji ve Allerji-İmmunoloji poliklinik ekiplerine,

Tanıdığım andan beri uzakta dahi olsalar desteklerini her daim hissettiğim dostlarım Duygu, Ekin, Ezgi ve Şeyma' ya,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, beni büyük bir sevgi ve özveriyle yetiştiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum anne ve babam Funda-Mehmet Gökçe' ye, sayesinde abla olmanın tüm güzel duygularını yaşadığım canım kardeşim Batuhan'a, haklarını asla ödeyemeyeceğim başta teyzelerim olmak üzere tüm aileme ve her zorlukta desteğini hissettiğim sevgisiyle hayatıma mutluluk katan biricik eşim Muhittin Özcan' a yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Gökçe Özcan
İzmir, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Psöriatik Artrit.....	4
2.1.1. Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyopatogenez.....	5
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	5
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.3.3. İmmunolojik Faktörler.....	7
2.1.4. Klinik Özellikler.....	9
2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.6. Radyografik Değişiklikler.....	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	17
2.1.8. Prognoz.....	20
2.1.9. Komorbiditeler.....	21
2.1.10. Tedavi.....	23
2.1.10.1. Non-Farmakolojik tedavi.....	24
2.1.10.2. Farmakolojik tedavi.....	24
2.1.11. Değerlendirme ve Takip.....	33
III. ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	40

3.1. Klinik Bulgular.....	40
3.2. Laboratuvar Bulguları.....	42
3.3. Radyolojik Bulgular.....	42
3.4. Tedavi.....	46
IV. ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ.....	47
V. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
5.1. IL-12 ve IL-23 Ölçümü.....	51
5.2. Endotel Disfonksiyonu Değerlendirilmesi.....	52
VI. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	54
VII. BULGULAR.....	55
VIII. TARTIŞMA.....	67
IX. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
X. ÖZET.....	75
XI. SUMMARY.....	77
XII. KAYNAKLAR.....	79

KISALTMALAR

ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACR	: Amerikan Romatoloji Birliği
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ANA :	: Antinökleer antikor
AS	: Ankilozan spondilit
ASQoI	: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi
BASDAİ	: Bath ankilozan spondilit hastalığı aktivite indeksi
BASFI	: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMI	: Bath ankilozan spondilit metroloji
bDMARD	: Biyolojik DMARD
BMP	: Kemik morfojenik protein
BSA	: Cilt tutulumu vücut yüzey alanı ölçümü
CASPAR	: Psöriatik artrit sınıflama kriterleri
CPDAI	: Kompozit psöriatik artrit hastalık aktive indeksi
CRP	: C-reaktif protein
csDMARD	: Konvansiyonel sentetik DMARD
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit anijen-4
DAPSA	: Psöriatik artrit hastalık aktivite skoru
DİF	: Distal interfalangeal eklem
DM	: Diyabetes mellitus
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
EDHF	: Endotelden köken alan hiperpolarizasyon faktörleri
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMD	: Akıma bağlı dilatasyon

GWAS	: Genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları
HAQ	: Sağlık değerlendirme anketi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
ILC3	: Tip 3 doğal lenfoid hücreler
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
JAK	: Janus kinaz
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LEF	: Leflunomid
MDA	: Minimal hastalık aktivitesi
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NAFLD	: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NF	: Nükleer faktör
NK	: Doğal öldürücü hücreler
NMD	: Nitrat bağımlı dilatasyon
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
PDE-4	: Fosfodiesteraz-4
PsA	: Psöriatik Artrit
PsAQoI	: Psöriatik artrit yaşam kalitesi ölçeği
PET-CT	: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
RA	: Romatoid artrit

RANKL	: RANK ligand
ReA	: Reaktif artrit
RF	: Romatoid faktör
ROR γ t	: Retinoid ilişkili orphan reseptör gamma t
SpA	: Spondiloartropati
SSZ	: Sulfosalazin
TGF	: Transforming büyüme faktörü
Th	: T helper hücreler
TNF	: Tümör nekrozis faktör
tsDMARD	: Hedefe yönelik sentetik DMARD
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Görsel analog skala
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Psöriatik artrit eklem tutulum şekilleri.....	10
Tablo 2. Caspar Sınıflandırma Kriterleri.....	14
Tablo 3. PsA' da Periferik Eklem Tutulumunda Ayırıcı Tanı.....	19
Tablo 4. Aksiyel Tutulum Ayırıcı Tanı	19
Tablo 5. DMARD sınıflaması.....	24
Tablo 6. Biyolojik DMARD grubu ilaçlar.....	27
Tablo 7. Psöriatik artrit aktivite ölçümünde kullanılan parametreler.....	34
Tablo 8. PsA'da MDA kriterleri.....	38
Tablo 9. Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks (BASMI).....	39
Tablo 10. Sakroileit radyolojik bulguları.....	42
Tablo 11. Modifiye New York kriterleri.....	43
Tablo 12. ASAS sınıflama kriterleri.....	45
Tablo 13. Katılımcıların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre dağılımı	53
Tablo 14. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı.....	54
Tablo 15. PSA ve AS hastalarının ekstrapinal bulgularına göre dağılımı...54	
Tablo 16. Katılımcıların aldıkları ilaçlara göre dağılımı.....	55
Tablo 17. Katılımcıların tanıları ile anti-TNF alma ilişkisi.....	56
Tablo 18. Katılımcıların tanılarına göre bazal çap, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon ortalamaları.....	56
Tablo 19. Hastaların aktivite skorlamalarına göre dağılımı.....	56
Tablo 20. Katılımcıların tanılarına göre laboratuvar değerlerinin ortalaması57	
Tablo 21. Katılımcıların tanılarına göre interlökin değerlerinin ortalaması....58	
Tablo 22. Katılımcıların tanılarına göre endotel disfonksiyonu değerlerinin ortalaması.....	59

Tablo 23. Tüm katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisi.....	60
Tablo 24. PSA tanılı katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisi.....	60
Tablo 25. AS tanılı katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisi.....	61
Tablo 26. PSA tanılı katılımcılarda hastalık aktivitesi ile ile interlökin ilişkisi.	61
Tablo 27. AS tanılı katılımcılarda hastalık aktivitesi ile ile interlökin ilişkisi...	62
Tablo 28. PSA tanılı katılımcılarda katılımcılarda hastalık ölçüm indeksleri ile interlökin ilişkisi.....	62
Tablo 29. AS tanılı katılımcılarda katılımcılarda hastalık ölçüm indeksleri ile interlökin ilişkisi.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Psöriatik artritte doğal ve kazanılmış immun yanıt yolları.....	9
Şekil 2. Distal İnterfalangeal Eklem Tutulumu.....	11
Şekil 3. Arthritis Mutilans ve Teleskopik Parmak.....	11
Şekil 4. Aşıl Tendon Enteziti.....	12
Şekil 5. Ayak 2. Parmakta Daktilit.....	12
Şekil 6. Tırnak tutulum şekilleri: A) Çukurlaşma (Pitting) B) Lökonişi C) Tutulumla bağlı dağılma D) Red Spot E) Onikoreksis.....	13
Şekil 7. El Eklemlerinde Radyografik Bulgular: A) Arthritis mutilans, kalem hokka görüntüsü ve okla işaretlenmiş osteoliz bulgusu B) Rezorpsiyon, ankiloz ve erozyon bulguları.....	16
Şekil 8. Sakroiliit Bulgusu.....	17
Şekil 9. Psöriatik Marş Fenomeni.....	22
Şekil 10. Periferik artrit tutulumunda tedavi önerileri.....	31
Şekil 11. Entezit tutulumunda tedavi önerileri.....	32
Şekil 12. Aksiyal tutulumunda tedavi önerileri	33
Şekil 13. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI).....	35
Şekil 14. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI).....	36
Şekil 15. Psöriatik Artrit Hastalık Aktivite Skoru (DAPSA)' nda değerlendirilen eklemler.....	37
Şekil 16. FABER Testi.....	41
Şekil 17. Schoeber Testi.....	41
Şekil 18. Sakroiliitin DG bulgusu.....	43
Şekil 19. Sakroiliitin MRG bulgusu (kemik iliği ödemi).....	43
Şekil 20. Katılımcıların tanılarına göre dağılım.....	55

I.GİRİŞ

Psöriatik artrit (PsA); psöriazis ile ilişkili, heterojen, kronik, inflamatuvar bir spondiloartropatidir¹. Hastalığın genel popülasyondaki prevalansı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte % 0.01-0.2 oranında; insidansı ise her 100.000 kişide 6 olarak saptanmıştır^{2,3}. Psöriazisli hastalarda PsA görülme oranı ise % 20'dir⁴. PsA periferik ve aksiyel eklemleri tutabilir. Sıklıkla periartiküler dokularda entezit, tenosinovit ve daktilit tablosuna neden olmaktadır. Eklem bulgularına ek olarak cilt ve tırnak değişiklikleri, göz bulguları ve gastrointestinal sistem tutulumu eşlik etmektedir⁵. Hastalığa spesifik bir laboratuvar tetkiki olmamakla birlikte akut faz reaktanlarında yükseklik ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artışı tanıya yardımcıdır. % 5-10 olguda romatoid faktör yüksekliği ile % 50 olguda düşük titrede anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilir.

Patogenez henüz tamamen aydınlatılamamış olsa da genetik, çevresel faktörler ve immunolojik mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir. Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmalarında (GWAS) Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) klas 1 komponentleri, Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α , interlekin (IL)-4, IL-12, IL-13, IL-23 kodlayan gen poliformizmleri ile PsA gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur⁶. Bu genetik faktörlerin üzerine eklenen enfeksiyon, travma gibi çevresel faktörlerin immunolojik mekanizmaların aktivasyonunu tetiklediği düşünülmektedir. Etkilenen dokularda B ve T hücrelerinin artışı, bu hücrelerden salınan interferon (IFN)- γ , TNF- α ve çeşitli interlekinler ile büyüme faktörleri immunolojik mekanizmanın temelini oluşturur. Bunlardan en önemlileri ve PsA ile ilişkisi en çok araştırılanları TNF- α , IL-12 ve Th17/IL-23 yolaklarıdır⁷. T helper (Th) hücrelerin 4 grubundan biri olan Th17 hücreleri; Transforming Growth Factor- β (TGF- β), IL-6, IL-1, IL-23 tarafından düzenlenerek Retinoid Related Orphan Receptor Gamma t (ROR γ t) transkripsiyon faktörü ile IL-17 üretiminde yer

alır⁸. IL-23, Th17 hücrelerinin stabilizasyon ve klonal genişlemesini sağlayarak IL-17 oluşumunu destekler⁹. IL-17 ise keratinositler, sinoviyal hücreler, osteoklast ve osteoblastlar gibi psöriazis ve PsA patogeneğinde etkili birçok hücreyi aktive ederek pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına katkıda bulunur. Bu pro-inflamatuar sitokinler keratinositleri etkileyerek ciltte akantozis ve parakeratozise yol açarken, eklemden osteoklastogenezis ve kemik rezorpsiyonuna yol açarak klinikte destrukatif artrit bulguları ortaya çıkarır¹⁰. IL-23; IL-12 ile birlikte IL-12 sitokin ailesinde yer alır. Bu sitokinler heterodimerik yapıda olup IL-12p40 subuniti her ikisinde de ortak olarak bulunur¹¹. Patogeneğinde bu yolların anlaşılmasıyla son yıllarda tedaviye yeni biyolojik ajanlar eklenmiştir. Bunlardan sekukinumab ve iksekizumab IL-17 üzerinden etkili iken; guselkumab IL-23; ustekinumab IL-12/IL-23 yolağı üzerinden etki etmektedir.

PsA seyrinde başta hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere birçok sistemik hastalık riski artmıştır¹². Artan komorbiditeler ile birlikte hastaların yaşam kalitesi, tedaviye uyumu ve mortalite oranlarını etkilenmektedir. Bu durum hastaların takibinde yalnız eklem ve cilt bulguları değil; eşlik eden metabolik değişiklikler açısından da dikkatli olunması açısından önemlidir. PsA tanılı hastalarda normal popülasyona göre daha erken dönemde KVH riskinin arttığı, KVH olmayanlarda ise endotel disfonksiyonu ile erken dönem ateroskleroz gelişimi gösterilmiştir¹³⁻¹⁶. PsA patogeneğinde yer alan IL-23R, IL-17, IL-12B gibi kronik inflamasyona neden olan mediatörlerin komorbiditelerin gelişiminde de yer aldığı düşünülmektedir. İnflamasyonda rol oynayan hücreler ve sitokinlerin etkisi ile insulin direnci, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi ile kardiyovasküler ve serebrovasküler olay sıklığı artar^{17,18}. Bu durum psöriatik marş fenomeni olarak tanımlanmıştır.

Son yıllarda endotel disfonksiyonunun hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ile hastalığa ait parametreleri ve çeşitli laboratuvar testlerin ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur^{13,14}. Komorbiditelerin hastalık seyrindeki öneminin anlaşılmasıyla kullanılan tedavi rejimlerinin bunlar

zerindeki etkileri de araştırılmaktadır^{14,19}. Patogeneizde yeni yolakların bulunmasıyla günlük pratiğimize giren yeni tedavi ajanlarının, hastalığın sistemik bulgularına etkileri oldukęa umut vericidir. Biz bu ęalıřma ile PsA patogeneizinde önemli bir yer tutan IL-12 ve IL-23 düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisini inceleyerek KVH gelişim mekanizmasının erken fark edilmesine katkıda bulunmak ve tedaviye yönelik ilaç seğiminde metabolik durumun da göz önünde bulundurulması gerekebileceğine vurgu yapmak istedik.



II.GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriatik Artrit

2.1.1. Tarihçe

Psöriatik artrit (PsA); psöriazis ile ilişkili, heterojen, kronik, inflamatuvar bir spondiloartropatidir. Psöriazis tanılı olgularda artrit gelişimi ilk kez Alibert tarafından 1818’ de tanımlanmıştır. 1860 yılında ise Bazin tarafından ilk defa “Psöriatik Artrit” terimi ortaya atılmıştır²⁰. 1960lı yıllarda yapılan çalışmalar; genellikle seronegatif ve distal interfalangeal (DIF) eklemleri tutan, psöriazis ile ilişkili bu hastalığın romatoid artrit (RA) farklı bir hastalık olduğu ortaya koymuştur. 1964 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology-ACR) tarafından bu durum onaylanmıştır²¹. Moll ve Wright’ın 1973 yılındaki sınıflamasıyla hastalığın entezit ve daktilit tablosu, tırnak tutulumu, asimetrik seyir gibi klinik özellikleri vurgulanmış ve böylece PsA; romatoid faktör (RF) negatifliği beraberinde ankilozan spondilit (AS) ve reaktif artrit (ReA) ile benzerliği nedeniyle seronegatif spondiloartropatiler grubuna alınmıştır²⁰. Ardından 2006 yılında Psöriatik artrit sınıflama kriterleri (CASPAR) yayınlanmış olup günümüzde de hala yaygın olarak bu sınıflama kullanılmaktadır²².

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın genel popülasyondaki prevalansı yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte % 0.01-0.2 oranında; insidansı her 100.000 kişide 3-23 olarak saptanmıştır^{2,23}. Bu farklılık coğrafi konumdan, kullanılan tanısal parametrelerin ve takip eden kliniklerin deneyimlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. 2019 yılında Eder ve arkadaşları Kanada’da yaptıkları çalışmada hastalığın genel popülasyondaki

prevalansını % 0.17, insidansını 100.000 de 15.3 olarak açıklamışlardır²⁴. Avrupa' da Norveç'te Madland ve arkadaşları³ ile İngiltere'de Ogdie ve arkadaşları²⁵ yaptıkları çalışmalarda benzer olarak prevalansı % 0.19 olarak hesaplamışlardır. Ülkemizde 2010 yılında romatolojik hastalıkların prevalansını belirlemek için yapılan Havsa çalışmasında psöriazis prevalansı % 0.05 olarak bulunmuştur ²⁶. Psöriazisi olan olgularda ise hastalığın prevalansı % 20-30 arasında iken, insidansı % 2.7'dir^{4,27 28}. Cilt tutulumunun ağırlığına göre bu oran artabilmektedir. Ayrıca tırnak distrofisi, kafa derisi ve perianal bölgede cilt bulgusu olan psöriazis hastalarında PsA gelişim riski daha yüksektir²⁹.

Her iki cinsiyet arasında görülme sıklığı benzerdir ve genellikle 30-50 yaş arasında ortaya çıkar ²³. PsA tanısı alan olguların % 70'inde psöriazis tanısı mevcut iken; % 30'nda psöriazis, artrit bulguları ile eşzamanlı veya ilerleyen dönemde ortaya çıkar. Hastaların çoğunda cilt ve eklem bulguları arasında ortalama 8 yıl bulunurken; HLA27 allelin varlığı bu sürenin kısalmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür ^{30,31}.

2.1.3. Etiyopatogenez

Patogenez henüz tamamen aydınlatılamamakla birlikte genetik ve çevresel faktörler ile immunolojik mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir.

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik araştırmalar ve GWAS başta olmak üzere yapılan araştırmalarda PsA'nın kalıtsal geçişini destekleyen bir çok veri mevcuttur. İkiz ve aile çalışmalarında psöriazis için kalıtım ihtimalleri %50-90 iken PsA'da bu oran % 80-100'e kadar artmaktadır⁶. Monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha yüksek hastalık konkordansı saptanması da genetik geçişini desteklemektedir ^{32,33}.

6. kromozomun kısa kolunda yerleşen MHC bölgesinin keşfiyle psöriazis ve PsA' da genetik geçiş konusunda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. PsA'da özellikle HLA B*0801, B*38:01, B*39:01, B27 ve Cw0602 allellerinin görülme sıklığı artmıştır³². Bu genler PsA'da görülen farklı klinik tablolarla ilişkilendirilmiştir. Daktilit, HLA-B*27:05 ve B*08:01 varlığı ile ilişkilendirilirken; entezit, B*25:05-C*01:02 haplotipi ile ilişkilidir. HLA-B27'nin varlığı deri ve eklem bulguları arasında görülen sürenin kısalmasıyla ilişkili bulunurken, sıklıkla psöriazis tip 1 ile ilişkilendirilen C*0602 allelinin varlığı bu sürenin uzun olması ve daha hafif eklem bulgularına neden olmaktadır³⁴.

GWAS araştırmalarında PsA hastalarında TNF, IL-12A/12B, IL-23 ile, nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) gen ekspresyon ve sinyalinde rol oynayan TNIP1, CARD14 ve TNFAIP3 ile gen polimorfizm sıklığının arttığı gösterilmiştir^{6,32,35}.

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

PsA oluşumunda rol oynayan tetikleyici faktörler arasında antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyon, stres, obezite, ağır yük taşıma, travma, sigara içimi sayılabilir.

Enfeksiyöz etmenler arasında üzerinde en çok durulana streptokok türleridir. Hastaların kan ve sinoviyal sıvı örneklerinde streptokok türlerine ait 16S ribozomal RNA gibi moleküler belirteçler bulunması, bu hastalarda streptokoka karşı antikora rastlanma sıklığının artması, tonsillektomi yapılan psöriazis olgularında cilt bulgularının iyileşmesi bu görüşü desteklemektedir^{33,36}. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olgularda da PsA sıklığında artış bildirilmiştir; ancak bu durum virus ilişkili tetiklenme olabileceği gibi CD4+/CD8+ T hücrelerinde etkilenmeye de bağlı olabileceği düşünülmektedir^{33,37,38}. Bağırsak mikrobiyatasındaki değişim diğer birçok inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi PsA patogenezinde de rol oynamaktadır. Bağırsak florasının patojen mikroorganizmalar lehine bozulması Th17, TLR,

dendritik ve mast hücreler üzerinden çeşitli yollarla inflamatuvar yanıtı tetikler. PsA ve diğer spondiloartropatiler ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) birlikteliği, IBH olmayan hastalarda da bağırsakta subklinik inflamasyonun varlığı bu görüşü desteklemektedir³⁹.

