

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS HASTALARINDA KAS-İSKELET SİSTEMİNİN**  
**ELEKTROFİZYOLOJİK ve ULTRASONOGRAFİK OLARAK**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sevgi KULAKLI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2013**

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS HASTALARINDA KAS-İSKELET SİSTEMİNİN**  
**ELEKTROFİZYOLOJİK ve ULTRASONOGRAFİK OLARAK**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sevgi KULAKLI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Nilgün ATAKAN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan, tez çalışmam süresince katkılarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nilgün ATAKAN'a; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım anabilim dalımızdaki tüm öğretim üyelerine; eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bana destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Levent Özçakar ve Dr. Gökhan Çağlayan'a içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca gösterdikleri anlayış, sabır ve desteklerinden dolayı annem, babam ve kardeşime; eğitimim boyunca hep yanımda olan ve büyük bir özveri ile destekleyen eşim Fazıl'a ve biricik kızım Ela'ya teşekkürlerimi sunarım.

**Sevgi KULAKLI**

## ÖZET

**Kulaklı S. Psoriasis hastalarında kas-iskelet sistemi bulgularının elektrofizyolojik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013.** Psoriasis, % 5-30 oranında psoriatik artrit (PsA) eşlik ettiği kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir dermatozdur. Entezit PsA'in major bulgularından biridir. Periferik nöropati periferik sinir sistemini tutan her hastalık için kullanılabilen genel bir terimdir. Birçok romatizmal hastalıkta gerek hastalık patogenezi veya tutulumu gerekse kullanılan tedavilere bağlı polinöropati varlığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, psoriasisli hastalarda, "Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring Scale" (GUESS) kullanarak entezopati sıklığını araştırmak ve entezopati ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek, sinir iletim çalışmaları ile psoriasis hastalarındaki periferik nöropati sıklığını ve klinik parametreler ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. 74 psoriasis hastasının Aşil, plantar aponöz, quadriseps, proksimal ve distal patellar entezleri GUESS kullanılarak ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmiştir. 25 psoriasis hastasına her iki üst ekstremitede median ve ulnar sinirlere yönelik duyu ve motor iletim, sağ alt ekstremitede peroneal ve tibial sinirlere yönelik motor, sural sinir için de duyu iletim çalışması yapılmıştır. 74 hastada değerlendirilen 730 entezin 172 tanesinde (%23,56) entezopati tespit edilmiştir. Tırnak tutulumu olan hastalarda entezopati sıklığı, tırnak tutulumu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p = 0,004$ ). Entezopati sıklığı açısından semptomu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ). 25 hastanın 7'sinde (%28) sinir iletim çalışmasında patoloji saptanmıştır. GUESS skoru arttıkça bilateral ulnar ve sağ tibial sinir distal motor latanslarının uzadığı ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,019$ ), sol ulnar sinir duyu iletim hızının ise azaldığı ( $p = 0,033$ ) bulunmuştur. Tırnak tutulumu ile entezopati varlığı yakın ilişkilidir. Tırnak tutulumu olan psoriasis hastalarının entezopati açısından araştırılması ve PsA gelişimi açısından takip edilmesi gerekmektedir. Artiküler semptomu olmayan psoriasis hastalarında da entezal anormallikler görülebilmektedir. Subklinik entezopatinin PsA erken tanısındaki önemini araştıran geniş ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Psoriasis hastalarında artmış sıklıkta periferik sinir disfonksiyonu saptanmış, entezopati ile

periferik sinir disfonksiyonu arasında ilişki olabileceği tespit edilmiştir. Bu ilişkileri aydınlatılmak için daha çok hastanın dahil edildiği kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** psoriazis, entezopati, nöropati, ultrasonografi