Travma, psöriazis ve PsA'da tetikleyici etkenlerden bir diğeridir. Psöriaziste Koebner fenomeni olarak bilinen cilt lezyonlarıyla travma ilişkisi PsA için de mevcuttur. Cilt lezyonlarının travmaya maruz kalan bölgelerde daha sıklıkla ortaya çıkması, artrit bulgularının ortaya çıkmasından önce kemik veya eklem travması öyküsü dikkat çekicidir. Sigara ise tartışmalı veriler mevcut olsa da PsA ile ters ilişkili olduğu düşünülmektedir⁴⁰.

2.1.3.3. İmmunolojik Faktörler

Psöriazis ve PsA gelişiminde, doğal ve adaptif immun yanıtın dengesinin bozulması ve aktivasyonu rol oynamaktadır (Şekil1). Enfeksiyonlar, stres gibi çevresel faktörlerle tetiklenen immun sistem sonucunda dendritik hücreler; Th1, Th2, Th17, Th22, Treg gibi çeşitli T hücre alt gruplarını uyarır. Bu hücrelerle birlikte makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve doğal lenfoid hücrelerin katkısıyla ortama pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler salınır. Patogeneizde T hücreleri ile IL-17, IL-22, TNF ve IL-23 anahtar rol üstlenerek sinoviyal fibroblast benzeri sinoviyositleri, osteoblast, osteoklast ve kondrositleri uyarır. Bunun sonucunda da inflamasyona, keratinosit proliferasyonuna, sinoviyal ve kemik değişimlerine neden olurlar^{41,42}.

Hastalığın HLA Klas I allelleri, CD 8+ T hücre genişlemesi ve insan HIV ile ilişkisi CD8+ T hücrelerinin rolünü desteklemektedir. Hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayan IL-17 molekülü ile ilgili yapılan bir çalışmada; CD4+IL-17 ve CD8+IL-17 moleküllerinin hem PsA hem de RA tanılı hastalarda arttığı ancak CD8+IL-17' nin PsA hasta grubunda daha dikkat çekici bir artışının olduğu saptanmıştır⁴³. Buna ek olarak Th17, IL-17A ve IL-22 üretiminde görev alan tip 3 doğal lenfoid hücreler (ILC3) sinoviyal

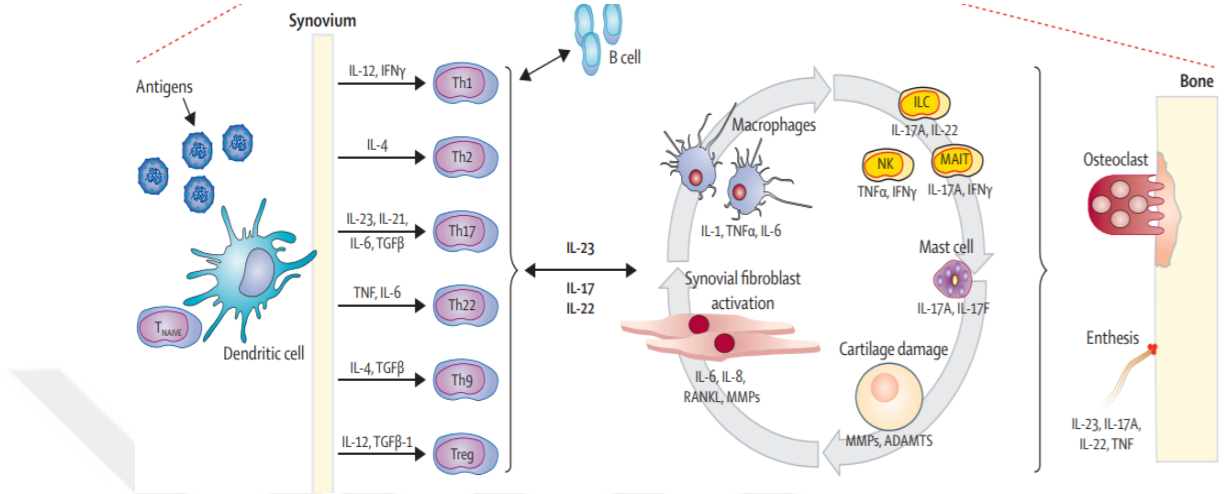
sıvıda artmış olarak saptanır⁴⁴. Makrofaj, dentritik hücre ve osteoklast progenitörü olarak görev alan monositler ile nötrofil ve sinoviyal fibroblastlar da inflamasyonlu dokularda önemli rol oynar.

Son yıllarda çalışmalar psöriazis, PSA ve aksiyel spondiloartritlerde IL-23/IL-17 ile TNF yolağı üzerine yoğunlaşmaktadır. Th hücre grubundan biri olan Th17 hücreleri; TGF- β , IL-6, IL-1, IL-23 tarafından düzenlenerek ROR γ t transkripsiyon faktörü ile IL-17 üretiminde yer alır⁸. IL-23, Th17 hücrelerinin stabilizasyon ve klonal genişlemesini sağlayarak IL-17 oluşumunu destekler⁹. IL-17 ise keratinositler, sinoviyal hücreler, osteoklastlar ve osteoblastlar gibi psöriazis ve PSA patogenezinde etkili birçok hücreyi aktive ederek IL-1, IL-6, TNF- α , RANK, matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi bir çok mediatörün salınımında görev alır⁴⁵.

Plazma dentritik hücrelerden salınan IFN- α dermal dentritik hücreler üzerinden Th1 ve Th17 farklılaşmasına yol açar. Bu hücreler dermis tabakasında IL-12, IL-17 ve IL-22 üretimine sebep olarak keratinosit proliferasyonu ile psöriatik plak oluşumuna neden olurlar⁴⁶. IL-23 de IL-22 üretimini destekleyerek bu patogeneizde yer alır.

Entezis alanlarında stres, travma gibi çevresel faktörler IL-23 salınımına neden olarak IL17 ile IL-22, TNF gibi mediatörler aracılığı ile kemik yıkımı ve patolojik yeni kemik formasyonuna neden olur. IL-17 üreten hücrelerin artmasıyla sinoviyal inflamasyon ve anjiogenez artışı meydana gelir. Sinoviyositlerden artan NF- κ B, RANK ligand (RANKL) ekspresyonu, TNF ve IL-17'nin de etkisiyle ortamda bulunan osteoklast prekürsörleri osteoklastlara dönüşerek kemik erozyonuna yol açar. Osteoklastogenezde önemli bir rol oynayan RANK, osteoblast prekürsörlerinden salınan RANKL ile etkileşerek osteoblastik farklılaşmayı da uyarır. Bu yeni kemik yapımı sürecinin ise henüz tam aydınlatılamamakla birlikte TGF- β , vaskular endotelyal büyüme faktörü (VEGF), kemik morfojenik protein (BMP) ve Wnt etkisiyle gerçekleştiği düşünülmektedir^{23,47}. Başta TNF olmak üzere diğer sitokinlerin de etkisiyle ortamda MMP artışı kıkırdak harabiyetine katkıda

bulunur^{48,49}. Tüm bu immunolojik mekanizmalar sonucunda klinikte karşımıza entezofit, ankiloz, periostit ve sindesmofit bulguları ortaya çıkar.



Şekil 1. Psöriatik artritte doğal ve kazanılmış immün yanıt yolları⁴¹

2.1.4. Klinik Özellikler

PsA'da en sık klinik bulgular psöriatik cilt lezyonları, periferik ve aksiyel eklem tutulumudur. Ek olarak hastalarda entezit, daktilit bulguları, tırnak tutulumu, gözde üveit ve gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir.

Eklem tutulumu; etkilenen eklemde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu görülebilir. Eklem bulguları hastaların yaklaşık % 60-70'inde cilt bulgularından sonra gelişir. Hastaların yaklaşık % 15-20'sinde cilt ve eklem tutulumu 1 yıl içinde birlikte ortaya çıkarken % 15-20 oranda cilt bulguları eklem bulgularından sonra ortaya çıkabilir⁵⁰. Genellikle asimetrik tutulum şeklindedir ve monoartritten şiddetli destruktif poliartrit tablosuna kadar çok çeşitli eklem tutulumları ile karşımıza çıkabilir. PsA'nın eklem tutulumu 1973 yılında Moll ve Wright tarafından 5 gruba ayrılmıştır^{20,50};

Tablo 1. Psöriatik artrit eklem tutulum şekilleri

Eklem Tutulum Şekli	Sıklık
Distal Artrit	%5
Asimetrik oligoartrit	%30-40
Simetrik poliartrit	%20-60
Spondiloartropati	%2-4
Arthritis mutilans	%1-5

Sıklıkla oligoartiküler paterni görülmekle birlikte hastaların tutulum tipleri zaman içinde değişebilmektedir^{5,51}. Oligoartiküler tutulum; beşten az eklemi tutar, genellikle asimetriktir ve erkek cinsiyette daha baskın olarak görülür. Simetrik poliartrit tutulumunda ise 5 veya daha fazla eklemden etkilenme olur ve kadın cinsiyette daha sık rastlanmaktadır. Simetrik olması ve elin küçük eklemlerinde tutulum olması nedeniyle RA ile karışabilir⁴⁶. Erken dönem hastalarda düşük oranda görülmekte, zaman içerisinde oranı artmaktadır⁵¹.

DIF tutulumu; hastaların %5inde görülmektedir ve sıklıkla daktilit ve tırnak bulgularıyla ilişkilidir⁵⁰. RA ile ayırıcı tanıda önemli klinik bulgulardan biridir. DIF tutulumu; arthritis mutilans ile birlikte nadir görülen ancak PsA'ya daha spesifik olan tutulum tipleridir. Arthritis mutilans, hastalığın en ciddi eklem tutulum tipidir. Özellikle ellerde olmak üzere periferik eklemlerde ciddi osteoliz ve kemik destruksiyonu nedeniyle parmaklarda kısalma, teleskop görüntüsü ve subluksasyon meydana gelir. Radyolojik olarak eklem erozyonları, osteoliz ve "kalem-hokka görüntüsü" ile karşımıza çıkar^{23,52}. Nadir görülen bir diğer form da spondiloartropati tipidir. Özellikle uzun süreli hastalıkla birlikte görülür ve HLA-B27 ile birlikteliği sıktır⁵³. Tek taraflı veya bilateral tutulum gözlenebilir. Radyolojik bulgular ve PsA'da servikal vertebralarda artmış tutulum ile AS'den ayrılır, prognoz AS'ye göre daha iyidir⁵⁴.



Şekil 2. Distal İnterfalangeal Eklem Tutulumu²³



Şekil 3. Arthritis Mutilans ve Teleskopik Parmak⁴⁶

Periartiküler tutulum: Daktilit ve entezit, PsA'nın tipik tutulumlarındandır. Sosis parmak olarak da bilinen daktilit, el-ayak parmaklarında diffüz şişlik ile karakterizedir ve hastaların % 40-50'sinde görülebilir²³. Eklem ve tenosinoviyal dokunun inflamasyonu ile karakterizedir. DIF eklem tutulumu ve eklem erozyonu ile korelasyon gösterir⁵⁵.

Entezit ise ligaman, tendon ve eklem kapsülünün kemikle birleşim bölgesinin inflamasyonu ile oluşur. En sık aşil tendonu ile plantar fasyayı tutar ve hastaların % 30-50'sine eşlik eder. Ayrıca patella, epikondiller ve iliak krestte de görülmektedir. Asemptomatik veya muayenede şiş ve ağrılı

olabilir. Asemptomatik olgularda Ultrasonografi (USG) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda entezit varlığı gösterilmiştir⁵⁶. Entezitle birlikte ekstensor tenosinovit etkilenen tendon boyunca ödeme neden olabilir.



Şekil 4. Aşil Tendon Enteziti⁵¹



Şekil 5. Ayak 2. Parmakta Daktilit

Tırnak tutulumu; PsA'nın eklem bulguları ile yakın ilişkilidir. Psöriazisli hastalarda % 46 oranında görülürken, PsA' da olguların % 80-90'ında tırnak tutulumu mevcuttur^{50,57}. Tırnak bulguları toplu iğne başı şeklinde çukurlaşmalar (pitting), onikoliz, sarı renkli renk değişimleri, splinter hemorajiler, hiperkeratoz ve bunların kombinasyonları şeklinde görülebilir. Artrit gelişimi ile ilişkisi anatomik olarak kanıtlanmıştır. Tırnak ile DIF ekleminin ekstansör entezisi bağlantısı nedeniyle DIF tutulumu olan hastaların neredeyse tamamında tırnak tutulumu mevcuttur^{51,58}. Bu hastaların tırnak tutulumu daha ağır seyirli olma eğilimindedir.



Şekil 6. Tırnak tutulum şekilleri: A) Çukurlaşma (Pitting) B) Lökonişi C) Tutuluma bağlı dağılma D) Red Spot E) Onikoreksis⁵⁹

Eklem dışı diğer tutulumlar; Gözde konjonktivit ve üveit şeklinde ortaya çıkabilir. PsA'da konjonktivit birlikteliği daha sık olmakla birlikte; üveit tablosu AS'den farklı olarak bilateral, posterior ve kronik üveit olarak ortaya çıkar⁶⁰. Ayrıca daha nadir olarak oral ülserler, aort kapak yetmezliği ve üretrit gelişebilir^{51,61}.

2006 yılında spondilit, inflamatuvar artrit ve entezit bulguları olan 588 PsA hastası ile 536 sağlıklı kontrolü içeren bir çalışmanın sonucunda 'The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group' tarafından PsA için CASPAR sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır²².

Tablo 2. CASPAR Sınıflandırma Kriterleri*

KATEGORİ	AÇIKLAMA	PUAN
Psöriazis varlığının kanıtı (herhangi biri)	Cilt veya saçlı deride halen mevcut psöriazis varlığı	2
	Hastanın psöriazis öyküsü	1
	Ailesinde psöriazis öyküsü	1
Psöriatik tırnak distrofisi	Onikoliz, pitting ve hiperkeratoz varlığı	1
RF negatifliği	ELISA veya nefelometrik yöntemlerle	1
Daktilit bulgusu	Halen mevcut veya öyküde	1
Jukstaartiküler yeni kemik oluşumunun radyolojik kanıtı	El ve ayakta eklem kenarına yakın ossifikasyon bulgusu (osteofit formasyonu dışında)	1

**PsA tanı kriterlerinin karşılanması için inflamatuvar eklem hastalığına (omurga, eklem veya entezal) ek olarak yukarıdaki kriterlerden ≥ 3 puan gereklidir.*

CASPAR kriterleri %98.7 özgüllüğe ve %91.4 duyarlılığa sahiptir²². Bu kriterler ile hastaların PsA tanısı alması için psöriazis tanısı olması şartı aranmamakla birlikte RF pozitifliği olan PsA hastalarının da tanınmasına olanak sağlar.

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Hastalığa spesifik bir laboratuvar tetkiki olmamakla birlikte akut faz reaktanlarında yükseklik, ESR artışı tanıya yardımcıdır. Hastaların % 40'ında akut faz reaktanlarında artış, % 30'unda lökositoz ile birlikte ESR artışı görülebilir. CRP ve ESR değerlerinin normal olması hastalık aktivitesi ile ilgili zayıf bilgi verirken, yüksek olması aktivasyon ile ilişkilidir⁶². Ayrıca hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunan diğer parametreler ise hipoalbuminemi, hiperfibrinojenemi ve kronik hastalık anemisidir⁵¹. Hastalarda anemi; kronik hastalık anemisi haricinde nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı gelişen demir eksikliği anemisi şeklinde de karşımıza çıkabilir.

RF ve anti-CCP özellikle poliartiküler tutulumlu PsA hasta grubunun RA ile ayırıcı tanısında önem taşımakla birlikte; % 5-10 oranında PsA'da pozitiflik görülebilir⁶². % 10-14 olguda ise Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği gözlenir.

Hipergamaglobulinemi ile monoklonal gammopati de PsA tanılı olgularda gözlenebilirken; özellikle IgA artışı spondiloartrit ile ilişkilendirilmiştir. Monoklonal gammopati gelişimi ise hastalarda ileri yaş, uzun hastalık süresi, yüksek ESR ve hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç (DMARD) kullanımının azlığı ile ilişkili bulunmuştur⁶³. % 20 oranda ürik asit yüksekliği görülebilmekte ve bu durum hiperlipidemi ve böbrek yetmezliği gibi metabolik değişikliklere eşlik etmektedir⁶⁴.

Aksiyel tutulumu olan PsA olgularında HLA-B27 düzeyi % 50-70 oranda pozitif saptanırken, yalnızca periferel tutulumlu olgularda % 20den az oranda gözlenir⁵⁰.

2.1.6. Radyografik Değişiklikler

Radyografik değişiklikler bir çok hastada klinik bulgulardan çok daha önce ortaya çıkar⁶⁵. Bu periferel ve aksiyel radyografik bulgular PsA'nın RA ve AS'den ayırımında önemli rol oynamaktadır.

Periferal eklemlerde; DIF eklem tutulumu ile oluşan kalem hokka (pencil-in-cup) deformitesi, metakarpal ve falangeal kemiklerde osteoliz ile teleskopik parmak görüntüsü, küçük kemiklerde ankiloz, entezis alanlarında periostit ve yeni kemik oluşumu ve küçük eklemlerde ankiloz görülür^{50,66}. Daktilit tablosu parmağın tümünde yumuşak doku şişliği ile radyografiye yansiyabilir. DIF tutulumunda subkondral kist ve ankiloz gibi dekstrüktif değişikliklere rastlanabilir. Aynı eklem bölgesinde ankiloz ve osteolizin beraber görülebilmesi PsA'nın bir başka özelliğidir. Jukstaartiküler yeni kemik oluşumu; çalışmalarda tüm bu özellikler içinden PsA ile bağımsız olarak ilişkilendirilen tek bulgu olup, aynı zamanda CASPAR kriterlerinin de içinde yer alır⁶⁷.

Aksiyel eklemlerde ise asimetrik sakroiliit görüntüsü ile AS'den ayrılır. AS'de görülen vertebralarda ardışık ve asendan spondilitin aksine; PsA'da atlamalı tutulum ve vertebralarda kaba, non-marjinal sindesmofitler idikkat çeker. Ek olarak AS'den daha az oranda zigoapofizyal ve torakolomber tutulum yaparken; servikal vertebrada daha ağır tutulum ve atlantoaksiyal subluksasyona daha fazla neden olur⁵¹.

Erken dönemde radyografik yöntemlerle saptanamayan değişiklikler USG ve MRG ile daha iyi değerlendirilebilir. Periartiküler yumuşak doku, ligaman ve tendon kılıfı gibi ekstraartiküler dokudaki değişimleri saptamada MRG kullanılabilirken; osteoartrit ile PsA ayrımında Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografinin (PET-CT) yararını gösteren çalışmalar mevcuttur⁶⁸.



Şekil 7. El Eklemlerinde Radyografik Bulgular: A) Artrit mütillans, kalem hokka görüntüsü ve okla işaretlenmiş osteoliz bulgusu B) Rezorpsiyon, ankiloz ve erozyon bulguları⁴⁶



Şekil 8. Sakroiliit Bulgusu⁴⁶

2.1.7. Ayırıcı Tanı

PsA, klinik pratikte çok geniş bir tutulum çeşitliliğiyle karşımıza çıkabilir. Moll ve Wright tarafından 5 farklı eklem tutulum tipi tanımlanmıştır; ancak zamanla hastalardaki tutulum çeşidi değişebilir veya farklı tutulum tipleri aynı anda bir arada bulunabilir²⁰. Ek olarak % 15-20 hastada psöriazisin cilt ve tırnak tutulumu olmadan eklem tutulumu gelişebilir ve bu durumda PsA'yı diğer inflamatuvar ve eroziv osteoartritlerden ayırmak oldukça güçtür.

Hastalık nadiren monoartrit bulgusuyla karşımıza çıkar. Bu durumda ayırıcı tanıda septik artrit ve kristal artropatiler akla gelmelidir. PsA'da % 20 oranda ürik asit yüksekliği de görülebileceği göz önüne alındığında ayırıcı tanıda sinoviyal sıvı incelemesi önerilmektedir. Ancak PsA düşündürecek klinik bulguları (entezite, daktilite, tırnak ve cilt değişiklikleri, aksiyel tutulum vb)

bulunan hastalarda monosodyum ürat kristalleri varlığında gut ile PsA'nın birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır. Septik artritte ise hasta ani başlangıçlı diz veya kalça ağrısı ve ateş kliniği ile gelir.

Asimetrik oligoartrit tutulumunda; bilinen iltihabi bağırsak hastalığı varlığı enteroartrite işaret ederken; 1-6 hafta önce geçirilen genitoüriner veya gastrointestinal infeksiyon öyküsü reaktif artrit açısından uyarıcıdır⁶⁹.

Poliartrit tutulum şekli ile başvuran hastalarda PsA ile RA ayırıcı tanısını yapmak önemlidir. Cilt ve tırnak değişiklikleri, DIF eklem tutulumu, daktilit ve entezit, inflamatuvar bel ağrısı ve hastalığın asimetrik tutulum şekli tanıda PsA lehine yardımcı olmaktadır. RF ve anti-CCP pozitifliği, fizik muayenede simetrik tutulum ile romatoid nodül varlığı ise daha çok RA'yı düşündürür; ancak % 5-10 oranda PsA'da RF veya anti-CCP pozitifliği görülebileceği unutulmamalıdır. PsA'da tüm vertebrada tutulum olabilirken; RA'da yalnızca servikal tutulum eşlik edebilir.

DIF eklem tutulumu mevcut PsA'da ayırıcı tanıda osteoartrit (OA) düşünülmelidir. PsA'da DIF tutulumuna daktilit ve tırnak değişiklikleri ile eşlik ederken; OA'da Heberden ve Bouchard nodülleri görülür. İlerlemiş hastalıkta radyografik değişiklikler ile de ayırım mümkündür. PsA'da "fare kulağı" görüntüsü ile tasvir edilen periostit ilişkili marjinal erozyonlar mevcutken; OA'da "martı kanadı" görüntüsüyle erozyonlar daha merkezdedir⁶⁶. Ayırıcı net yapılamayan olgularda MRG tanıya yardımcıdır. PsA entezislerde inflamasyonla birlikte diffüz kemik ödemi görülürken; OA'da enteziste kalınlaşma ve osteofit bulgusu daralmış eklem aralığına eşlik eder⁷⁰.

PsA, % 70'e varan oranda aksiyel tutulumu yol açması nedeniyle ile inflamatuvar bel, boyun ve sırt ağrısı, hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluğu tarifleyen olgularda AS ile birlikte akla gelmelidir. PsA' da aksiyel tutulum % 5'ten az oranda izole tutulum olarak ortaya çıkmakta, çok büyük bir oranda periferik tutulumla eşlik etmektedir⁶⁹. Bu nedenle periferik bulgular ayırıcı tanıda önemlidir. AS; genellikle daha ağır bir klinik oluştururken, ayırıcı tanıda özellikle radyolojik bulgular oldukça önem taşır. Non-marjinal sindesmofitler, asimetrik tutulum ve servikal vertebranın daha sıklıkla tutulması PsA ile

uyumlu bulgulardır. HLA-B27 pozitifliği AS'de % 80, PsA' da % 20 oranda görülmektedir⁷¹.

Tablo 3. PsA' da Periferik Eklem Tutulumunda Ayırıcı Tanı

	PsA	RA	OA	GUT
Eklem tutulumu	DIF tutulumu ön planda	PIF, MKF tutulumu. DIF tutulmaz	DIP, PIF, KMK eklem tutulumu	DIF tutulumu daha nadir
Tutulum tipi	Genellikle asimetrik	Simetrik	Simetrik	Asimetrik
Erozyon tipi	Marjinal erozyon	Marjinal erozyon	Beklenmez	Tofüslü gut dışında nadir
Radyolojik bulgular	Periostal yeni kemik oluşumu, ankiloz, sindesmofit, osteoliz	Periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma	Eklem aralığında daralma, osteofit, subkondral skleroz ve psödokistler	Akut dönemde yumuşak dokuda şişlik, kronik dönemde zımba deliği erozyon
Ekstraartiküler bulgular (entezit, daktilit, tırnak tutulumu..)	Sık	Nadir	Nadir	Nadir

Tablo 4. Aksiyel Tutulum Ayırıcı Tanı

	PsA	RA	OA	GUT
Eklemler tutulumu	DIF tutulumu ön planda	PIF, MKF tutulumu. DIF tutulmaz	DIP, PIF, KMK eklemler tutulumu	DIF tutulumu daha nadir
Tutulum tipi	Genellikle asimmetrik	Simetrik	Simetrik	Asimmetrik
Erozyon tipi	Marjinal erozyon	Marjinal erozyon	Beklenmez	Tofüslü gut dışında nadir
Radyolojik bulgular	Periostal yeni kemik oluşumu, ankiloz, sindesmofit, osteoliz	Periartiküler osteoporoz, eklemler aralığında daralma	Eklemler aralığında daralma, osteofit, subkondral skleroz ve psödokistler	Akut dönemde yumuşak dokuda şişlik, kronik dönemde zımba deliği erozyon
Ekstraartiküler bulgular (entezit, daktilit, tırnak tutulumu..)	Sık	Nadir	Nadir	Nadir

2.1.8. Prognoz

PsA'da klinik bulguların çeşitliliğine benzer olarak prognoz da geniş bir yelpazede seyretmektedir. RA'ya göre daha az etkilenmeye neden olduğu kabul edilmekle birlikte hastalık süresi arttıkça progresyonda artış görülmektedir⁵¹. Yapılan bir çalışmada 2 yıl içinde olguların % 47'sinde eroziv hastalık geliştiği gözlenmiştir. Yüksek sedimentasyon hızı ve poliartiküler

tutulum progresyonla ilişkiliyken, biyolojik tedaviler progresif radyografik değişiklikleri azalttığı gösterilmiştir^{23,72}.

Mortalite konusunda yapılan çalışmalar çelişkilidir; ancak mortalitenin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur^{33,73}. En sık ölüm nedenleri arasında KVH, enfeksiyonlar, solunum sistemi hastalıkları ve maligniteler yer almaktadır⁷⁴.

Psöriatik artrit kötü prognoz göstergeleri,

- Jüvenil başlangıç
- Erken erişkinlik döneminde başlama
- Yaygın deri tutulumu
- Poliartiküler seyir
- CRP ve ESR değerlerinde yükseklik
- Eklem hasarının varlığı (klinik veya radyolojik olarak)
- NSAİİ'ye yetersiz yanıt
- HIV enfeksiyonu ile birliktelik
- Bazı HLA antijenleri ile birliktelik
 - HLA-B27; omurga tutulumu ile ilişkili
 - HLA-B27,-B39,-DQw3; progresif seyir
 - HLA-DR3,-DR4; erozif hastalıkla birlikte
- IL-4 reseptör gen varyantları

2.1.9. Komorbiditeler

PsA seyrinde başta hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi ve KVH olmak üzere birçok sistemik hastalık riski artmıştır. PsA hastalarda yapılan 150.677 olgu içeren bir meta-analizde hipertansiyon % 34,

metabolik sendrom % 29, obezite % 27, hiperlipidemi % 24, KVH % 19 oranında saptanmıştır¹². Hastalarda komorbiditelerin varlığı; yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasite, ağrı ve anti-TNF ilaçların bırakılması ile ilişkilidir.

KVH gelişiminde hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi gibi klasik risk faktörlerinde artış ile sistemik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Patogeneizde yer alan sitokinler etkisiyle başlayan sistemik inflamasyonla tetiklenen insulin direnci endotel disfonksiyonuna neden olmakta, böylece hızlanan ateroskleroz ile KVH için zemin oluşturulmaktadır^{17,18}. Bu durum “psöriatik marş” fenomeni ile tanımlanır (Şekil 9). Karotis intima media kalınlık artışı ile plak varlığı aterosklerozun göstergeleridir⁷⁵.



Şekil 9. Psöriatik Marş Fenomeni

Hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biri KVH olması nedeniyle Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) tarafından düzenli aralıklarla açlık kan şekeri, tansiyon, vücut kitle indeksi (VKİ) ve lipid profilinin takibi önerilmektedir⁷⁶. EULAR 2019 kılavuzunda da kardiyovasküler riski azaltmak için düşük hastalık aktivitesini sürdürmenin önemi vurgulanmıştır⁷⁷.

PsA’da DM sıklığının artışı inflamasyona sekonder insulin direnci ile bu hastalardaki egzersiz sıklığının azalması ve obezitenin artışı ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda tedavide kullanılan oral veya topikal kortikosteroidler de bu duruma katkıda bulunur⁷⁸. Obezite ile PsA arasındaki ilişki iki yönlüdür. Adipoz dokunun; TNF- α , Th17, IL-6, leptin ve adiponektin gibi mediyatörler aracılığıyla inflamatuvar duruma katkı sağladığı düşünülmektedir^{18,79}. Eklemlerde aşırı kilo nedeniyle oluşan mikro travmalar

enteziti tetiklemekte; aynı zamanda eklem kısıtlılığı nedeniyle oluşan fiziksel inaktivite de obeziteyi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezite ve metabolik sendromun sıklığı, hastalık aktivasyonu ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkilendirilmiştir⁸⁰. Metabolik sendroma katkıda bulunan diğer komorbidite ise dislipidemidir. Hastalarda lipid profili belirli aralıklarla takip edilmeli, gereğinde lipid düşürücü medikasyon tedavide düşünülmelidir. Hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom gibi komorbiditelerin varlığında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) sıklığı da artar⁸¹. Metotreksat (MTX) ve leflunamid (LEF) gibi ilaçların kullanımı da eşlik eden karaciğer hastalığına katkıda bulunur; bu nedenle bu hastalarda tedavi seçimi yaparken dikkatli olunmalıdır⁸².

PsA seyrinde gözde üveit, konjonktivit, episklerit, keratit gibi tutulumlar görülebilir^{17,83}. Üveit; spondiloartropati ve HLA-B27 pozitifliği ile daha sık birliktelik göstermektedir. AS seyrinde görülen üveit tablosu anteriorda, akut başlangıçlı ve tek taraflı iken; PsA'da posterior tabakayı da tutabilir, kroniktir ve bilateral tutulum yapabilir. Ayrıca kronik böbrek hastalığı, akciğer hastalıkları ile depresyon ve anksiyete sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur¹².

2.1.10. Tedavi

PsA'da tedavi; hastalığın eklem tutulumu ile cilt ve tırnak tutulumuna ait semptomlarını kontrol altına alarak fonksiyonları iyileştirmeyi, yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemektedir. Hastalığın cilt, eklem ve eklem dışı bulguları ile komorbiditleri göz önüne alındığında başta romatoloji olmak üzere dermatoloji, oftalmoloji, gastroenteroloji, kardiyoloji ve endokrinoloji gibi bir çok bilim dalının multidisipliner takibi gereklidir.

Tedavi ile hastalarda remisyon veya minimal hastalık aktivitesi (MDA) hedeflenmektedir. PsA'da remisyon; periferik veya aksiyel eklem tutulumu ile eklem dışı bulguların (entezit, daktilit gibi) olmaması, CRP ve ESR gibi akut faz reaktanlarının normal sınırlarda olması, görsel analog skalanın (VAS) 10

mmden düşük olması ve 15 dkdan az süren sabah tutukluğu olması olarak tanımlanabilir⁸⁴. Remisyon hastaların büyük bir kısmında sağlanamadığı için tedavi hedefi olarak MDA seçilebilir. MDA aşağıda sayılan 7 kriterden 5 tanesinin sağlanması olarak tanımlanabilir.

Ek olarak hastalarda tedaviye başlamadan önce komorbiditelerin varlığı araştırılmalı, gereğinde ilgili bölümlerce de takip edilmelidir. Hastaların özellikle KVH varlığı ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi açısından tetkik edilmesi, VKİ yüksek olan hastalarda kilo kontrolünün sağlanması, seçilecek tedavi ajanına göre hepatit veya latent tüberküloz açısından araştırılması önerilmektedir. İmmunsupresif ilaç kullanımı öncesi hastalar önerilen aşı programlarına alınmalıdır.

2.1.10.1. Non-Farmakolojik tedavi

Hastalar hastalığın doğal seyri, komorbiditelerin sıklığı, hastalık aktivitesi ve tedavi seçimi gibi konularda bilgilendirilmelidir. Obezite ve stres faktörlerinin hastalığa etkisi anlatılmalı, kilo vermenin önemi vurgulanmalıdır. Hastalar uygun egzersiz ve fizik tedavi programlarını sürdürmeye teşvik edilmelidir.

2.1.10.2. Farmakolojik tedavi

Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar 3 kategoride incelenebilir;

1. NSAİİ,
2. Oral veya lokal glukokortikoidler
3. Hastalık modifiye edici ajanlar.

Tablo 5. DMARD sınıflaması⁴⁵

Sentetik DMARD	Biyolojik DMARD

Konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD)	Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD)	Orijinal biyolojik DMARD (boDMARD)	Biyobenzer DMARD (bsDMARD)
Metotreksat Leflunamid Sulfasalazin Hidroksiklorokin	Tofasitinib Barisitinib Upadacitinib Filgotinib Peficitinib	TNF blokerleri -Adalimumab -İnflksimab -Etanercept -Sertolizumab -Golimumab	TNF blokerleri -Adalimumab -İnflksimab -Etanercept
		Anti-IL-6R -Tocilizumab	Anti-CD20 -Rituksimab
		LcT kostimülasyon blokeri -Abatasept	
		IL12/23 inh -Ustekinumab IL-23 inh -Guselkumab	
		IL-17 inh -iksekizumab -Sekukinumab -Brodalumab	
		Anti-CD20 -Rituksimab	
		IL-1Ra -Anakinra	

NSAİİ; hafif sinovit ile aksiyel semptomların kontrolünde kullanılabilirken, cilt bulgularına etki etmez. Hastaların periferik eklem tutulumunda 1 aylık kullanımda kontrol sağlanamıyorsa tek başına kullanılmamalı, DMARD grubu bir ilaca ilave edilmelidir⁷⁷. NSAİİ ilaç grupları arasında PsA'da etkinlik farkı saptanmamıştır. Böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Oral veya lokal glukokortikoid tedaviler; yalnızca gerekli durumlarda mümkün olan en kısa süre ve dozda kullanılmalıdır. Aksiyel tutulumun kontrolü için kullanımı önerilmez. Genellikle sentetik veya biyolojik DMARD grubu ilaçların etki süresi başlamasına kadar geçen sürede semptom kontrolü için köprü tedavisi olarak kullanılırlar⁸⁵. İlaç kesimi sırasında cilt bulgularında alevlenme görülebileceği akılda tutulmalıdır.

PsA hastalarında konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD) ilaç grubundan MTX, LEF ve sulfasalazin (SSZ) tercih edilebilir. Poliartrit ve daktilit varlığında kullanılabilirler, aksiyel tutulum ve entezitte faydası gösterilememiştir. MTX; yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yetersiz sonuçlarına rağmen non-randomize çalışmalarda ve klinik deneyimde olumlu sonuçları olması nedeniyle ilk sırada önerilen csDMARD grubu ilaçtır^{77,86}. Psöriatik cilt bulgularına da etkisi kanıtlanmıştır. 15 mg/gün dozunda başlanıp 25mg/gün optimal doza çıkılabilir. Oral veya subkutanöz yolla haftalık olarak uygulanır. Tip 2 DM tanılı veya obez hastalarda hepatik fibrozis riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır⁸⁷. Ek olarak hastalarda kullanım öncesi hepatit serolojisi tetkik edilmeli, takipte düzenli aralıklarla hematolojik ve biyokimyasal testler (AST, ALT gibi..) kontrol edilmelidir. MTX tedavisine eklenen folik asit tedavisi ile yan etkiler daha az oranda görülür. Hastalarda 3 ay içerisinde kompozit indekslerde % 50 iyileşme sağlanamadıysa veya 6 ayda tedavi hedefine ulaşılamadıysa csDMARD tedavilerin sürdürülmemesi önerilmektedir⁷⁷.

LEF, MTX tedavisi ile yeterli yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir. Periferik artrit, daktilit ve cilt lezyonları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir; ancak radyografik eklem hasarı üzerine etkisi ile

ilgili veri yoktur^{88,89}. SSZ ise MTX veya LEF kadar tercih edilmemekle birlikte eklem ve cilt bulgularına faydalı olduğu görülmüştür.

Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (bDMARD); csDMARD grubu ilaçlarla yeterli yanıt alınamayan periferik artriti olan hastalarda ve NSAİİ veya lokal glukokortikoid tedavi ile yanıt alınamayan entezit ve aksiyel tutulumlu hastalarda akla gelmelidir⁷⁷. Bu grup TNF inhibitörleri ile anti-IL12/23 ve anti-IL17 gibi sitokin inhibitörlerini içerir.

TNF inhibitörleri 5 grup ilaçtan oluşur. Bunlar etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumabtır. PsA için hepsi kullanılabilmeyle birlikte aralarında uygulama metodu ve sıklığı, ödeme koşulları gibi farklılıklar mevcuttur. Çok sayıda yapılan meta-analizlerde TNF inhibitörleriyle plaseboya kıyasla ACR20 yanıtları, radyografik progresyon, cilt tutulumu, entezit, daktilit gibi bulgularla yaşam kalitesi ölçütlerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir⁹⁰⁻⁹⁴. TNF inhibitörleri tek başına kullanılabileceği gibi iyi tolere edebilen hastalarda -veriler tartışmalı olmakla birlikte- MTX gibi csDMARD ilaçlara da eklenebilir. Kombine kullanımda yararın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁹⁵. PsA' ya eşlik eden üveit veya İBH gibi durumlarda monoklonal antikor TNF inhibitörleri ön planda düşünülmelidir⁴⁵. Tedaviye başlamadan önce hastalar latent tüberküloz açısından tetkik edilmeli ve gerekli olanlara profilaksi başlanmalıdır. Bu ilaçlar malignite şüphesi, multipl sklerozis öyküsü ve konjestif kalp yetmezliği varlığında kullanılmamalıdır⁸⁴. Kullanılan TNF inhibitörüne yanıtızsızlık durumunda farklı bir TNF inhibitörüne geçilebilir.

Tablo 6. Biyolojik DMARD grubu ilaçlar

İlaç	Yapı ve etki mekanizması	Uygulama yolu	Doz ve Sıklığı
Etanercept	Tümüyle insan, P75TNFR/Fc füzyon proteini	Subkutan	Haftalık 50 mg

İnfliksımab	Kimerik yapıda monoklonal TNF antikoru	İntravenöz	0, 2, 6. haftalarda yüklemeyi takiben, 8 haftada bir 5 mg/kg idame
Adalimumab	Tümüyle insan, monoklonal TNF antikoru	Subkutan	2 haftada bir 40 mg
Golimumab	Tümüyle insan, monoklonal TNF antikoru	Subkutan	Aylık 50 mg
Sertolizumab	Pegile insan Fab fragmanı	Subkutan	0, 2, 4 haftalarda 400 mg yüklemeyi takiben, iki haftada bir 200 mg idame
Sekukinumab	İnsan anti-IL-17A monoklonal antikoru	Subkutan	0, 1, 2, 3 ve 4. Haftalarda 150 mg yükleme dozunu takiben aylık 150 mg idame
İksekizumab	İnsan anti-IL-17A monoklonal antikoru	Subkutan	160 mg yükleme dozunu takiben 4 haftada bir 80 mg idame

Ustekinumab	IL-12/23' ün p40 subunitine karşı geliştirilen insan monoklonal antikoru	Subkutan	0 ve 4. Haftalarda 45 mg dozu takiben 12 haftada bir 45 mg ile idame
Tofasitinib	JAK1-3 inhibitörü	Oral	Günde 2 defa 5 mg
Apremilast	Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü	Oral	Günde 2 defa 30 mg
Abatasept	CTLA-4 inhibisyonu	Subkutan	Haftalık 125 mg

Etanercept; haftada bir defa subkutan yolla 50 mg olarak uygulanan rekombinant TNF- α reseptör füzyon proteinidir. IgG1 Fc parçasına, TNF Reseptörü 2 (TNFR2) nin ekstraselüler parçaları bağlanarak tasarlanmıştır. Ciddi psöriazis lezyonlarda ilk 3 ay haftada 2 defa 50 mg olarak kullanımının cilt lezyonlarına etkisi gösterilmiştir.