## ABSTRACT

**Electrophysiologic and ultrasonographic evaluation of musculoskeletal system findings in psoriasis patients. Kulaklı S. Hacettepe University of Medicine, Thesis in Dermatology. Ankara, 2013.** Psoriasis is a chronic, relapsing, inflammatory dermatose which is accompanied by psoriatic arthritis (PsA) in 5-30% of the cases. Peripheral neuropathy is a term that can be used for almost every condition that affects peripheral nervous system. In most of the rheumatic conditions, polyneuropathy caused by pathogenesis and by the involvement of the disease or by the treatments, is reported. The main aim of this study was to see enthesopathy frequency using Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring Scale (GUESS) and to define the relationship between enthesopathy and clinical parameters as well as to find out the frequency of peripheral neuropathy in psoriasis patients by nerve conduction studies and the relation between clinical parameters. 74 psoriasis patients' Achilles, plantar aponeurosis, quadriceps, proximal and distal patellar entheses were evaluated by ultrasonography (USG) using GUESS. Sensory and motor nerve conduction studies in median and ulnar nerve of both upper extremities, motor nerve conduction study of peroneal and tibial nerves in lower right extremity and sensory conduction study on right sural nerve was performed in 25 psoriasis patients. In 172 of 730 (23,56%) entheses, USG found signs indicative of enthesopathy. Enthesopathy was statistically significantly more frequent in the cases with nail involvement compared to cases without nail involvement ( $p = 0,004$ ). There was no statistically significant difference of enthesopathy frequency between symptomatic and asymptomatic patients ( $p > 0,05$ ). 7 (28%) of 25 patients had a pathology in nerve conduction studies. Bilateral ulnar and right tibial nerve distal motor latencies were shown to get longer ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,019$ ) whereas left ulnar nerve sensory conduction velocity gets slower ( $p = 0,033$ ) with increasing GUESS scores. Nail involvement and enthesopathy is closely related. The patients with nail involvement should be reviewed for enthesopathy and screened for PsA development. Enthesial anomalies can also be seen in psoriasis patients without articular symptoms. Wide and long-term studies are necessary to research the importance of subclinical enthesopathy in the early diagnosis of PsA. Peripheral nerve dysfunction was frequently diagnosed in psoriasis patients and the possibility

of a relationship between enthesopathy and peripheral nerve dysfunction was found. In order to clarify such relations, controlled studies with a wider patient population are necessary.

**Keywords:** psoriasis, enthesopathy, neuropathy, ultrasound

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Psoriasis .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez .....	6
2.1.5 Klinik .....	14
2.1.6 Histopatoloji.....	18
2.1.7 Tedavi.....	19
2.2. Psoriatik Artrit.....	30
2.2.1. Tanım .....	30
2.2.2. Epidemiyoloji.....	30
2.2.3. Patogenez .....	30
2.2.4. Sınıflama .....	31
2.2.6. Laboratuvar bulguları.....	34
2.2.7. Radyolojik özellikler.....	35
2.2.8. Tedavi.....	35
2.3. Entez, Entezit, Psoriasis-Entezit İlişkisi .....	35
2.3.1. Entez kavramı.....	35
2.3.2. Entezopati ve entezit .....	36
2.3.3. Psoriasis ve entezit.....	41
2.4. Periferik nöropati ve sinir iletim çalışmaları.....	43
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	48
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	48
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri .....	48



3.3. Hastalar ve yöntem.....	48
3.4. İstatistiksel analizler.....	52
3.5 Etik kurul izni.....	52
4. BULGULAR.....	53
4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	53
4.2 USG bulguları.....	54
4.3 Sinir iletim çalışması bulguları.....	67
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
7. KAYNAKLAR.....	84
8. EKLER.....	97