İnfliksimab; intravenöz yolla 0, 2, 6. haftalarda 5 mg/kg dozu takiben 8 haftada bir 5 mg/kg doz ile devam edilerek uygulanan şimerik yapıda monoklonal TNF antikordur. IMPACT II çalışması ile PsA hasta grubunda faydası gösterilmiştir⁹¹.

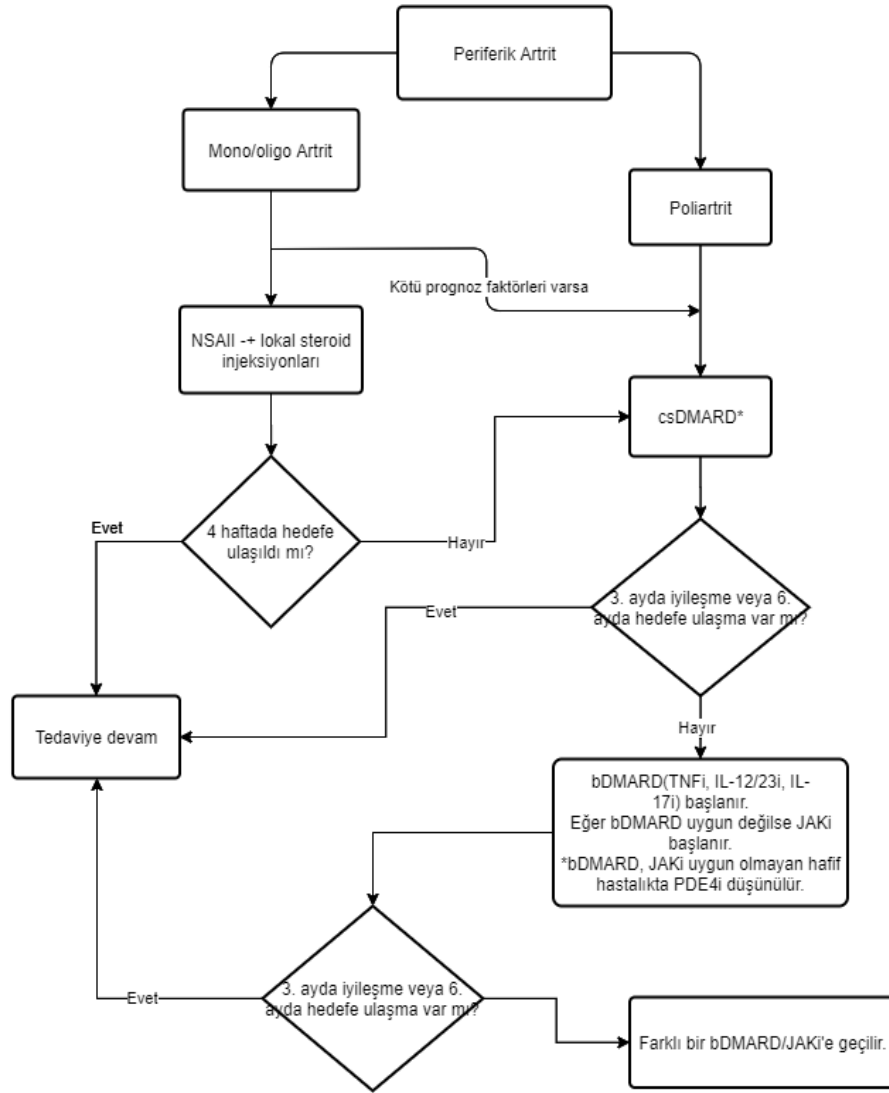
Adalimumab; 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanan insan monoklonal antikordur. ADEPT çalışması ile hastalık aktivasyonu, cilt bulguları, yaşam kalitesine etkili bulunmuş, radyografik progresyonu azalttığı gösterilmiştir⁹².

Golimumab; transgenik fareler aracılığıyla üretilen tamamen insan monoklonal antikorudur ve aylık 50 mg dozunda subkutan olarak uygulanır.

Sertolizumab, pegile Fab fragmanıdır. Başlangıç dozu 0, 2, 4 haftalarda 400 mg subkutan olarak uygulandıktan sonra iki haftada bir 200 mg doz ile idame tedaviye devam edilir.

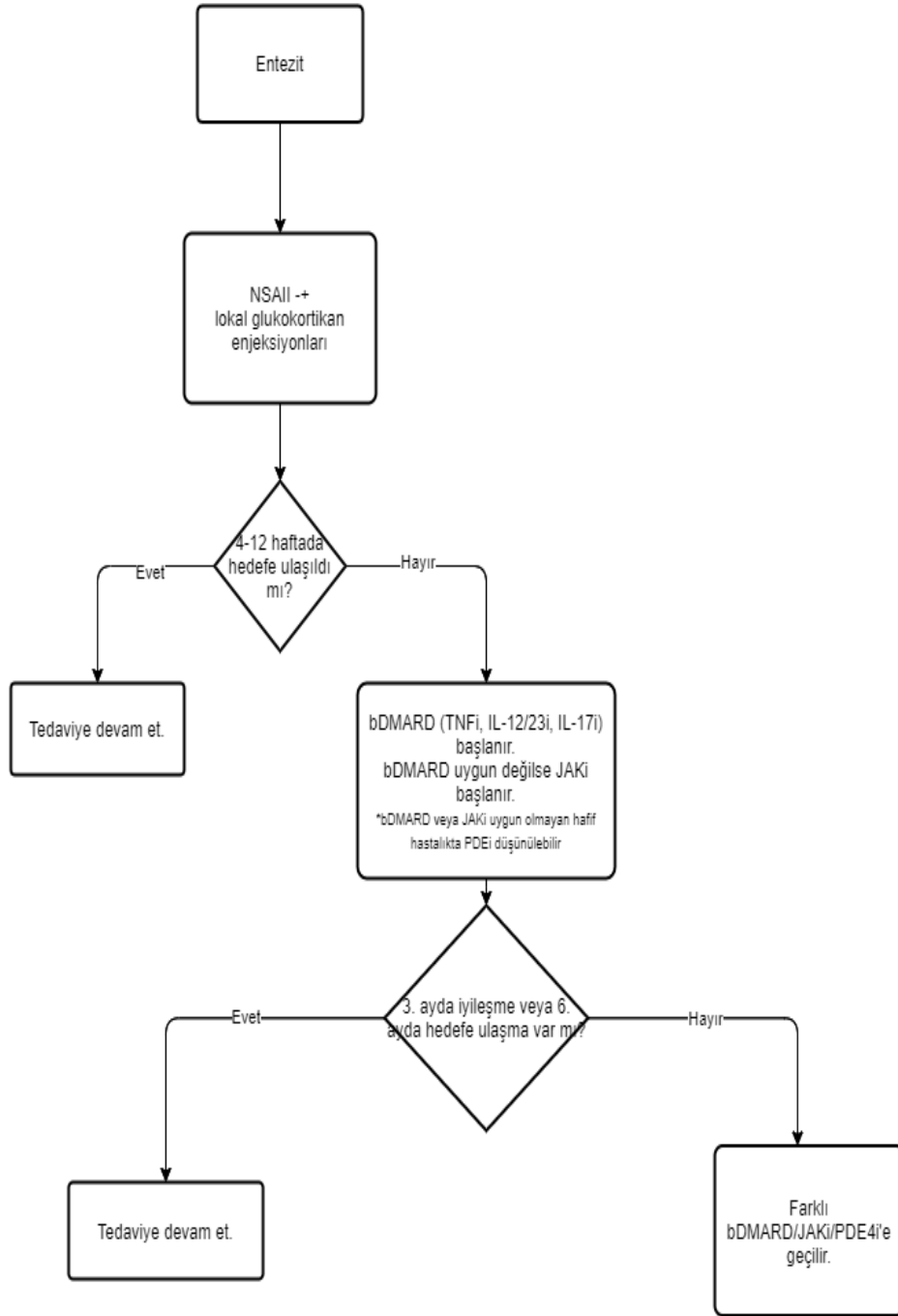
TNF inhibitörlerinden fayda görülmediği veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda diğer bDMARD grubu ilaçlar kullanılabilir. Bunlar IL-12/23 blokeri ustekinumab, IL-17A blokeri sekukinumab ve iksekizumab olarak sıralanabilir. Bu ilaçlar yaygın cilt tutulumu olan hastalarda ön plana çıkarken; ustekinumab aksiyel tutulumu olan hastalarda daha geri planda kalmaktadır⁷⁷. Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) grubunda ise janus kinaz (JAK) inhibitörü tofasitinib ve barisitinib yer alır. Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü apremilast, PsA tedavisinde oral yolla kullanılan bir ajandır. Abatasept; sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) ile IgG1'in birleşmesi ile oluşturulmuş rekombinant insan füzyon proteinidir. Antijen sunan hücrelerdeki CD80/86 reseptörüne bağlanarak, T hücresinde CD28 reseptörünün sinyal aktivasyonunu bloke eden ko-stimulasyon modülatörüdür. Abatasept ile apremilastın PsA tedavisindeki yeri sınırlı olmakla birlikte diğer bDMARD ilaçlara yanıtı olmayan olgularda denenebilir.

Özetle hastaların tutulum yerlerine göre önerilen tedavi şekilleri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir⁷⁷.



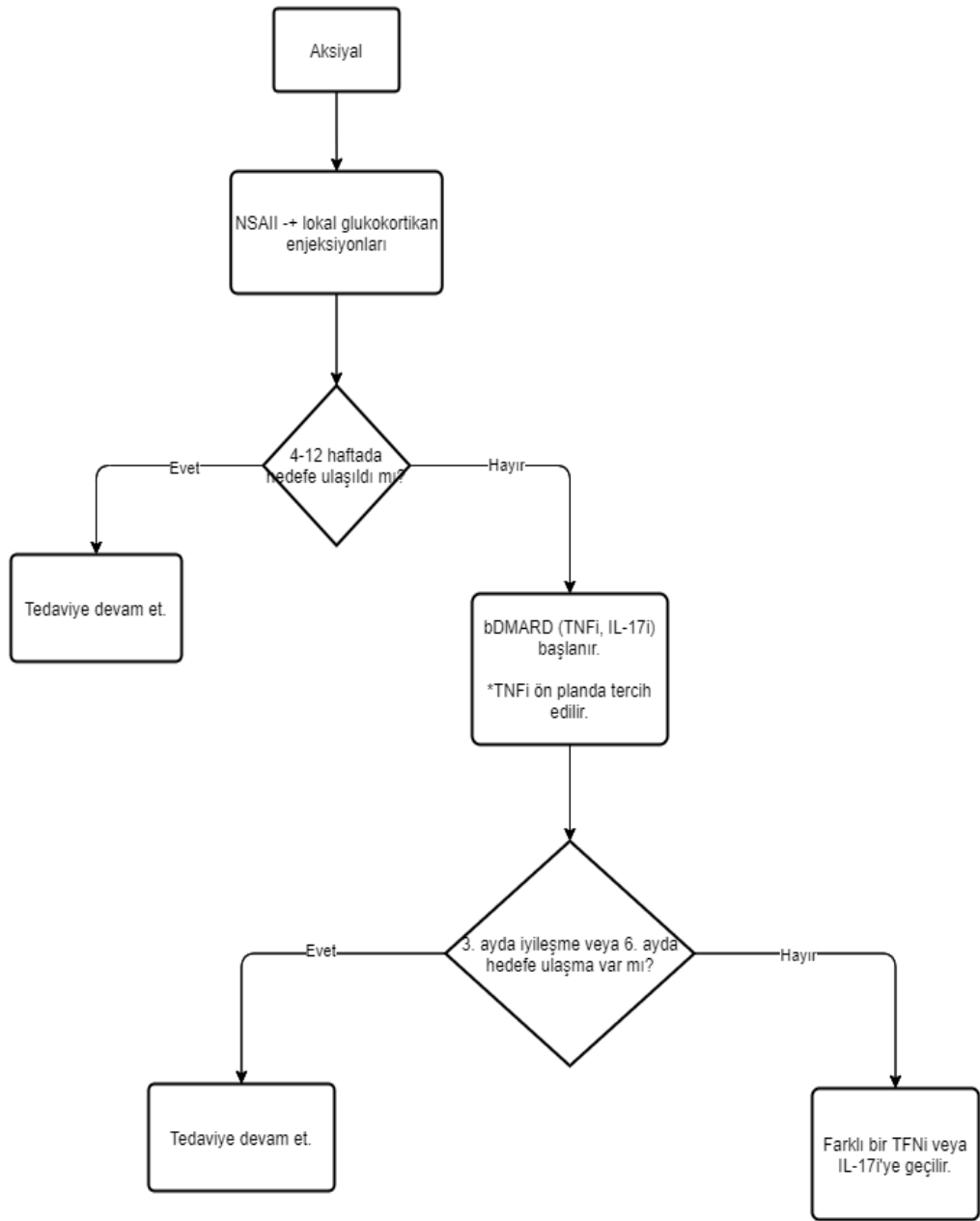
*2019 EULAR önerileri

Şekil 10. Periferik artrit tutulumunda tedavi önerileri⁷⁷



*2019 EULAR Önerileri

Şekil 11. Entezit tutulumunda tedavi önerileri⁷⁷



*2019 EULAR Önerileri

Şekil 12. Aksiyal tutulumda tedavi önerileri⁷⁷

2.1.11.Değerlendirme ve Takip

PsA; psöriazis ile ilişkili, heterojen, kronik, inflamatuvar bir spondiloartropatidir. Heterojen klinik spektrumu nedeniyle hastalık aktivasyonunun takibinde tek bir ölçek kullanılmaz. RA ve AS gibi hastalıkların takibinde kullanılan skorlama sistemleri hem periferik hem de aksiyal eklem tutulumunu yansıtmaması nedeniyle PsA hastalarında tek başına faydalı değildir. Bunun yanında periferik tutulum değerlendirilmesi için DAS28; aksiyal tutulum değerlendirilmesi için Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ), Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks (BASMI) gibi ölçeklerden faydalanabilir. Son zamanlarda PsA özgü geliştirilen ‘Psöriatik artrit hastalık aktivite skoru (DAPSA)’, “ Minimal hastalık aktivitesi (MDA)”, “ Kompozit psöriatik artrit hastalık aktive indeksi (CPDAİ)” gibi yeni ölçekler de kullanıma girmiştir⁹⁶.

Tablo 7. Psöriatik artrit aktivite ölçümünde kullanılan parametreler⁹⁷

Periferik tutulum	DAS28, DAPSA, PSARC, ACR20/50/70
Aksiyel tutulum	BASDAİ, BASFI, BASMI, ASDAS
Deri	BSA, PASİ
Entezit	MASES, SPARCC, LEİ
Daktilit	LDİ
Kompozit indeksler	MDA, CPDAİ, DAPSA,

BASDAİ: İlk olarak AS hastalarında hastanın kendi değerlendirmeleri ile hastalık aktivitesini ölçmek üzerine oluşturulmuştur. Aksiyel tutulumun görüldüğü diğer SpA gruplarında da kullanılabilir. Halsizlik, yorgunluk, aksiyel ve periferik eklem tutulumuna ait ağrı ve hassasiyet ile sabah tutukluğunu ölçmeyi hedef alan 6 sorudan oluşur. İlk dört soruda verilen puanlar ile son iki sorunun ortalaması hesaba katılarak yeni bir ortalama alınır. Skorlama sonucunda 0 en düşük, 10 en yüksek hastalık aktivitesini karşılamakla birlikte aktif hastalık sınırı 4 puan olarak belirlenmiştir.

Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 1/2 1 1 1/2 2 saat veya daha fazlası
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Şekil 13. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)⁹⁸

BASFİ: Hastanın fonksiyonel durumunu gösteren aktivitelerde ilgili 10 sorudan oluşur. Elde edilen cevapların ortalaması alınarak hesaplanır.

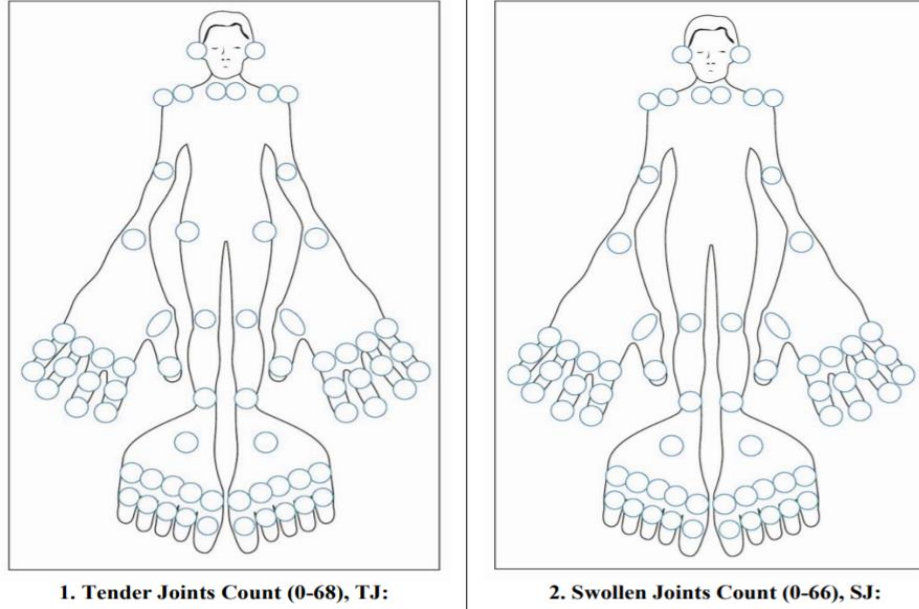
Sonucunda 0 puan fonksiyon kaybı olmadığını, 10 puan ise maksimal düzeyde fonksiyon kaybını gösterir. Basit, anlaşılabilir ve hızlı uygulanabilir olması nedeniyle BASDAİ gibi Spondiloartropati (SpA) grubu hastalıklarda kullanımı tercih edilebilir.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)	KOLAY	0	_____	10	MÜMKÜN DEĞİL

Şekil 14. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks(BASFI)⁹⁹

DAPSA: Fizik muayene ile 68 eklemden hassasiyet ve 66 eklemden şişlik değerlendirilerek not alınır. Hastanın VAS skoru ile global VAS skoru değerlendirilir. CRP değeri de eklenerek tüm skorlamaların toplamı alınarak hesaplanır. Ölçülen değere göre 0-4 puan remisyonda hastalık, 5-14 puan

düşük hastalık aktivitesi, 15-28 puan orta hastalık aktivitesi, 28 puan üzeri yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir.



Şekil 15. Psöriatik Artrit Hastalık Aktivite Skoru (DAPSA)' nda değerlendirilen eklemler

DAS28: DAPSA'dan farkı fizik muayenede 28 eklemde hassasiyet ve 28 eklemde şişlik değerlendirilmesidir. İlk olarak RA hasta grubu için tasarlanmıştır. Hesaplaması aşağıdaki formül kullanılarak yapılmıştır.

$$DAS\ 28 = (0,56 \times \sqrt{HES}) + (0,28 \times \sqrt{GES}) + (0,70 \log ESR) + (0,014 \times GSD)$$

Hesaplama sonucuna göre; 2.6 skor ve altında remisyon, 2.6-3.2 arası düşük klinik aktivite, 3.2- 5.1 arası orta klinik aktivite, 5.1 üzeri ise yüksek klinik aktivite varlığı olarak kabul edildi¹⁰⁰.