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ALT	: Alanin aminotransferaz
AS	: Ankilozan spondilit
AST	: Aspartat aminotransferaz
CLA	: Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
CCR	: Kemokin reseptörü
CRP	: C reaktif protein
DB-UVB	: Dar bant ultraviyole B
DH	: Dendritik hücre
DİF	: Distal interfalangeal
dL	: Desilitre
DNA	: Deksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GB-UVB	: Geniş bant ultraviyole B
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GUESS	: “Glasgow Enthesitis Scoring Scale”
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
Kg	: kilogram
LFA	: Lökosit fonksiyonu ilişkili antijen
LH	: Langerhans hücresi
m	: Metre
m <sup>2</sup>	: Metrekare
M	: Ortalama
mDH	: Miyeloid dendritik hücre
mg	: Miligram
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
MHz	: Megahertz
MKF	: Metakarpofalangeal
mm	: Milimetre

MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
n	: Entez sayısı
N	: Hasta sayısı
NAPSI	: “Nail Psoriasis Severity Index”
NK	: “Natural killer”
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PASI	: “Psoriasis Area Severity Index”
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
pDH	: Plazmositoid dendritik hücre
PİF	: Proksimal interfalangeal
PIIINP	: Prokollajen tip III aminoterminal peptit
PPD	: “Purified protein derivative”
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriazis yatkınlık bölgesi
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SD	: Standart sapma
SpA	: Spondiloartropati
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: T yardımcı
TLR	: “Toll like receptor”
TNF	: Tümör nekrozis faktör
Treg	: T regülatör
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
VCAM	: Vasküler hücre büyüme faktörü
VLA	: “Very late antigen”

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Aşil tendonu entez organı.....	36
<b>Şekil 2.2.</b> GUESS’de diz ekleminde değerlendirilen bölgeler.....	40
<b>Şekil 2.3.</b> GUESS’de topuk ekleminde değerlendirilen bölgeler .....	40
<b>Şekil 2.4.</b> Tırnak, entez ve periost arasındaki ilişki .....	42
<b>Şekil 4.1.</b> Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların GUESS skorlarının karşılaştırılması .....	58

**RESİMLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 4.2.1.</b> Plantar aponöroz kalınlığında artış ( $\geq 4,4$ mm).....	56
<b>Resim 4.2.2.</b> İnfrapatellar bursit .....	56
<b>Resim 4.2.3.</b> Kalkaneus arka kutbunda entezofit .....	57

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> CASPAR tanı kriterleri .....	32
<b>Tablo 2.2.</b> Moll ve Wright sınıflaması .....	32
<b>Tablo 2.3.</b> GUESS’de bakılan parametreler .....	41
<b>Tablo 4.2.1.</b> Entezlerde saptanan USG bulguları .....	55
<b>Tablo 4.2.2.</b> GUESS skoru ile demografik ve klinik verilerin ilişkisi .....	59
<b>Tablo 4.2.3.</b> Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması.....	60
<b>Tablo 4.2.4.</b> Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların USG bulguları açısından karşılaştırılması .....	60
<b>Tablo 4.2.5.</b> Tedavi almayan, DB-UVB tedavisi alan ve sistemik tedavi alan hastaların demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 4.2.6.</b> Tedavi almayan, DB-UVB tedavisi alan ve sistemik tedavi alan hastaların USG bulguları açısından karşılaştırılması .....	63
<b>Tablo 4.2.7.</b> Sistemik tedavi alan hastaların aldıkları tedaviye göre USG bulguları	63
<b>Tablo 4.2.8.</b> Tedavi almayan hastaların entezlerinde saptanan USG bulguları.....	64
<b>Tablo 4.2.9.</b> Tedavi almayan hastalarda GUESS skoru ile demografik ve klinik verilerin ilişkisi .....	65
<b>Tablo 4.2.10.</b> Asitretin tedavisi hiç almamış olan hastaların entezlerinde saptanan USG bulguları .....	67
<b>Tablo 4.3.1.</b> Sinir iletim çalışmasında patoloji tespit edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	69

## 1. GİRİŞ

Psoriasis, dünya nüfusunun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen kronik seyirli, tekrarlayıcı, inflamatuvar, hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Psoriazise % 5–30 oranında artrit eşlik etmektedir.<sup>1,2</sup> Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili olarak gelişen ve romatoid faktörün genellikle negatif olduğu inflamatuvar bir artrittir. Entezit tendon ve ligamentlerin kemiğe yapıştıkları bölgedeki inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda entezlerin spondiloartropatilerde (SpA) inflamasyonun ilk başladığı yer olduğu gösterilmiştir. Psoriazisli hastalarda entezal tutulum sıklığı net olarak bilinmemektedir. Ayrıca oligosemptomatik klinik göstermesi nedeniyle çoğu psoriasis hastasında entezopati varlığı göz ardı edilebilmektedir. Vücutta çok sayıda bulunmaları ve derin yerleşimleri entezlerin fizik muayene ile değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu lineer transdüserlerin kullanıma girmesi üzerine, kas-iskelet sistemi ultrasonografisi (USG) ile yüzeysel yumuşak dokular, sıvı koleksiyonları, entezal ve tendon anormallikleri, kemik yüzeyindeki lezyonlar magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile benzer duyarlılıkta gösterilebilmeye başlanmıştır. Bunun da ötesinde ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, radyasyon içermemesi, karşılaştırmalı dinamik değerlendirme yapılabilmesi gibi özellikleri nedeniyle klinik pratikte USG diğer görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmiş bulunmaktadır. Literatürde SpA'lerde entezopati sıklığı ve karakterini araştıran yayınlar bulunmakla birlikte, artrit mevcudiyetinden bağımsız olarak psoriazisli hastalarda entezal bölgelerin incelendiği çalışmalar nadirdir.<sup>3</sup> Psoriazisli hastalarda yapılan az sayıda çalışmada klinikte eklem veya entezlerinde bulgusu olmayan hastalarda USG ile tutulum olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Bu konuda daha geniş kohortlu uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte yapılan ilk çalışmalar entezlerde tutulumu olan psoriasis hastalarının ileride psoriatik artrit geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu öngörmektedir. Bu bulgu göz önüne alındığında USG ile erken dönemde entezopati varlığının tespit edilmesi progresif ve eklem yıkımı ile giden bir hastalık olan PsA'in erken tanısı ve tedavisinde oldukça faydalı bir yöntem olabilir.<sup>5</sup> Bu bağlamda biz bu çalışmada klinik değerlendirmelerin yanında, "Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring Scale" (GUESS) kullanarak entezal bölgelerin USG ile incelenmesini gerçekleştirmeyi planladık.<sup>6</sup>

Periferik nöropati periferik sinir sistemini tutan her hastalık için kullanılabilen genel bir terimdir. Nöropatiyi değerlendirmede iyi bir öykü ve fizik muayene yanında sinir iletim çalışmaları önemli yer tutmaktadır. Sinir iletim çalışmaları ortaya çıkan aksiyon potansiyelinin amplitüdü yanında sinir iletim hızını da belirler. Geniş çaplı periferik sinirlerin hem motor hem de duyuşal ileti hızları ölçülebilir.<sup>7</sup> Literatürde psoriasis ve PsA hastalarında vaka raporları şeklinde eş zamanlı periferik nöropati bildirilmiştir.<sup>8</sup> Bugüne kadar literatürde birçok romatizmal hastalıkta gerek hastalık patogenezi veya tutulumu gerekse kullanılan tedavilere bağı polinöropati varlığı araştırılmış olmakla birlikte psoriasis olan hastalarda bu ilişkiyi araştıran tek bir çalışma mevcuttur.<sup>8,9,10,11</sup> Bu yüzden bizim çalışmamızda hastaların elektrofizyolojik olarak polinöropati varlığı yönünden araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; psoriasis hastalarında GUESS kullanılarak diz ve ayak bileğı eklemlerinde entezopati varlığının ve sıklığının, kol ve bacak sinir ileti çalışması ile periferik nöropati sıklığının araştırılması , diz ve ayak bileğı semptomu olan ve olmayan psoriasis hastalarının entezopati sıklığı açısından karşılaştırılması, entezopati ve nöropati varlığının psoriasisin süresi, klinik şiddeti, lezyon lokalizasyonu, tırnak tutulumu, kullanılan tedavi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psoriasis