MDA: Remisyon hastaların büyük bir kısmında sağlanamadığı için tedavi hedefi olarak kullanılması için OMERACT tarafından tanımlanmıştır. MDA sağlanabilmesi için duyarlı eklem sayısı ve şiş eklem sayısının 1 veya daha az, cilt tutulumunu değerlendiren skorlamalardan PASI 1 puan ve altında veya BSA 3 veya altında, hasta ağrı VAS 15 mm veya daha düşük,

global VAS 20 mm veya daha düşük, sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorunun 0.5 veya altında olması hedeflerinden en az 5 tanesinin sağlanması gereklidir.

Tablo 8. PsA'da MDA kriterleri

• Duyarlı eklem sayısı ≤ 1
• Şiş eklem sayısı ≤ 1
• PASI ≤ 1 veya BSA ≤ 3
• Hasta ağrı VAS ≤ 15
• Hasta global değerlendirme-VAS ≤ 20
• HAQ ≤ 0.5
• Duyarlı entezit noktaları ≤ 1

Vücut yüzey alanı (Body Surface Area-BSA): Psöriatik lezyonların ciltte tutulum şiddetini ölçmeye yarayan ölçeklerden biridir. Hastanın avuç içinin kapladığı alanı vücut yüzey alanının % 1'i olarak kabul ederek lezyonların genişliği hesaplanır.

BASMI: Aksiyel iskeletin hareketliliğinin objektif olarak ölçümü için kullanılır. Lateral lomber fleksiyon, tragus duvar mesafesi, intermalleolar mesafe, servikal rotasyon ve modifiye Schoeber ile anterior lomber fleksiyonun ölçümüne dayanır. Ölçüm sağlık personeli tarafından yapılır ve hesaplanır.

Tablo 8. Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks (BASMI)

	0	1	2
Lateral Spinal Fleksiyon	>10	5-10	<5 cm
Tragus-duvar mesafesi	<15	15-30	>30 cm
Lomber Fleksiyon	>4	2-4	<2 cm
Servikal Rotasyon	>70	20-70	<20°
Maksimal İntermalleolar Mesafe	>100	70-100	<70 cm

HAQ: Günlük yaşamda sık kullanılan aktiviteleri içeren hastanın fonksiyon kısıtlılığı ve yapısal hasarın durumu hakkında bilgi verir. Hasta giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük aktivitelerle ilgili sorulara hiç zorlanmadan, biraz zor, çok zorlanarak veya yapamıyorum seçeneklerinden uygun olan yanıt işaretleyerek yanıt verirler. Bu yanıtlar sırayla 0, 1, 2 ve 3 puan olarak değerlendirilerek hesaplama yapılır. Toplam skor ne kadar yüksek ise hastanın sağlık durumu ve fonksiyon kabiliyeti o kadar düşüktür.

PSAQol: PsA hastalarında yaşam kalitesini değerlendirme amacıyla geliştirilen 20 soruluk bir testtir. Hastalar alsızlık, yorgunluk, günlük aktivitelerle katılım, duygudurum gibi konulardaki sorulara evet/hayır şeklinde yanıt verirler.

ASQol: AS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirme amacıyla geliştirilen 18 soruluk bir testtir. PSAQol ile benzer olarak hastalar; halsizlik, yorgunluk, günlük aktivitelerle katılım, duygudurum gibi konulardaki sorulara evet/hayır şeklinde yanıt verirler.

III. ANKİLOZAN SPONDİLİT

SpA grubunun en sık görülen alt tipi olan AS, özellikle aksiyel iskelet tutulumu ile giden kronik, ilerleyici bir inflamatuvar hastalıktır. Ortalama 20 yaş civarında ortaya çıkar ve erkeklerde daha sık görülmektedir. HLA-B27 ile birlikteliği diğer SpA gruplarına göre daha belirgindir (%70-90).

3.1. Klinik Bulgular

İstirahatle artıp, hareketle azalan inflamatuvar tip bel ağrısı, 30 dkdan fazla süren sabah tutukluğu, uykudan uyandıran ağrı, semptomların NSAİİ ile rahatlaması tipik özelliklerindendir. Ayrıca diğer SpA grubu hastalıklarla benzer olarak periferik eklem tutulumu, gezici kalça ağrısı daktilit, entezit, ile üveit, psöriazis, gastrointestinal sistem tutulumu gibi ekstraartiküler bulgular eşlik edebilir.

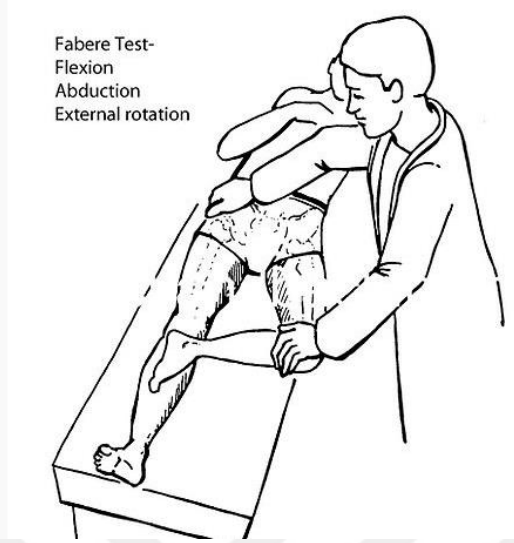
İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri¹⁰¹;

- 40 yaş altında başlangıç
- Sinsi seyir
- İstirahat ile semptomlarda kötüleşme
- Egzersiz ile semptomlarda düzelme
- Gece ağrının olması (ayağa kalkmakla düzelir)

Fizik muayenede yukarıda sayılan eklem ve eklem dışı tutulum bulgularının dışında hareket kısıtlılığını değerlendirmeye yönelik de testler de yapılır.

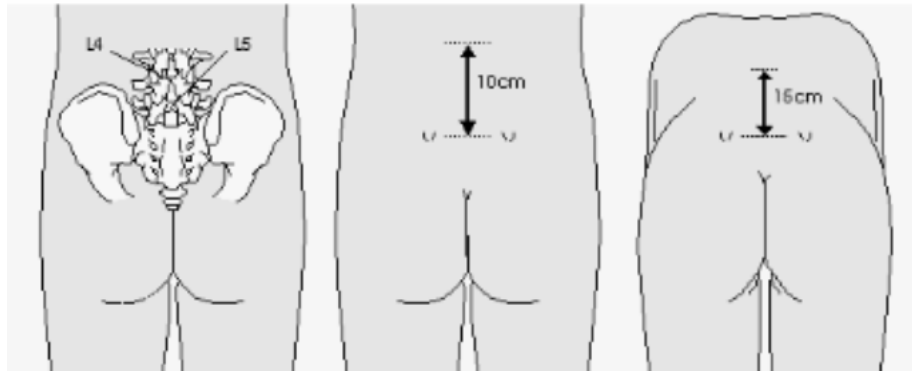
FABER testinde hastanın topuğu diğer diz üzerine alınıp, aynı taraf kalça eklemi fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir (Şekil 16). Bu

esnada dizden uygulanan basınç ile karşı taraf kalça ekleminde hassasiyet oluşması sakroiliitin göstergesidir.



Şekil 16. FABER Testi

Sık kullanılan bir diğer test ise Schoeber testi olup lomber vertebranın öne fleksiyonunu ve intervertebral eklem kısıtlanmasını gösterir. Dik bir konumda ayakta duran kişide posterior süperior iliak çıkıntıların ortasından bir çizgi çekilir. Bu çizginin 10 cm üstü işaretlenerek hastanın öne doğru eğilmesi istenir (Şekil 17). Bu fleksiyonla iki nokta arasındaki fark 5 cm'den az ise etkilenme olduğu düşünülür.



Şekil 17. Schoeber Testi

3.2. Laboratuvar Bulguları

AS hastalarında CRP, ESR gibi akut faz reaktanlarında artış, kronik hastalık anemisi, trombositoz görülebilir; ancak bu bulguların hiçbirisi hastalığa spesifik değildir. Genel olarak aktif hastalıkta inflamatuvar parametreler daha yüksek saptanmakla birlikte bu durum her zaman geçerli değildir. Yüksek oranda HLA-B27 birlikteliği mevcuttur. Ayrıca sinoviyal sıvı incelemeleri inflamatuvar artrit bulgularla uyumlu saptanır.

4.3. Radyolojik Bulgular

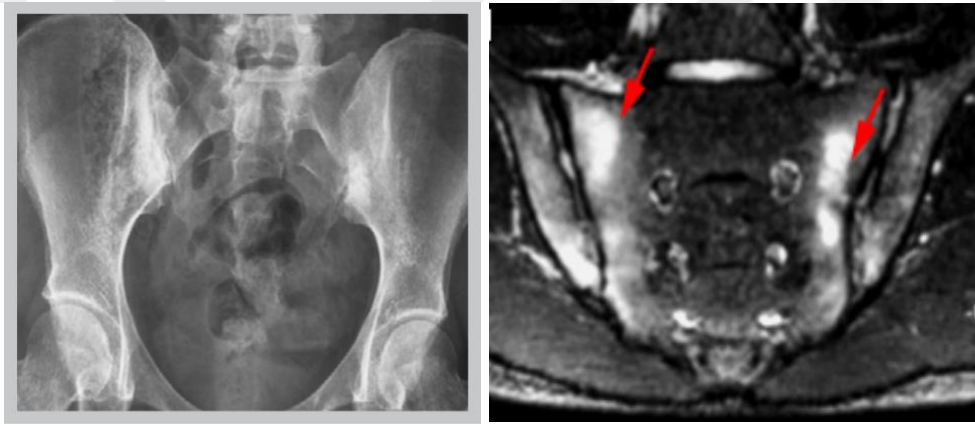
Sakroiliak eklemlerin anteroposterior pelvis grafisi ile değerlendirilmesi görüntüleme yöntemlerinin temelini oluşturur (Tablo 9). Eklem aralığında daralma/genişleme, erozyon, skleroz, vertebralarda kareleşme, marjinal osteofit gelişimi ve ankiloz bulguları gözlenebilir (Şekil 18). İlerleyen dönemlerde bu bulgular neticesinde “bambu kamışı” görüntüsü ortaya çıkar. Hastalığın erken dönemlerinde direkt grafide bu değişiklikler gözlenmeyen hastalarda MRG ile sakroiliit varlığı değerlendirilebilir.

MRG, non-radyografik aksiyel SpA'nın tanısında önemli bir yer tutar. Kontrastsız incelemede subkondral ve periartiküler bölgede kemik iliği ödemi veya yapısal değişiklikler SpA için anlamlıdır (Şekil 19).

Tablo 10. Sakroileit radyolojik bulguları

Grade	Radyolojik bulgular
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler

2	Minimal değişiklikler, eklem aralığında değişikliğe yol açmayan minimal erozyon ve skleroz
3	Bariz değişiklikler mevcut. Erozyon, skleroz, eklem aralığında daralma/genişleme, kısmi ankilozdan en az biriyle olan orta/ileri sakroiliit görünümü
4	Eklemde total ankiloz



Şekil 18. Sakroiliitin DG bulgusu¹⁰² **Şekil 19.** Sakroiliitin MRG bulgusu (kemik iliği ödemi)

Tanısında 1984 yılında geliştirilmiş Modifiye New York kriterleri kullanılır¹⁰³(Tablo 10).

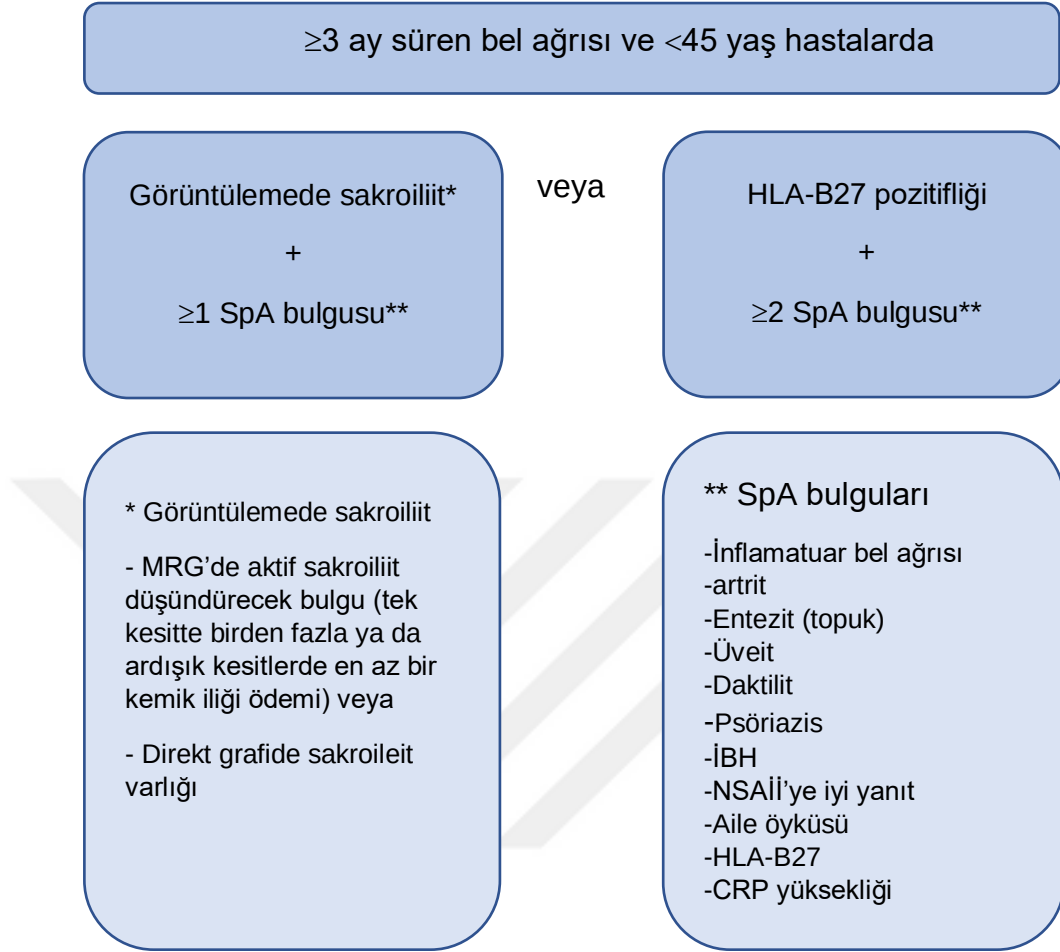
Tablo 11. Modifiye New York kriterleri

Klinik kriterler:	Tanı için;
1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenmeyle düzelmeyen ≥ 3 ay süren bel ağrısı	Radyolojik kriterlerden biri

2. Lomber omurganın frontal ve sagittal düzlemde hareket kısıtlılığı 3. Yaş ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunda azalma	ile klinik kriterlerden en az birinin varlığı gereklidir.
Radyolojik kriterler: 4. Bilateral evre 2 sakroiliit 5. Tek taraflı evre 3 veya 4 sakroiliit varlığı	

Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan hastada radyolojik kriterler gereği eklemlerde yapısal değişiklikler gelişmiş olmaktadır. İnflamasyonun başlangıç aşamasında grafi bulgularının normal izlenmesi tanıda gecikmeye yol açtığından yeni sınıflama kriterlerine ihtiyaç doğmuştur. Amor ve ark. 1990 yılında ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group; ESSG) grubu tarafından 1991 yılında yeni kriterler geliştirilmiştir. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) tarafından hazırlanan sınıflamada ise hastalar aksiyel ve periferik SpA olarak ayrılmıştır¹⁰⁴. Aksiyel semptomları ön planda olan hastalar için radyolojik veya klinik bulgularına göre iki ayrı kriter grubu mevcuttur. Periferik eklem bulguları ön planda olan hastalarda ise entezit, daktilit, periferik artrit gibi bulgular aranmaktadır.

Tablo 12. ASAS sınıflama kriterleri



Hastalarda erken tanı, eklem deformitelerinin engellenmesinin yanında komorbidite gelişim riskinin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından da önem taşımaktadır.

PsA ve diğer romatolojik hastalıklarla olduğu gibi AS hastaları da KVH, serbrovasküler olay ve tromboz gelişimi için önemli bir risk altındadır. Yapılan bir meta-analizde miyokardiyal infarkt riskinde %60, serebrovasküler olay riskinde %50 artış olarak saptanmıştır¹⁰⁵. İnflamasyon ve skleroza bağlı kalbin çeşitli bölümlerinde etkilenme neticesinde aort yetmezliği, ileti defektleri ve akut koroner sendrom riskinde artış görülmektedir. Kardiyak

hastalık yönünden asemptomatik olsalar dahi aort elastisitesinde azalmanın varlığı bize erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir.

3.4 Tedavi

Tedavi non-farmakolojik ve farmakolojik olarak iki başlık altında incelenebilir. AS' de önerilen non-farmakolojik yaklaşımlar;

- Hastanın eğitimi
- Sigaranın bırakılması
- Egzersiz ve fizik tedavi
- Depresyon takibi ve psikososyal destek olarak sayılabilir.

Farmakolojik tedavide ise başlangıç tedavisi olarak NSAİİ önerilir. Diğer romatolojik hastalıklardan farklı olarak NSAİİ sadece semptom kontrolünde değil aynı zamanda hastalığın radyolojik progresyonunu azaltmada da etkili olduğu gösterilmiştir¹⁰⁶. AS kontrolünde NSAİİ'lerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir¹⁰⁷. SSZ ise, aksiyel SpA'da aksiyel semptomlar üzerine etkisi olmayıp, eşlik eden periferik eklem tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır.

Maksimum tolere edilebilen dozlarda 3 aydan daha uzun süreyle herhangi iki NSAİİ'ye yanıtızlık durumunda NSAİİ direncinden bahsedilir. Direnç veya bu tedavilerin tolere edilemediği durumlarda aktif hastalık (BASDAİ ≥ 4) ise TNF alfa inhibitörü ilaçlardan birine geçilir. TNF inhibitörlerinin kullanılamaması durumunda IL-17A inhibitörlerinden sekukinumab tedavisi tercih edilebilir.

IV. ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ

Damar yapısı, 3 bileşenden oluşmaktadır. Bunlar en dıştaki yapı olan tunika adventisya, müsküler yapı içeren tunika media ve en içte, skuamöz hücrelerin oluşturduğu tunika intima'dır. Tunika intima'da en içteki yassı hücrelerin oluşturduğu tabaka ise endotel olarak adlandırılmaktadır. Endotel tabakası; vasküler tonusun düzenlenmesi, kan bileşenlerinin adezyon ve agregasyonu, koagülasyon ve fibrinoliz kaskadlarının dengesi, antiinflamatuar ve proinflamatuar moleküllerin arasındaki dengenin sağlanması, doğal ve kazanılmış bağışıklığın düzenlenmesi ve vücutta sıvı dengesinin sağlanması gibi kritik görevler üstlenmektedir.

Vazomotor tonus düzenlenmesinde Nitrik oksit (NO) ve vazomotor prostglandinler rol oynar. Bu moleküllerden NO, müsküler tabakada Guanilat siklaza bağlanarak GTP-cGMP dönüşümünü sağlar. Sitozolda cGMP artışı düz kas hücresinden Ca dışarı çıkmasını neden olarak vazodilatasyon sağlar. Endotel fonksiyonlarını sağlamada NO'nun bir diğer önemli rolü otokrin ve parakrin etkilerle trombosit adezyonunu ve agregasyonunu önleyerek trombüs oluşumunu önlemektir¹⁰⁸. NO'nun, ateroskleroz oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülen okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerini azaltarak endotel koruyucu etkisi olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulan bir diğer özelliğidir¹⁰⁹.