#### 2.1.1. Tanım

Psoriasis başta deri olmak üzere tırnak ve eklemleri de tutabilen, genetik zemine sahip immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca deri lezyonları eritemli, skuamlı papül ve plaklardan oluşmaktadır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir.<sup>1</sup>

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis toplumda oldukça sık görülen bir deri hastalığıdır. Popülasyonun % 1-3'ünde psoriasis görülmektedir. Psoriasis prevalansı ırk, coğrafi durum ve çevresel faktörlerden dolayı değişkenlik gösterir.<sup>1</sup> Bu faktörlere bağlı olarak psoriasis prevalansı % 0 ile % 11.8 arasında değişiklik göstermektedir.<sup>12</sup> Beyaz ırkın diğerlerine göre daha çok etkilendiği bildirilmiştir.<sup>13</sup> Her iki cinsiyette eşit oranda rastlanmaktadır, ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.<sup>14</sup> Her yaşta görülebilmekle birlikte hastalığın ortaya çıkışı 20-30 ve 50-60 yaşları arasında belirgin artış göstermektedir.<sup>2</sup> Bu yaş aralıkları da göz önüne alınarak ortaya çıkış zamanına göre psoriasis, erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipe ayrılarak incelenmektedir. Erken başlangıçlı psoriasisde daha sıklıkla ailede psoriasis öyküsü bulunmakta ve hastalığın şiddetli seyretme eğiliminde olduğu bilinmektedir.<sup>15</sup>

#### 2.1.3. Etyoloji

Psoriasis nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte temel olarak hücrel immünitede oluşan bir disregülasyon sonucu deride artan uyarılmış T hücrelerin ve salınan sitokinlerin etkisi ile çoğalan keratinositlerin rol aldığı inflamatuvar bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir.<sup>16</sup> Psoriasis etyolojisindeki başlıca patogenetik faktörler; artmış epidermal proliferasyon, T hücrelerin ve inflamatuvar mediyatörlerin varlığı ve genetik yatkınlıktır.<sup>14</sup>

### ***Genetik faktörler:***

Demografik, epidemiyolojik, aile/ikiz çalışmaları ve genetik çalışmalar psoriasisin kalıtsal bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Olguların 1/3'ünde aile öyküsünün pozitif olması, 1. derece akrabalarda psoriasisin daha sık görülmesi, monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 3 kat daha sık görülmesi, hastalığın HLA (insan lökosit antijeni) gen kümesinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunan allellerle birliktelik göstermesi ve değişik kromozomlarda duyarlılık lokuslarının bulunması hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgulardır.<sup>17</sup>

Yapılan genetik çalışmalar psoriasisde kalıtımın poligenik olduğunu ortaya koymuştur. Genetik çalışmalar doku antijenlerinin, psoriazise yatkınlık genlerinin, inflamasyondaki sitokinler ve epidermal bariyerdeki birtakım proteinler ile ilişkili genlerin psoriasis patogeneğinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Yapılan ilk genetik çalışmalar HLA klas 1 allellerinden HLA-Cw6'nın psoriasis ile güçlü bir ilişkisi olabileceğini ortaya koymuştur.<sup>18</sup> Bu gen 6p21.3 yerleşimli PSORS1 (psoriasis yatkınlık bölgesi 1) lokusu içinde yer almaktadır.<sup>19</sup> PSORS1 lokusu psoriasisli olgularda %50 oranında saptanmış olup hastalıktan sorumlu tutulan majör genleri içermektedir.<sup>18</sup> PSORS1 dışında psoriazise yatkınlık oluşturan 9 gen lokusu daha (PSORS2-10) isimlendirilmiştir.<sup>20</sup> Bunlar haricinde farklı kromozomlarda henüz tespit edilememiş farklı genler için araştırmalar devam etmektedir.<sup>17</sup>

Psoriasisli hastalarda HLA-Cw6 dışında yüksek oranda saptanan diğer HLA antijenleri HLA-A2, HLA-A30, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B39, HLA-Bw6, HLA-Bw17, HLA-Bw16, HLA-Bw37, HLA-Bw57, HLA-Cw7, HLA-DR2, HLA-DR4, HLA-DR7'dir. HLA-B27'nin püstüler psoriasis ve aksiyel tutulum gösteren PsA ile, HLA-B13 ve HLA-B17'nin eritrodermik psoriasis ve çocuk hastalarda püstüler psoriasis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>2,14</sup> Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre psoriasis; 40 yaşından önce başlayan aile öyküsü ve HLA-Cw6 ilişkisi belirgin olan tip 1 psoriasis (%85) ve 40 yaş üstünde başlayan, aile öyküsü ve HLA-Cw6 birlikteliği daha az olan tip 2 psoriasis (%15) şeklinde 2'ye ayrılmaktadır.<sup>2</sup> Psoriasis gelişme riski, HLA-Cw6 için homozigot bireylerde 23 kat, heterozigot bireylerde ise 9 kat artmıştır.<sup>21</sup> HLA-Cw6 PsA'te daha az oranda görülmekte ve HLA-Cw6 taşıyan olgularda PsA daha hafif seyretmektedir.<sup>22</sup>

### ***Çevresel faktörler:***

Psoriazise genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkması için bazı endojen veya ekzojen faktörler gereklidir. Bu faktörler hastalığın ortaya çıkışında veya alevlenmesinde rol oynamaktadır.<sup>2</sup>

### ***FİZİKSEL TRAVMA (KOEKNER FENOMENİ)***

Fiziksel travma sonrası epidermisin hasar görmesi ve buna bağlı olarak lezyonsuz deride psoriasis plaklarının ortaya çıkması Koebner fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Koebner fenomeni psoriasisli hastaların %25'inde pozitiftir. Travma sonrası lezyonların ortaya çıkması için geçen süre ortalama 2-6 haftadır. Ayrıca güneş maruziyeti, çeşitli ilaçlar, viral ekzantemler, hayvan ve böcek ısırıkları, yanıklar, dövme, enjeksiyon, cerrahi insizyon, sürtme, kaşıma, traşlama gibi deri hasarına neden olan faktörlerin de psoriasis lezyonlarını alevlendirdiği bilinmektedir.<sup>2,23</sup>

### ***ENFEKSİYONLAR***

Psoriazisin ortaya çıkışında veya alevlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülen başlıca enfeksiyonlar streptokok enfeksiyonlarıdır. Grup A beta hemolitik streptokoklara bağlı gelişen tonsillit veya farenjitin 2-3 hafta sonra guttat psoriasis tetiklenebilmektedir. Ayrıca streptokoklara bağlı diş apseleri, perianal selülit ve impetigo da özellikle çocuk ve adölesanlarda başta guttat psoriasis olmak üzere psoriasis gelişimine ve alevlenmesine neden olabilmektedir.<sup>2</sup> Patogenezinde özellikle streptokokların M proteini ile keratin fragmanları arasındaki çapraz reaksiyon sonucu oluşan immün yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>24</sup>

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu mevcut psoriasisde alevlenmeye yol açabilmektedir. Bazı olgularda ise psoriasis gelişimi HIV hastalığının ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. HIV'li olgularda psoriasis daha şiddetli olma eğiliminde olup, tedaviye dirençli seyredebilmektedir.<sup>25</sup>