Endotelde vazomotor tonusun düzenlenmesinde bir diğer önemli mekanizma ise son yıllarda saptanmış olan endotelden köken alan hiperpolarizasyon faktörleri (EDHF) aracılığıyla olmaktadır¹¹⁰. Özellikle NO ile benzer etkiye sahip olan EDHF, vazomotor tonusu düzenlemede iyon kanalları aracılığıyla etki gösterir¹¹⁰. Yapılan çalışmalarda NO özellikle büyük arterleri etkilerken EDHF etkisinin özellikle küçük arterlere ve arteriyollere karşı daha belirgin olduğu gösterilmiştir¹¹¹.

Hiperlipidemi, DM, sistemik enflamasyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri çeşitli mekanizmalarla oksidatif strese neden olarak endotel

disfonksiyonuna yol açmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri, hem endotelde anti-inflamatuar yanıtı etkilediği için yapısal hasar oluşturarak hem de kemik iliğinden köken alan endotel rejenerasyonunu sağlayan faktörleri azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır^{110, 112}.

Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin bozulması da endotel disfonksiyonuna yol açan önemli sebeplerden biri olarak sayılabilir. Bozulmuş vazodilatasyon cevabı durumunda trombosit aktivasyonu, lökosit adezyonu, pro-trombotik faktörlerin salınımı, endotel enflamasyonu ve son aşamada ateroskleroza neden olmaktadır. Bu etkiler bozulmuş endotel vazomotor cevabı sonrasında ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve proinflamatuar moleküllerin artması sonrasında görüldüğü bilinmektedir¹¹³.

Endotel tabakasının hasarlanması sonrasında damar geçirgenliğinde artış görülür. Damar geçirgenliğinde artış ile birlikte monositlerin ve T-lenfositlerin subendotelyal dokuya geçişi ve dokuda makrofaja dönüşümü LDL'nin hücre içine alınmasına sebep olur. Bu olaylar sonucunda köpük hücreleri ve yağlı çizgilenmeleri meydana gelmektedir¹¹⁴.

Dolaşan monositlerin hasarlanmış endotelde köpük hücreleri oluşturması aterosklerozun erken ve spesifik bulgusudur. Köpük hücrelerine mononükleer hücre göçü, düz kas proliferasyonu ve fibröz doku oluşumu sonrası ateroskleroz plağında büyüme görülür. Fibröz dokuda zamanla gelişen nekroz sonucu dolaşıma geçen plaklar tromboza sebep olur. Bizim çalışmamızın da konusunu oluşturan romatolojik hastalıklarda ateroskleroza yatkınlık olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Endotelde hasar oluşturan bir diğer faktör ise oksidatif stress olarak bildirilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin artışı ya da antioksidan mekanizmaların yetersizliği sonucu oluşan endotelyal hasarın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamasına karşın hücre bileşenlerinin yapısını değiştirerek etki gösterdiği düşünülmektedir.

Literatür verileri incelendiğinde SpA'larda endotelial disfonksiyon patogenezi ile çalışmalar sınırlı sayıda izlenmiş olup; immün patogenezin RA ile benzer mekanizmalara işaret ettiğı gözlenmiştir^{115,116,117}.

Sistemik enflamasyonun devam etmesi ve uzun süren CRP yüksekliğı ateroskleroza artıran faktörler olarak sayılabilmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin artışında özellikle AS tanılı olgularda, proaterojenik asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve anti-hspnin yüksek olması sorumlu tutulmaktadır^{116,118}.

Poliartritli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada CRP ve ESR yüksekliklerinin endotelial disfonksiyon varlığı ile ilişkili olduğı gösterilmiştir¹¹⁹.

Yapılan bir diğerk çalışmada ise AS hastalarında artmış ESR düzeylerinin subklinik ateroskleroz açısından en iyi belirteç olduğı gösterilmiştir¹²⁰. İnflamatuar poliartritli hastaların değerlendirildiğı çalışmada KVH riski ile bazal CRP düzeylerinin anlamlı birliktelik olduğı gösterilmiştir¹²¹

V. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2021 ile Temmuz 2021 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük ve CASPAR skorlamasına göre PsA tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza kontrol grubu olarak; yaş ve cinsiyet uyumlu Modifiye New York sınıflandırma kriterlerini karşılayan 40 AS hastası ile herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran bilinen klinik ve laboratuvar olarak romatolojik hastalığı olmayan 40 sağlıklı olgu dahil edildi. PsA ve AS; SpA hastalık grubu içerisinde yer alması nedeniyle AS hasta grubu kontrol gruplarından biri olarak seçildi. Bilinen DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay öyküsü, böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, sigara ve alkol kullanımı, ek romatolojik hastalığı olanlar ile herhangi bir endikasyon nedeniyle antiagregan, antikoagulan, antiplatelet ilaç kullanımı olan hastalar, çalışmaya katıldıkları esnada kortikosteroid kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmadan önce Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve izin alındı (Etik kurul karar no: 20.478.485).

Her hasta için yaş, eğitim durumu, meslek, medeni durum, VKİ, sigara gibi demografik özellikler, hastalığa özgü değişkenler (hastalık süresi, psöriazis-entezit-daktilit gibi klinik tutulumlar, inflame ve şiş eklem sayısı, aldığı tedaviler, eşlik eden komorbiditeler gibi...) ve aldığı tedaviler sorgulandı. Hastaların fizik muayeneleri yapıldıktan sonra rutin olarak belli kontrol aralıklarıyla bakılan açlık plazma glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram, lipid parametreleri ile Westergren yöntemi (mm/saat) yöntemi ile ölçülen ESR ve nefelometrik (mg/dl) yöntemle ölçülen CRP değerleri hastanın poliklinik dosyasına kaydedildi. Hastaların başvuru esnasındaki hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum değerlendirmesi için sırasıyla BASDAI, BASFI, DAPSA ve MDA skorlamaları yapıldı. Cilt

tutulumu vücut yüzey alanı (BSA) ölçümü ile değerlendirilirken metrolojik ölçümlerin değerlendirilmesinde BASMI kullanıldı. Yaşam kalitesini değerlendirmek için HAQ, PsAQol ve ASQol kullanıldı.

5.1. IL-12 ve IL-23 ÖLÇÜMÜ

Hastalardan venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80⁰ C'de analiz edilinceye kadar saklandı. Serum örneklerinde IL-12 ve IL-23 konsantrasyonları Enzim Linked Immunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edildi. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapıldı, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirildi.

Serum IL-12 düzeyleri Human IL-12 (Interleukin 12) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 9.38 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %4.11- % 6.67 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %4.61-%6.45 aralığında hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 334.32-557.20 pg/mL, negatif kontrol aralığı <14.53 pg/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptandı.

Serum IL-23 düzeyleri Human IL-23 (Interleukin 23) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 23.44 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 39.06-2500 pg/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri % 3.31 - % 5.27 aralığında, inter-assay precision CV değerleri % 4.76 - % 6.55 aralığında hesaplandı. Pozitif kontrol aralığı 793.95-1323.25 pg/mL, negatif kontrol aralığı <36.33 pg/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptandı.

5.2. ENDOTEL FONKSİYONU DEĞERLENDİRİLMESİ

Endotel fonksiyonlarını değerlendirmede invaziv olmaması nedeniyle akıma bağlı dilatasyon (FMD) sık kullanılan yöntemlerden biridir. İlk defa 1992 yılında David S. Celermajer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla literatüre kazandırılan yöntemde brakial arter çapının 2 boyutta ultrasonografik olarak ölçüm esasına dayanmaktadır¹²².

Akıma bağlı dilatasyonu değerlendirmede; sessiz, sıcaklık kontrolü sağlanmış odada hastalar ve sağlıklı kontrol grubu yaklaşık 10 dakikalık dinlenme sonrası değerlendirmeye alındı. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun işlemiden en az 24 saat öncesine kadar ölçümleri etkileyebilecek gıdalardan uzak durulmasına özen gösterildi. Tüm grupların işlemleri aynı ölçüm ekibi tarafından Canon Aplio A ultrason cihazı ve 7.5 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında ölçümler öncelikle istirahat sonrası bazal brakial arter çapı ölçülerek değerlendirildi. Ölçümler yapılırken brakial arterde anterior-posterior segmentlerin iyi değerlendirilebildiği bölge seçilerek eş zamanlı sistol-diyastol siklusu gözetildi ve ölçümler end-diyastolde gerçekleştirildi. Ölçüm yapılan bölge işaretlendikten sonra ölçümler sırasıyla kompresyona bağlı reaktif hiperemi ve sublingual nitrat uygulaması sonrası tekrarlandı.

İlk ölçüm yapıldıktan sonra endotel bağımlı vazodilatasyonu değerlendirmek amacıyla ön kola bağlanan tansiyon manşonu sistolik basıncın 50 mmHg üstüne ya da 200 mmHg kadar şişirilerek yaklaşık 5 dk süreyle distal bölgede iyatrojenik iskemi oluşturuldu. Manşon indirilmesinden 45-60 sn sonra reaktif hiperemi gözlemlendi ve seri ölçümlerin ortalaması alınarak ikinci ölçüm kaydedildi.

İkinci ölçüm yapılmasından sonra yaklaşık 10 dk dinlenme zamanı verildi. Daha sonra tüm gruplara sublingual 0.4 mg gliserol trinitrat uygulandı ve 4. dakikada üçüncü ölçüm gerçekleştirildi.

Ölçümler yapıldıktan sonra kompresyona bağlı reaktif hiperemi sırasında ölçülen arter çapı ile bazal arter çapı arasındaki farkın bazal arter çapına oranlanmasıyla elde edilen yüzdesel değer endotel bağımlı vazodilatasyon olarak tanımlandı. Nitrat derivesi sonrası ölçülen arter çapının bazal ölçümle olan farkının bazal arter çapına olan oranının yüzdesel değeri ise endotel bağımsız vazodilatasyon olarak tanımlandı.



VI. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında hangi analizlerin kullanılması gerektiğine karar vermek için normale uygunluk testleri yapılmıştır. İki gruplu değişkenlerle yapılan analizlerde t testi, üç gruplu değişkenlerde ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İnterlökin ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisinin analizi için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Katılımcıların tanıları ile anti-TNF alma ilişkisi ise ki-kare ile analiz edilmiştir.

$p < 0.05$ bütün analizlerde anlamlı kabul edilmiştir.

VII. BULGULAR

Tablo 13. Katılımcıların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre dağılımı

		PSA		AS		Sağlıklı	
		N	%	N	%	N	%
Cinsiyet	Kadın	29	59,2	18	39,1	22	53,7
	Erkek	20	40,8	28	60,9	19	46,3
Yaş	<30	7	14,3	5	10,9	11	26,9
	30-39	11	22,4	19	41,3	18	43,9
	40-49	14	28,6	18	39,1	6	14,6
	≥50	17	34,7	4	8,7	6	14,6
Toplam		49	100,0	46	100,0	41	100,0

Çalışmamıza 49 PsA, 46 AS ve 41 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. PsA grubunda kadın ve erkek cinsiyet oranları % 59.2 ve % 40.8 olarak literatürle uyumludur. AS grubunda ise yine literatürle uyumlu olarak kadın ve erkek cinsiyet oranları sırayla % 39.1 ve %60.9 olup erkek hasta oranı daha yüksektir. Hastaların yaş ortalamaları PsA'da 41.79 ± 11.15 , AS'de 39.56 ± 8.55 olup PsA için ortalama başlangıç yaşı 30-50 kabul edilmekte, AS için 20-40 yaşları arasında sıklıkla görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet dağılımı açısından PsA ve AS ile benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 14. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

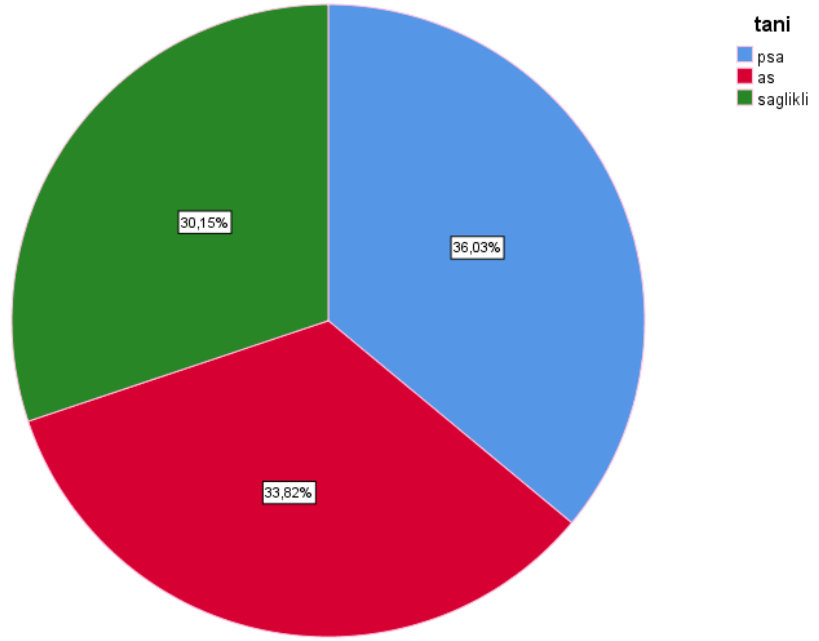
		N	%
Eğitim durumu	İlkokul	28	20,6
	Ortaokul	18	13,2
	Lise	33	24,3
	Üniversite	57	41,9
VKİ	Normal	47	34,6
	Fazla kilolu	57	41,9
	Obez	32	23,5
Toplam		136	100,0

Tüm katılımcıların eğitim durumuna bakıldığında %20.6 oranda ilkokul mezunu, %13.2 ortaokul, %24.3 lise ve %41.9 oranda üniversite mezunu olduğunu görülmektedir. VKİ değerlerinde %34.6'sı normal kiloda, %41.9' u fazla kilolu ve %23.5' i obezite sınırları içindedir.

Tablo 15. PSA ve AS hastalarının ekstrapinal bulgularına göre dağılımı

PSA+AS		N	%
Ekstrapinal bulgu	Yok	47	51,6
	Üveit	9	9,9
	Gastrointestinal	1	1,1
	Psoriasis	33	36,3
	Diğer	1	1,1
Toplam		91	100,0

PSA ve AS grubunda % 36.2 oranda psoriasis, % 9.9 oranda üveit ve % 1.1 oranında gastrointestinal sistem tutulumu eşlik etmektedir. Katılımcıların %51.6' sında ekstrapinal bulgu mevcut değildir.



Şekil 20. Katılımcıların tanılarına göre dağılımı

Tablo 16. Katılımcıların aldıkları ilaçlara göre dağılımı

İLAÇ	N	%
Tedavi almayan	17	17,9
NSAİİ alan	21	22,1
csDMARD alan	24	25,3
bDMARD alan	33	34,7
Toplam	95	100,0

PsA ve AS grubunda toplam %17.9 hasta tedavi almamakta, %22.1'i NSAİİ, %25.3'ü csDMARD grubundan, %34.7'si ise bDMARD grubundan bir ilaç kullanmaktadır.

Tablo 17. Katılımcıların tanıları ile anti-TNF alma ilişkisi

		Tanı		p
		PSA	AS	
Anti-TNF almayan	N	24	15	0,105
	%	49	32,6	
Anti-TNF alan	N	25	31	
	%	51	67,4	

Aldıkları tedaviye göre PSA ve AS tanılı hastalar gruplandırıldığında anti-TNF ilaç alıp almama arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 18. Katılımcıların tanılarına göre bazal çap, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon ortalamaları

	Bazal çap		Vazokonstriksiyon		Vazodilatasyon	
	min.-max	ort± SS	min.-max	ort± SS	min.-max	ort± SS
PSA	2,40-4,60	3,48±0,53	2,80-4,90	3,76±0,52	2,90-5,50	4,13±0,62
AS	2,30-5,20	3,48±0,60	2,60-5,50	3,82±0,64	2,90-5,80	4,26±0,68
Sağlıklı	2,30-4,20	3,23±0,46	2,60-4,70	3,62±0,53	2,90-5,10	3,93±0,58

PSA'da endotel disfonksiyonunun belirlenmesi için bakılan parametrelerden bazal çap 3.48±0.53, vazokonstriksiyona yanıt 3.76±0.52, vazodilatasyona yanıt 4.13±0.62 olarak saptanmıştır. AS grubunda bazal çap 3.48±0.60, vazokonstriksiyona yanıt 3.82±0.64, vazodilatasyona yanıt 4.26±0.68 olarak saptanmıştır. Sağlıklı grupta ise bazal çap 3.23±0.46, vazokonstriksiyona yanıt 3.62±0.53, vazodilatasyona yanıt 3.93±0.58 olarak saptanmıştır.

Tablo 19. Hastaların aktivite skorlamalarına göre dağılımı

		N	%
BASDAİ	Aktif değil	24	25,3
	Aktif	71	74,7
DAPSA	Düşük	21	22,1
	Orta/yüksek	74	77,9
DAS 28	Düşük	32	33,7
	Orta/yüksek	63	66,3

Tüm gruplarda hastaların BASDAİ skorlarına göre %74.7'si, DAPSA skoruna göre %77.9'u, DAS28 skoruna göre ise %66.3'ünde aktif hastalığı mevcut kabul edilmektedir.

Tablo 20. Katılımcıların tanılarına göre laboratuvar değerlerinin ortalaması

Laboratuvar		Ort± SS	p
AKŞ	PSA	108,28±40,69	0,003
	AS	100,76±14,42	
	Sağlıklı	91,34±6,45	
Kreatinin	PSA	0,59±0,13	0,051
	AS	0,64±0,20	
	Sağlıklı	0,67±0,14	
AST	PSA	22,18±12,14	0,540
	AS	22,34±15,16	
	Sağlıklı	19,51±5,81	
ALT	PSA	27,42±27,13	0,680
	AS	22,54±16,24	
	Sağlıklı	19,43±9,24	
CRP	PSA	10,61±16,12	<0,001
	AS	18,27±66,51	
	Sağlıklı	2,75±1,85	
ESR	PSA	21,93±15,98	<0,001
	AS	22,15±21,99	
	Sağlıklı	9,39±6,02	
LDL	PSA	124,20±33,03	0,352
	AS	120,78±35,53	
	Sağlıklı	127,29±26,38	
TG	PSA	151,65±99,59	0,003
	AS	116,71±50,55	
	Sağlıklı	96,78±44,97	
HDL	PSA	52,51±13,67	0,030
	AS	51,13±9,36	
	Sağlıklı	58,09±12,87	
	AS	14,30±5,70	
	Sağlıklı	19,95±5,55	

Katılımcıların tanılarına göre laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak farkı görmeyi amaçlayan Kruskal Wallis testine göre; açlık kan şekeri, CRP, ESR, trigliserid, HDL ile tanı grupları arasında anlamlı bir fark vardır. Buna göre PSA hastalarında açlık kan şekeri, trigliserid ortalaması en

yüksekken, AS hastalarında CRP ve ESR daha yüksektir. Sağlıklı katılımcıların HDL düzeyi PSA ve AS hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Kreatinin, AST, ALT, LDL ortalamalarının ise tanı gruplarında anlamlı bir değişim göstermedikleri saptanmıştır.

Tablo 21. Katılımcıların tanılarına göre interlökin değerlerinin ortalaması

		Ort± SS	p
IL-12	PSA	8,22±13,71	0,027
	AS	19,90±26,21	
	Sağlıklı	8,20±10,29	
IL-23	PSA	267,50±457,08	<0,001
	AS	233,68±409,88	
	Sağlıklı	60,49±74,66	

Araştırmaya dahil edilen grubun tanıları ile IL-12 ve IL-23 ortalamaları arasında anlamlı bir fark vardır. Bu fark grup içinde ikili karşılaştırmalarda her birinin diğeri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. AS hastalarında IL-12 ortalaması en yüksekken, PSA hastalarında ise IL-23 ortalaması en yüksektir.