### ***ENDOKRİNOLOJİK FAKTÖRLER***

Hipokalsemi püstüler psoriasis için özellikle de hamilelik döneminde tetikleyici olabilmektedir.<sup>2,14</sup> Hamilelikte olguların %55'inde spontan remisyon gözlenirken, postpartum dönemde olgularda sıklıkla alevlenme olmaktadır.<sup>26</sup> Bu klinik düzelleme gebelikte yükselen kortikosteroid, östrojen ve progesteron düzeyine

bağlanmaktadır.<sup>27</sup> Buna karşın impetigo herpetiformis olarak bilinen jeneralize püstüler psoriasis riski gebelikte ve progesteron kullanımında artmaktadır.<sup>28</sup>

### *İLAÇLAR*

Bazı ilaçlar psoriasis tetiklenmesinde veya alevlenmesinde rol oynamaktadır. Bu ilaçlar arasında en iyi bilinenler  $\beta$ -blokerler, lityum, antimalaryal ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleridir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) psoriasis kötüleştirdiği hakkında yayınlar mevcut olsa da hastaların çoğunda psoriasis üzerine etkisinin minimal olduğu belirtilmektedir.<sup>2</sup> Son yıllarda kullanımları artan ajanlar olan interferonlar, interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör ve anti-TNF (anti tümör nekrozis faktör) ajanlar da psoriasis tetikleyebilen ilaçlardır. Sistemik kortikosteroidlerin ani olarak kesilmesi de hastalığı alevlendirecek faktörler arasında bulunmaktadır.<sup>2,14,29</sup>

### *PSİKOLOJİK STRES*

Psikolojik stres hem psoriasis ilk defa gelişimini hem de hastalık seyrindeki atakları tetikleyebilmektedir. Psoriasis kötüleşmesi genellikle stresli bir olaydan sonraki birkaç hafta veya ay içinde olur.<sup>2</sup>

### *ALKOL, SİGARA*

Alkol ve sigara bağımlılığı hastalığın yol açtığı psikolojik problemlerle ilişkili olarak bu olgularda daha sık görülmektedir. Alkol kullananlarda psoriasis daha sık geliştiği ve daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir.<sup>30</sup> Sigara kullanan popülasyonda psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır. Bu artışın özellikle püstüler formda ve kadınlarda belirgin olduğu saptanmıştır. Sigara ve alkolün reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırıp inflamatuvar yolları uyararak ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırarak patogeneizde rol oynadıkları düşünülmektedir.<sup>31</sup>

### **2.1.4. Patogenez**

Daha önceki yıllarda psoriasisdeki temel patogenezin anormal epidermal proliferasyon ve diferansiyasyon olduğu düşünülmüştür. 1970'lerin geç dönemlerinde psoriasisde immünolojik anormallikler bildirilmiş olmasına rağmen, paradigmanın esas yön değiştirmesi siklosporin gibi T-hücre baskılayıcı bir ajanın psoriasisde belirgin iyileşme sağladığının bulunmasıyla olmuştur. Bazılarının

psoriazisi otoimmün bir hastalık olarak kabul etmesine rağmen günümüze kadar gerçek bir otoantijen henüz tanımlanamamıştır. Psoriaziste epidermis doğal immün sistemin bir parçası gibi davranarak adaptif immün yanıtın gelişmesini tetiklemektedir. Bu nedenle son yıllarda psoriasis inflamatuvar epitelyal bir hastalık olarak kabul edilmektedir.<sup>2</sup>