Tablo 22. Katılımcıların tanılarına göre interlökin değerlerinin ortalaması

		Ort± SS	p
IL 12	PSA	0,007	0,027
	AS		
	PSA	0,995	
	Sağlıklı		
	AS	0,009	
	Sağlıklı		
IL 23	PSA	0,706	<0,001
	AS		
	PSA	0,006	
	Sağlıklı		
	AS	0,010	
	Sağlıklı		

Tablo 22. Katılımcıların tanılarına göre endotel disfonksiyonu değerlerinin ortalaması

		Ort± SS	p
Endotel bağımlı	PSA	8,67±7,23	0,006
	AS	9,98±5,64	
	Sağlıklı	11,88±6,39	
Endotel bağımsız	PSA	19,39±8,98	0,297
	AS	23,11±10,98	
	Sağlıklı	21,64±7,03	
Bazal çap	PSA	3,48±0,53	0,069
	AS	3,48±0,60	
	Sağlıklı	3,23±0,46	

Tablo 8'e göre tanı gruplarına göre endotel bağımlılığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu fark PSA ile sağlıklı katılımcılar arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Tablo 23. Tüm katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisi

		IL 23	IL 12
Endotel bağımlı	Korelasyon katsayısı	-0,057	-0,055
	p	0,514	0,527
Endotel bağımsız	Korelasyon katsayısı	-0,004	0,075
	p	0,965	0,384
Bazal çap	Korelasyon katsayısı	-0,064	-0,068
	p	0,459	0,431

Tüm katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisine bakıldığında, endotel disfonksiyonu ile interlökin arasında ilişki bulunamamıştır.

Tablo 24. PSA tanılı katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisi

		IL 12	IL 23
Endotel bağımlı	Korelasyon katsayısı	0,060	0,077
	p	0,683	0,598
Endotel bağımsız	Korelasyon katsayısı	0,044	0,087
	p	0,766	0,553
Bazal çap	Korelasyon katsayısı	-0,120	-0,210
	p	0,413	0,147

Tablo 10'a gösterildiği gibi PSA tanılı katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin arasında ilişki bulunamamıştır.

Tablo 25. AS tanılı katılımcılarda endotel disfonksiyonu ile interlökin ilişkisi

		IL 12	IL 23
Endotel bağımlı	Korelasyon katsayısı	-0,379	-0,133
	p	0,009	0,379
Endotel bağımsız	Korelasyon katsayısı	-0,183	-0,086
	p	0,224	0,570
Bazal çap	Korelasyon katsayısı	-0,050	-0,069
	p	0,743	0,647

AS tanılı hastalarda endotel bağımlılığı ile IL-12 arasında orta düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır. IL-23 ve diğer sitokinlerle ise anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Tablo 26. PSA tanılı katılımcılarda hastalık aktivitesi ile interlökin ilişkisi

PSA		IL 12		IL 23	
		Ort± SS	p	Ort± SS	p
BASDAİ	Aktif değil	9,78±22,41	0,692	493,67±817,93	0,079
	Aktif	7,82±10,85		209,51±297,55	
DAPSA	Düşük	7,22±11,72	0,824	459,03±898,91	0,198
	Orta/yüksek	8,41±14,19		230,12±317,06	
DAS 28	Düşük	11,86±20,61	0,269	422,04±734,88	0,157
	Orta/yüksek	6,91±10,27		211,69±298,81	

PSA tanılı hastalarda BASDAİ, DAPSA, DAS 28 grupları ile IL-12 ve IL-23 ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 27. AS tanılı katılımcılarda hastalık aktivitesi ile interlökin ilişkisi

PSA		IL-12		IL-23	
		Ort± SS	p	Ort± SS	p
BASDAİ	Aktif değil	19,06±20,11	0,888	115,37±84,58	0,199
	Aktif	20,26±28,76		285,43±481,45	
DAPSA	Düşük	14,26±11,95	0,366	100,38±83,78	0,169
	Orta/yüksek	22,12±29,91		286,19±472,82	
DAS 28	Düşük	17,84±24,98	0,660	129,27±132,81	0,149
	Orta/yüksek	21,35±27,42		307,15±514,78	

AS tanılı hastalarda BASDAİ, DAPSA, DAS 28 grupları ile IL-12 ve IL-23 ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 28. PSA tanılı katılımcılarda hastalık ölçüm indeksleri ile interlökin ilişkisi

		IL-12	IL-23
BASFI	Korelasyon katsayısı	-0,002	0,167
	p	0,989	0,251
MDA	Korelasyon katsayısı	-0,112	-0,104
	p	0,445	0,477
PsAQoL	Korelasyon katsayısı	-0,122	0,209
	p	0,403	0,150
HAQ	Korelasyon katsayısı	0,054	0,159
	p	0,715	0,274
HAD-D	Korelasyon katsayısı	-0,200	-0,283
	p	0,169	0,049
HAD-A	Korelasyon katsayısı	-0,236	0,055
	p	0,103	0,708
VAS	Korelasyon katsayısı	0,026	0,170
	p	0,861	0,244
BASMI	Korelasyon katsayısı	0,160	0,325
	p	0,273	0,023

PSA tanılı hastalarda HAD-depresyon ölçeği ve BASMİ ile IL-23 arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Diğer ölçeklerle IL-12 ve IL-23 arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 29. AS tanılı katılımcılarda hastalık ölçüm indeksleri ile interlökin ilişkisi

		IL-12	IL-23
BASFİ	Korelasyon katsayısı	-0,213	0,163
	p	0,156	0,280
HAQ	Korelasyon katsayısı	-0,318	0,047
	p	0,031	0,755
HAD-D	Korelasyon katsayısı	-0,203	-0,019
	p	0,176	0,899
HAD-A	Korelasyon katsayısı	-0,050	0,010
	p	0,744	0,948
ASQOL	Korelasyon katsayısı	-0,279	0,148
	p	0,060	0,325
VAS	Korelasyon katsayısı	-0,069	0,366
	p	0,650	0,012
BASMİ	Korelasyon katsayısı	-0,076	0,339
	p	0,615	0,021

AS tanılı hastalarda VAS ve BASMİ ile IL-23 arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. IL-12 ile de HAQ arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Diğer ölçeklerle IL-12 ve IL-23 arasında bir ilişki saptanmamıştır.

VIII. TARTIŞMA

Çalışmamızda PsA hastalarında IL-12 ve IL-23 düzeylerinin, AS tanılı hastalar ve sağlıklılarla karşılaştırılması, PsA ve AS hastalarında interlökin düzeyleri ile endotel disfonksiyonu ilişkisinin araştırılması ve bu düzeylerin grupların klinik, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 49 PsA, 46 AS ve 41 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. PsA grubunda kadın ve erkek cinsiyet oranları % 59.2 ve % 40.8 olarak literatürle uyumludur. AS grubunda ise yine literatürle uyumlu olarak kadın ve erkek cinsiyet oranları sırayla % 39.1 ve %60.9 olup erkek hasta oranı daha yüksektir. Hastaların yaş ortalamaları PsA'da 41.79 ± 11.15 , AS'de 39.56 ± 8.55 olup PsA için ortalama başlangıç yaşı 30-50 kabul edilmekte, AS için 20-40 yaşları arasında sıklıkla görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet dağılımı açısından PsA ve AS ile benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

PsA ve AS grubunda % 36.2 oranda psöriazis, % 9.9 oranda üveit ve % 1.1 oranında gastrointestinal sistem tutulumu eşlik etmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm gruplar arasında IL-12 ve IL-23 yönünden anlamlı bir fark vardır. Bu fark grup içinde ikili karşılaştırmalarda her birinin diğeri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PsA hastalarında IL-23 düzeylerinde; AS hasta grubunda ise hem IL-12 hem de IL-23 düzeyinde anlamlı yükseklik vardır. Literatür incelendiğinde PsA, AS ve tüm SpA olgularda sitokin düzeylerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Pirowska M ve arkadaşları, metabolik sendromu mevcut olan psöriazis ve PsA tanılı hastalarda patogeneizde önemli rol oynayan pro-inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerini inceleyen çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer olarak IL-23 düzeylerini normal popülasyona göre

yüksek bulunurken; IL-12 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır¹²³. İvanova M ve arkadaşlarının AS hastalarını içeren çalışmalarında ise yine çalışmamızla benzer olarak hem IL-23 hem de IL-12p40'ın serum düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir¹²⁴. Przepiera-Będzak H ve arkadaşları AS ve PsA gruplarını içeren çalışmalarında serum sitokin düzeylerini ve bunların hastalık aktivitesi ile ilişkilerini incelemişlerdi. Bu çalışmada hem AS hem de PsA grubunda bizim çalışmamızla benzer olarak IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır¹²⁵. PsA için bu durum hem literatür verileriyle hem de gerçek yaşam verileriyle uyumlu olmakla birlikte AS'de IL-23 sitokinin önemi henüz net değildir. Yakın zamanda IL-23 yolağının öneminin anlaşılması ile aksiyel SpA hasta grubunda bir IL-23 inhibitörü olan risenkizumabın faz 2 çalışması yapılmış ancak herhangi bir fayda sağlamadığı görülmüştür¹²⁶. Bunun ardından IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 subünitlerini hedefleyen bir ilaç olan ustekinumab ile yapılan çalışmada da PsA hastalarında faydası gösterilmiş; ancak AS için yine etkisiz olduğu görülmüştür^{127,128}. AS patogeneğinde IL-23'ün immünolojik kaskattaki rolünün gösterilmiş ve plazma düzeylerinde yüksekliğin saptanmış olmasına rağmen bu sitokini hedefleyen tedavilerdeki başarısızlık hastalıkların altında yatan kompleks patogeneze işaret etmektedir. Yapılan fare deneylerinde HLA-B27 pozitif AS kliniğinde IL-23 hedefli tedavilerin profilaktik amaçlı kullanımında kısmi etkili; ancak hastalık geliştikten sonra etkisiz olduğunu gösterilmiştir¹²⁹. Bu durum IL-23'ün aksiyel SpA'nın başlatılmasında etkili ancak inflamasyonun devamında rolünün azaldığını düşündürmektedir. Diğer bir görüş ise IL-23 etkisiyle üretilen IL-17'nin bu yolak dışında farklı mekanizmalarla da üretilbildiğidir. Th17 dışında değişmeyen doğal öldürücü T hücreleri, mukoza ilişkili değişmeyen T hücreleri gibi farklı hücreler tarafından üretilen IL-17, IL-23'e daha az bağımlıdır¹³⁰. Bu sitokinlerin ve immünolojik yolakların daha net aydınlatılabilmesi için bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

SpA grubu hastalarda Wendling D ve arkadaşlarının IL-12/23 p40 subünitini incelediği çalışması ile Melis L ve arkadaşlarının serum ve

sinoviyal sıvıda IL-23 düzeylerini incelediği çalışmalarına bakıldığında ise kontrol gruplarına göre anlamlı fark saptanmamıştır^{131,132}. Ayrıca Melis L ve arkadaşları bu hastalarda anti-TNF tedavisi sonrası da bu sitokin düzeyinde değişiklik görülmediğini belirtmiştir. SpA grubu hastalıklarda hastaların ilgili genlerde görülen polimorfizimleri incelenmiş ve genetik faktörlerin hastaların klinik durumu, sitokin düzeyi ve tedavi yanıtında etkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da PsA hasta grubunda IL-12 düzeyi sağlıklı gruba göre yüksek saptanmış ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum hastalarımızın genetik varyasyonlarının bilinmemesinin yanında hasta sayısının azlığı ve biyolojik tedavi almalarıyla ilişkilendirilebilir.

Literatürdeki sitokin düzeylerindeki çelişkili sonuçlara rağmen serum düzeyleri dışında hastaların psöriatik cilt lezyonları ve sinoviyal sıvılarında da sitokin seviyelerinin artışı, IL-12 ve IL-23 gen polimorfizimlerinin varlığı ve tedavide bu yollar üzerinden geliştirilen ilaçlarla fayda sağlanması bize bu sitokinlerin hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.^{128,133–135}

KVH, PsA hastalarında mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. PsA hastalarında DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite gibi metabolik sendrom parametrelerinin arttığı bilinmektedir. Psöriatik marş fenomeni olarak bilinen inflamasyonun başlattığı bir dizi yolak ile hastalarda gelişen insülin direnci, endotel disfonksiyonuna bu durum da hızlanan aterosklerotik süreç ile KVH gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca hastaların cilt ve eklem bulguları nedeniyle immobilizasyonu ve tedavide kullanılan kortikosteroidler gibi bazı ajanlar da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Ateroskleroz ve KVH gelişim riskini saptanmasında FMD ve nitrat bağımlı dilatasyon (NMD) ölçümü kullanılmaktadır¹²². Di Minno MN ve arkadaşlarının KVH gelişimi konusunda yapılan araştırmaları içeren bir meta analizinde 229 hastayı içeren 6 çalışma incelenmiş FMD'de anlamlı düşüş gözlenirken, NMD değerlerinde değişim saptanmamıştır¹³⁶. FMD'nin % 1 oranda düşüşü KVH gelişiminde % 12 oranda risk artışına yol açtığı belirtilmiştir. Juanatey CG ve arkadaşlarının KVH risk faktörü veya olay öyküsü olmayan 50 PsA hastasını incelediği bir çalışmada, bir önceki meta analizle benzer şekilde hastalarda

sağlıklı popülasyona göre FMD sonuçlarında anlamlı fark tespit edilirken, NMD'de anlamlı fark saptanmamıştır¹³. Juvenil PsA hastaları inceleyen başka bir çalışmada da FMD değerlerinde sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düşüklük olduğu gözlenmiş; bu değerler hastaların hastalık süresi, CRP düzeyleri ve fonksiyonel durumu ile ilişkili bulunmuştur¹³⁷. Bu durum inflamasyonun henüz genç yaşlarda bile endotel disfonksiyonuna yol açabildiğini göstermektedir. Bilgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PsA hasta grubunda FMD değerleri sağlıklı kontrole kıyasla düşük saptanmıştır. Biz de çalışmamızda tanı grupları ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceledik ve literatürle uyumlu olarak FMD değerlerinde PsA hastalarında sağlıklı kontrole göre anlamlı fark saptadık. Azalan FMD değerleri ile korunmuş NMD ölçümleri hastalarımızda endotel disfonksiyonunun varlığını; ancak nitrogliserinle veya NO üzerinden etki edecek ajanlarla KVH riskinin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

AS tanılı hastalarda ise sağlıklı kontrol grubuna göre endotel fonksiyonlarının ölçümünde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu durumun hastaların % 67'sinin TNF inhibitörü bir ilaçla tedavi almasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Syngle A ve arkadaşları AS tanılı hastalarda FMD değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptayıp, infliksimab tedavisi sonrası bu değerlerde düzelmenin görüldüğüne işaret etmişlerdir¹³⁸. Yine benzer şekilde van Eijk ve arkadaşları da düşük FMD değerlerinin başka bir TNF inhibitörü olan etanercept tedavisi sonrası düzeldiğini olduğunu göstermiştir¹³⁹.

PsA hastalarımızda sağlıklı gruba göre Açlık kan şekeri, trigliserit düzeylerinin daha yüksek; HDL' nin daha düşük olması gelişen insülin direncini ve bozulmuş lipid profilini göstermektedir. Bu durum endotel disfonksiyonunda artış ile örtüşmekle birlikte literatürdeki verilerle de uyumludur. PsA tanılı 47 hastayı içeren bir çalışmada trigliserit, LDL ve kolesterol değerleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunurken; HDL düzeyleri sağlıklı kontrolden düşüktür¹⁴⁰. Loganathan ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde PsA hastalarını içeren 24 çalışma incelenmiş ve sırasıyla bozulmuş açlık glukozu % 25.8, DM % 20.6, trigliserit yüksekliği %

35.6, HDL düşüklüğü % 36.6, hipertansiyon % 50.2 ve obezite % 62.1 oranda saptanmıştır. Bu çalışmada metabolik sendrom gelişme oranı PsA hasta grubunda psöriazis ve RA'ya göre daha yüksek saptanmıştır¹⁴¹. Ayrıca çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak PsA hasta grubumuzda VKİ değerleri kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Yağ dokusu salgıladığı protein faktörler ve fonksiyonları keşfedildikçe endokrin fonksiyonları olan bir organ olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bu dokudan salgılanan adipokinler inflamasyon ve metabolik parametreler üzerindeki etkilidir. Adiponektin ise anti-inflamatuar özellikte bir sitokin olup obezlerde, inflammatuar aktivitenin yüksek olduğu durumlarda düzeyi azalır ve insülin direnci, obezite ve vasküler fonksiyonlarda bozulmaya yol açar¹⁴². Ayrıca leptin de yağ dokudan sentezlenir ve PsA gibi inflammatuar durumlarda düzeyi artar, böylece artan KVH riskine katkıda bulunur. Obez PsA'da yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesinin yüksek olduğu ve tedaviye yanıtın düşük olduğu saptanmıştır⁷⁹. Bu nedenle hem hastalığın gidişatını yavaşlatmak hem de komorbiditelerin kontrolü ile morbidite ve mortalitenin azaltılması için PsA hastalarında kilo kontrolünün sağlanması önemlidir. Bu veriler ışığında EULAR, bu hastaların takibinde komorbiditelerin de takip ve tedavisini önemini vurgulamıştır⁷⁷.

Çalışmamızda PsA tanılı hastalarda interlökin düzeyleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum literatürle uyumsuzdur. AS hasta grubunda ise FMD ile IL-12 arasında orta düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır. Artan proenflamatuar sitokinler lökosit aktivasyonu, oksidatif stres, köpük hücre oluşumu ve koagülasyon yollarının aktivasyonu ile endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Ek olarak bu kronik inflamasyon, dislipidemi ve insülin direncine de yol açarak komorbiditelerin de etkisiyle KVH gelişimine katkı sağlar. Bu inflammatuar belirteçlerden IL-12 ile yapılan fare deneylerinde IL-12 blokajı sonrası aterosklerotik sürecin gerilediği, IL-12 ile uyarılma sonrası lezyonların ilerlediği gözlenmiş ve böylece proaterojenik özelliği ortaya konmuştur¹⁴³. Abbas A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karotid ateroskleroza olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve ateroskleroza olan

hastalarda plazma IL-23 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca etkilenen karotis plaklarındaki IL-23 düzeyi de etkilenmeyen damarlardan alınan örneklerden yüksektir. Yakın zamanda aterosklerotik olay geçirenlerde sitokin düzeyi daha yüksek olmakla birlikte bu düzey mortalite ile de ilişkilidir¹⁴⁴. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda IL-12/23 inhibitörü olan ustekinumabın lökosit ve endotel etkileşimi üzerinde in vivo etkisini inceleyen bir çalışmada IL-12 ve IL-23 üzerinden lökositlerin aktivasyon ve adezyon mekanizmalarının etkilendiği ve böylece bu ilaçların vasküler sistemik inflamasyonu azaltmadaki faydaları ortaya konmuştur¹⁴⁵. IL-12' nin insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve lipid düzeyleriyle olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada; endotel disfonksiyonu vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ölçümü ile belirlenmiş ve tüm bu metabolik parametrelerle sitokin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır¹⁴⁶. KVH risk belirteçlerinden yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ile IL-23, IL-12p70 ve oksidatif stres belirteçlerinin ilişkisi de in vitro çalışmalarda gösterilmiştir¹⁴⁷. Çalışmamızda sitokin düzeyleri ile endotel fonksiyonları arasında belirgin ilişkinin gösterilememiş olması hasta sayısının az olmasından ve mevcut hastaların yüksek oranda TNF inhibitörü kullanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu konuda daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızda sitokin düzeyleri ile hastalık aktivasyonu, fonksiyonel değerlendirme ve yaşam kalitesi ölçeklerinin ilişkisi değerlendirildi. PsA grubunda IL-23 düzeyi ile HAD depresyon skoru ve BASMI arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Sitokin düzeyleri ile BASDAI, BASFI, DAPSA, DAS 28, PsAQoL ve HAQ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. AS grubunda ise VAS ve BASMI ile IL-23 arasında; HAQ ile IL-12 arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu konuda literatürde de çelişkili sonuçlar mevcuttur. Uğur M ve arkadaşlarının AS hasta grubunda IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında BASDAI, BASFI ve BASMI skorlamaları arasında pozitif korelasyon saptanırken; CRP ve ESR ile bir ilişki saptanamamıştır¹⁴⁸. Chen WS ve arkadaşlarının AS hastaları incelediği çalışmalarında ise IL-23

düzeyleri BASDAİ ile ilişkili bulunurken BASFI ile ilişkisizdir¹⁴⁹. Yine AS hastalarında IL-12 genetik polimorfizmi incelenmiş ve BASFI ve BASMI ile ilişkili bulunmuştur¹²⁴. AS ve PsA hastalarında IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivitesinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada hastaların IL-23 düzeyinin yüksek olmasına rağmen hastalık aktivitesi ile ilişki kurulamaması; sitokinlerin sistemik etkiden ziyade eklem ve kemiklerde lokal etkiye yol açıyor olabileceği ile açıklanmıştır. Hastalarımızda BASMI skorları ile IL-23 düzeyi arasında her iki grupta da ilişki kurulması, metrolojik ölçümlerin inflamasyonun şiddetini göstermede daha değerli olabileceğini düşündürmektedir. Bu ölçümler bu konuda deneyimli sağlık personeli tarafından yapılması nedeniyle daha objektif sonuçlara neden olabilir. Ek olarak çalışmamızda tüm ölçümlerin aynı sağlık personeli tarafından yapılması yöntemin güvenilirliğini arttırmaktadır. Literatürde de çelişkili verilerin olması nedeniyle tek bir skorlamaların her zaman devam eden inflamasyonu doğru yansıtmayabileceği, tedavi kararı alırken klinik, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguların tamamını göz önüne alarak her hasta için ayrı değerlendirme yapılmalıdır.

IX. SONUÇ VE ÖNERİLER

PsA tanılı hastalarda kronik inflamasyonun ateroskleroz üzerine olan etkisi ve insülin direncine neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açması neticesinde KVH, serebrovasküler olay ve tromboz riski artmıştır. Bunun neticesinde hastalarda en sık ölüm nedenlerinden biri KVH olarak bildirilmiştir. Hastalığın patogenezi henüz tamamiyle bilinmiyor olsa da IL-12, IL-23, IL-17 gibi sitokinlerin patogenezdaki rolünün aydınlatılmasıyla tedaviye yeni ilaçlar eklenmektedir. Cilt ve eklem bulguları ile komorbiditelerin patogenezinde ortak yolların aydınlatılması halinde riskli grupların tedavi modalitelerinin değişebileceğine inanmaktayız.

Bu çalışma PsA hastalarında; patogeneizde rol oynayan önemli sitokinlerden IL-23 düzeyinin plazma düzeyinde artış, FMD değerlerinde düşüklüğün gösterilmesi yönünden literatürdeki benzer çalışmaları destekler niteliktedir. Ayrıca kan şekeri regülasyonunun bozulması, dislipidemi ve obezitede artış da PsA ve metabolik sendrom birlikteliğini destekler niteliktedir. Bu durum, inflamatuvar süreçlerin hastada aşikar KVH olmasa bile aterosklerotik süreci hızlandırdığını ve KVH riskini arttırdığını göstermektedir. SpA grubu hastalıkların erken yaşlarda ortaya çıkıp kronik ve sinsi bir seyir gösterdiği düşünüldüğünde bu durum toplumda genç yaşta KVH gelişiminin önlenmesi açısından önem kazanmaktadır. Ancak SpA hastalık grubunda yer alan bir diğer hastalık olan AS'de benzer sitokin profilinin ortaya çıkmaması farkı inflamatuvar yolların bu hastalıklardaki değişken periferik eklem, aksiyel eklem ve cilt tutulumuna yol açtığını düşündürmektedir. Hastalarımızda sitokin düzeyleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki net ortaya konamamış olması hasta sayısının az olması ve TNF inhibitörü kullanımının yüksek oranda olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle bu konuda geniş hasta sayılı çalışmalarla ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

X. ÖZET

Giriş ve amaç: Psöriatik artrit (PsA) tanılı hastalar ile sağlıklı ve ankilozan spondilit (AS) tanılı kontrol grubunda; plazma IL-12 ve IL-23 düzeyleri ile endotel fonksiyonlarının göstergesi olan endotel bağımlı (FMD) ve endotel bağımsız dilatasyon (NMD) ölçümlerinin ve bunların birbirleriyle olan ilişkisi, interlökin düzeyleri ile hastaların klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 49 PsA, 46 AS, 41 sağlıklı olmak üzere toplam 136 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan bireyler ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Katılımcıların rutin bakılan biyokimyasal parametreleri ile CRP, ESR ve diğer hastalık aktivasyon değerlendirmesi için kullanılan ölçekleri not edildi. ELISA yöntemi ile IL-12 ve IL-23 ölçümü yapıldı. Brakiyal arterden doppler USG ile endotel bağımlı ve bağımsız dilatasyon ölçümü yapılarak endotel disfonksiyonu açısından değerlendirildi.

Bulgular: PsA grubunda IL-12 düzeyleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. IL-23 düzeyi ise sağlıklı kontrole göre anlamlı yüksekti. AS grubunda IL-12 ve IL-23 düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Tanı gruplarına göre endotel bağımlılığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu fark PSA ile sağlıklı katılımcılar arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı. PsA hastalarında IL-12 ve IL-23 düzeyleri ile brakiyal arter bazal çapı, FMD ve NMD değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Laboratuvar değerlerine bakıldığında PSA hastalarında açlık kan şekeri, trigliserid ortalaması en yüksekken, AS hastalarında CRP ve ESR daha yüksekti. Sağlıklı katılımcıların HDL düzeyi PSA ve AS hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. PSA tanılı hastalarda IL 12 ve IL 23 ortalamaları ile BASDAİ, BASFİ, DAPSA, DAS 28, PsAQoL, HAQ, HAD-A ve VAS

skorlamaları arasında anlamlı bir fark yok iken; HAD depresyon ölçeği ve BASMI, IL-23 ile ilişkili bulunmuştur. AS grubunda VAS ve BASMI ile IL-23 arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır. IL-12 ile de HAQ arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

Sonuç: PsA' da IL-23 düzeyi ile FMD değerleri sağlıklı gruba göre yüksektir. Bu hastalarda kan şekeri regülasyonu bozukluğu, dislipidemi ve obezite de daha sık görülmektedir. Metabolik sendrom ve KVH görülme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. PsA hastaları bu komorbiditelerin gelişimi açısından izlenmeli, önleyici önlemler alınmalıdır. PsA hastalarında IL-12, IL-23 düzeyleriyle KVH ve aterosklerozun erken göstergesi olan endotel disfonksiyonunun ilişkisini inceleyen daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

XI. SUMMARY

Introduction and Objective: The aim of our study was to compare the levels of plasma IL-12 and IL-23, endothelium-dependent (FMD) and endothelium-independent dilatation (NMD) measurements between psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis (AS) patients and healthy control group; to evaluate the correlation of IL-12, IL-23, FMD, NMD, clinical characteristic of patient, laboratory parameters, disease activity scales

Materials and Methods: A total of 136 people, 49 PsA, 46 AS, 41 healthy, were included in the study. Participants were evaluated with detailed anamnesis and physical examination. The routine biochemical parameters of the participants and CRP, ESR and the scales used for other disease activation assessment were noted. IL-12 and IL-23 were measured using ELISA method Endothelial-dependent and independent dilatation was measured by Doppler USG from the brachial artery and evaluated in terms of endothelial dysfunction.

Findings: Although IL-12 levels were higher in the PsA group than in the healthy group, this difference did not reach statistical significance. IL-23 level was significantly higher than the healthy control group. IL-12 and IL-23 levels were found to be significantly higher in the AS group compared to the healthy group. A statistically significant correlation was found between the mean of endothelial dependence according to the diagnosis groups. This difference was due to the difference between PSA and healthy participants. No statistically significant correlation was found between IL-12 and IL-23 levels and brachial artery basal diameter, FMD and NMD values in PsA patients. Fasting blood glucose and triglyceride mean were higher in PSA patients, while CRP and ESR were higher in AS patients. HDL levels of healthy participants were higher than those of PSA and AS patients. While there was no significant correlation between IL-12 and IL-23 and BASDAI, BASFI,

DAPSA, DAS 28, PsAQoL, HAQ, HAD-A and VAS scores in PSA group; HAD depression scale and BASMI were positively correlated with IL-23. In the AS group, IL-23 was correlated with VAS and BASMI, and IL-12 was correlated with HAQ score at moderate level.

Conclusion: In the PsA group, IL-23 levels and FMD values are higher than the healthy group. In these patients, the risk of metabolic syndrome and CVD increases due to the fact that glucose dysregulation, dyslipidemia and obesity are more common. PsA patients should be monitored for the development of these comorbidities and preventive measures should be taken. More studies are needed to examine the relationship between IL-12, IL-23 levels and endothelial dysfunction, which is an early indicator of CVD and atherosclerosis, in PsA patients.

XII. KAYNAKLAR

1. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):271-285.
2. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-568.
3. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, et al. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol*. 2005;32(10).
4. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.e19.
5. Khan M, Schentag C, Gladman DD. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol*. 2003;30(5).
6. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816-836.
7. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(7):719-729.
8. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR γ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell*. 2006;126(6):1121-1133.
9. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: Increasing suspects in the CD4 + T cell lineup. *Nat Immunol*. 2010;11(1):36-40.

10. Mori G, Cantatore FP, Brunetti G, et al. Synovial fluid fibroblasts and lymphocytes support the osteoclastogenesis in human psoriatic arthritis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 1117. Blackwell Publishing Inc.; 2007:159-164.
11. Bloch Y, Bouchareychas L, Merceron R, et al. Structural Activation of Pro-inflammatory Human Cytokine IL-23 by Cognate IL-23 Receptor Enables Recruitment of the Shared Receptor IL-12R β 1. *Immunity*. 2018;48(1):45-58.e6.
12. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(2):275-284.
13. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Care Res*. 2007;57(2):287-293.
14. Sharma A, Reddy MH, Sharma K, Dogra S, Vijayvergiya R. Study of endothelial dysfunction in patients of psoriatic arthritis by flow mediated and nitroglycerine mediated dilatation of brachial artery. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(3):300-304.
15. Bilgen ŞA, Kalyoncu U, Erden A, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically overt cardiovascular disease or traditional atherosclerosis risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(5):358-365.
16. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):773-778.
17. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):677-698.
18. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol*. 2020;214.

19. Mazzocchi G, Notarsanto I, de Pinto GD, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med*. 2010;5(6):495-500.
20. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
21. Blumberg BS, Bunim JJ, Calmns E, et al. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum*. 1964;7(1):93-97.
22. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673.
23. Fitzgerald O, Magee C. 82 - *Psoriatic Arthritis*. Eleventh E. Elsevier Inc.; 2021.
24. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, et al. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1084-1091.
25. Ogdie A, Langan S, Love T, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(3):568-575.
26. Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895-908.
27. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915-923.
28. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of

- screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):736-740.
29. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Care Res*. 2009;61(2):233-239.
 30. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(12):2109-2113.
 31. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1134-1144.
 32. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. In: *Rheumatology, 2-Volume Set*. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2018:1060-1070.
 33. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-2284.
 34. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):854-862.
 35. Israel L, Mellett M. Clinical and genetic heterogeneity of CARD14 mutations in psoriatic skin disease. *Front Immunol*. 2018;9(OCT):2239.
 36. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Improvement of Psoriasis after Tonsillectomy Is Associated with a Decrease in the Frequency of Circulating T Cells That Recognize Streptococcal Determinants and Homologous Skin Determinants. *J Immunol*. 2012;188(10):5160-5165.
 37. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):214.
 38. Saigal R, Chakraborty A, Yadav RN, Goyal LK. Rheumatological

Manifestations in HIV-Positive Patients: A Single-Center Study. *Adv Ther.* 2020;37(10):4336-4345.

39. Van Praet L, Van Den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: Past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(5):409-415.
40. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):219-224.
41. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2273-2284.
42. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/T H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1616-1626.
43. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014;66(5):1272-1281.
44. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167-1178.
45. Kisacik B, Bes C, Koca SS. *Klinik Romatoloji*. 1st ed. (Kisacik B, Bes C, Koca SS, eds.). Turkiye Klinikleri; 2021.
46. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970.
47. Paine A, Ritchlin C. Altered bone remodeling in psoriatic disease: New insights and future directions. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):559.
48. Sinkeviciute D, Skovlund Groen S, Sun S, et al. A novel biomarker of MMP-cleaved prolargin is elevated in patients with psoriatic arthritis.

Sci Reports 2020 101. 2020;10(1):1-10.

49. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1551-1557.
50. Taurog JD, Carter JD. No Title. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th*. 19th ed. New York : McGraw Hill Education Medical; 2015:2175-2178.
51. Bruce IN, Ho PYP. Clinical features of psoriatic arthritis. In: *Rheumatology, 2-Volume Set*. Vol 2-2. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2018:1051-1059.
52. Haddad A, Chandran V. Arthritis mutilans. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(4):1-5.
53. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(4):809-815.
54. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707.
55. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):188-190.
56. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):325-334.
57. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017;55(3):131-135.

58. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1123-1128.
59. Sandre MK, Rohekar S. Psoriatic arthritis and nail changes: Exploring the relationship. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):162-169.
60. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):999-1002.
61. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol 64. BMJ Publishing Group; 2005:14-17.
62. Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59(SUPPL. 1):52-55.
63. Eder L, Thavaneswaran A, Pereira D, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy among patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(3):564-567.
64. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: Prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000;6(1):6-9.
65. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, et al. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):478-481.
66. Rida MA, Chandran V. Challenges in the clinical diagnosis of psoriatic arthritis. *Clin Immunol*. 2020;214:108390.
67. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracoń G. Diagnostyka obrazowa łuszczycowego zapalenia stawów. Część I: etiopatogeneza, klasyfikacje i rentgenodiagnostyka. *J Ultrason*. 2016;16(64):65-77.
68. Tan AL, Tanner SF, Waller ML, et al. High-resolution [18F]fluoride

- positron emission tomography of the distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis-a bone-enthesitis-nail complex. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(5):898-904.
69. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1893-1901.
 70. McGonagle D, Hermann KGA, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: Implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(1):29-38.
 71. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-371.
 72. Fernández Sueiro JL, Lema Gontad JM. Factores pronóstico en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2012;8(SUPPL.1):7-9.
 73. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: Results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1103-1110.
 74. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. In: *Journal of Rheumatology*. Vol 39. J Rheumatol Suppl; 2012:32-35.
 75. Lin YC, Dalal D, Churton S, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: Cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(1):97-103.
 76. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.

77. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Helena Marzo-Ortega*. 2020;79:32.
78. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114-2117.
79. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):447-456.
80. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: A prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):141-147.
81. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):760-767.
82. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):43-47.
83. Charlton R, Green A, Shaddick G, et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):277-280.
84. Kalyoncu U, Yucel E, Yavuz S, et al. Türkiye Romatoloji Derneği psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri. *J Turk Soc Rheumatol*. 2018;10(2):69-80
85. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine*. 2018;85(5):537-544.
86. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(8):1368-1377.

87. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111-1118.
88. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):464-470.
89. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-1950.
90. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9227):385-390.
91. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1150-1157.
92. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-3289.
93. Kavanaugh A, Van Der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2504-2517.
94. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48-55.
95. Fagerli KM, Lie E, Van Der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-

- medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):132-137.
96. Leung YY, Orbai AM, Ogdie A, et al. The GRAPPA-OMERACT Psoriatic Arthritis Working Group at the 2018 Annual Meeting: Report and Plan for Completing the Core Outcome Measurement Set. *J Rheumatol Suppl*. 2019;95:33-37.
97. Karatas A. Psöriatik Artrit. In: Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. *Klinik Romatoloji*. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri; 2021:727.
98. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291. Accessed October 28, 2021.
99. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index : Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallone P, Jenkinson T. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-2285.
100. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, et al. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(1):40-46.
101. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-788.
102. Kasifoglu T, Korkmaz C. *Romatoloji Atlası*. Ankara: Ema Tıp Kitapevi; 2011.
103. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic

- criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368.
104. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783.
 105. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):551-555.
 106. Sari I, Haroon N. Disease modification in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):427-439.
 107. Boulos P, Dougados M, Macleod SM, et al. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs.* 2005;65(15):2111-2127.
 108. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, et al. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-321.
 109. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem.* 2002;383(3-4):547-552.
 110. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-1295.
 111. Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2007;49(3):590-596.
 112. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2003;9(11):1370-1376.

113. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):309-317.
114. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636.
115. Apraş Bilgen Ş, Kalyoncu U, Erden A, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically overt cardiovascular disease or traditional atherosclerosis risk factors. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(5):358-365.
116. Soltész P, Kerekes G, Dér H, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev*. 2011;10(7):416-425.
117. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, et al. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- α blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(3):705-712.
118. Sari I, Kebapcilar L, Alacacioglu A, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med*. 2009;48(16):1363-1368.
119. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):287-293.
120. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):358-365.
121. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-

- reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2293-2299.
122. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8828):1111-1115.
 123. Pirowska M, Obtulowicz A, Lipko-Godlewska S, et al. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor α in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol*. 2018;35(4):360.
 124. Ivanova M, Manolova I, Miteva L, Gancheva R, Stoilov R, Stanilova S. Genetic variations in the IL-12B gene in association with IL-23 and IL-12p40 serum levels in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2018 391. 2018;39(1):111-119.
 125. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2015;2015.
 126. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1295-1302.
 127. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019;71(2):258-270.
 128. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human

- interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9664):633-640.
129. Tok MN van, Na S, Lao CR, et al. The Initiation, but Not the Persistence, of Experimental Spondyloarthritis Is Dependent on Interleukin-23 Signaling. *Front Immunol*. 2018;9(JUL).
 130. Baeten D, Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? *Front Immunol*. 2021;11.
 131. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):618-623.
 132. Wendling D, Cedoz J-P, Racadot E. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol* 2008 282. 2008;28(2):187-190.
 133. Ribbens C, André B, Kaye O, et al. Increased synovial fluid levels of interleukin-12, sCD25 and sTNF-RII/sTNF-RI ratio delineate a cytokine pattern characteristic of immune arthropathies. *Eur Cytokine Netw*. 2000;11(4):669-676. Accessed September 24, 2021.
 134. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol*. 1998;25(8):1544-1552.
 135. Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, et al. Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(1):137-140.
 136. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(4):346-353.
 137. Turoňová L, Kubejová K, Vorčáková K, et al. Endothelial Dysfunction in Children with Juvenile Psoriatic Arthritis. *Acta medica (Hradec Kral*. 2018;61(3):79-85.

138. Syngle A, Vohra K, Sharma A, et al. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clin Rheumatol*. 2010;29(7):763-770.
139. van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):362-366.
140. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(4):203-209.
141. Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, Pile K. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(9):1112-1120.
142. Costa L, Caso F, Roberta •, et al. Metabolic syndrome and its relationship with the achievement of minimal disease activity state in psoriatic arthritis patients: an observational study.
143. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):969-979.
144. Abbas A, Gregersen I, Holm S, et al. Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis: possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis. *Stroke*. 2015;46(3):793-799.
145. Ríos-Navarro C, de Pablo C, Collado-Díaz V, et al. Differential effects of anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents on human leukocyte-endothelial cell interactions. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:355-365.
146. Mishra M, Kumar H, Bajpai S, et al. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):255-261.

147. Hooten NN, Ejiogu N, Zonderman AB, et al. Association of oxidative DNA damage and C-reactive protein in women at risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(11):2776.
148. Ugur M, Baygatalp NK, Melikoglu MA, et al. Elevated serum interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis patients and the relationship with disease activity. *Nagoya J Med Sci.* 2015;77(4):621.
149. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(7):303-308.