İlaç, enfeksiyon, travma gibi bir uyarıcı ile derideki doğal immün yanıt elemanları olan plazmositoid dendritik hücreler (pDH) ve Th1 hücreler IFN- $\alpha$  (interferon alfa) ve TNF- $\alpha$  (tümör nekrozis faktör alfa) üretirler. Psoriasis lezyonlarını başlatmada pDH sorumlu tutulmaktadır. Bu hücreler psoriasis lezyonlarında sayıca artmıştır ve başlıca IFN- $\alpha$  kaynağıdır. IFN- $\alpha$ , miyeloid dendritik hücrelerden (mDH) IL-1 ve IL-23 salgılanmasını uyarır. Matür mDH'lerin yüksek miktarlarda IL-23 sentezleme özellikleri vardır.<sup>32-34</sup> IL-1 adaptif immün sistem elemanlarından T hücrelerini uyarır. Antijene özgü efektör-bellek T hücreleri ortama gelir. IL-23 disülfid bağı ile bağlanmış p19 ve p40 olmak üzere iki subüniteye sahip heterodimerik bir sitokindir. Psoriaziste reseptörü ile birlikte sentezi artmıştır. IL-23, T hücreler üzerindeki IL-23 reseptörüne bağlanarak naif T hücrelerinin Th17 yönünde gelişimini tetikler. Th17 hücreleri başlıca IL-17 kaynağıdır. IL-17, CD4(+) ve CD8(+) T hücrelerinin IL-22 salgılamasını sağlar. IL-22 ise keratinosit hiperproliferasyonunu tetikler.<sup>32-35</sup>

### ***Psoriasis immünopatogenezinde rol oynayan hücreler***

#### ***T LENFOSİTLER***

Birçok veri psoriasis patogenezinde T hücrelerinin hastalığın başlatılmasında veya sürdürülmesinde önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Psoriaziste deride T hücre infiltrasyonu, keratinosit proliferasyonu ve endotel hücre aktivasyonundan daha önce gerçekleşmektedir. Erken psoriatik plaklarda T hücre ve makrofaj baskınlığı gözlenmektedir.<sup>36</sup> Psoriazisli hastaların lezyonsuz derisinde de T hücre sayısı artmıştır. Lezyonel psoriatik deriden izole edilen T hücrelerin in vitro olarak psoriatik keratinositlerin proliferasyonunu arttırması, psoriazisin kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu ile başlayabilmesi ya da iyileşebilmesi, T hücre aktivasyonunu ve sitokin salınımını bloke eden tedavilerin (siklosporin, takrolimus, anti-CD3, anti-C4) hastalığı düzeltmede etkili olması psoriazisin bir T hücre hastalığı olduğuna dair önemli kanıtlardır.<sup>36-38</sup>

Psoriasis hastalarında lezyonlu deride epidermal T hücrelerin çoğu CD8(+)’tir. Dermal infiltratta ise CD4(+) ve CD8(+) hücreler karışık halde bulunur. Bu hücrelerin çoğunluğu CLA (kutanöz lenfosit ilişkili antijen) ve CCR4’ü (kemokin reseptörü 4) taşıyan hafıza T hücreleridir.<sup>2</sup> CLA, derinin kapiller sisteminde eksprese edilen E-selektin için ligand görevi görür ve T hücrelerinin dolaşımdan deriye geçişini sağlar.<sup>16,39</sup> Bu hafıza T hücreleri derideki lokal immün sistemin önemli bir parçasıdır. Bunların psoriasisdeki asıl efektör hücre yanıtını oluşturduğu düşünülmektedir. Psoriasis plaklarının iyileştikten sonra tekrar aynı yerlerde tekrarlamasından da epidermal yerleşimli bu bellek hücreleri sorumlu tutulmaktadır.<sup>40</sup>

İmmünoregülatuar fonksiyonda görevli T lenfosit alt gruplarından biri CD4 (+) CD25 (+) T regülatör (Treg) hücrelerdir. Bu hücreler IL-10 ve TGF- $\beta$  (transfome edici büyüme faktörü beta) gibi sitokinler salgılayarak T lenfosit fonksiyonlarını kontrol eder, Th1 ve Th2 dengesini regüle eder ve periferik toleransta rol oynarlar. Psoriasisli hastalarda Treg hücre varlığının gösterilmiş olması, bu hücrelerde sayısal eksiklikten ziyade fonksiyon bozukluğu olduğunu desteklemektedir.<sup>38</sup> Psoriatik epidermiste sağlıklı epidermiste bulunmayan ve IL-17 salgılayan CD8(+) epidermal T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. CD8(+) IL-17 salgılayan T hücreleri, IL-17 yanısıra IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-21 ve IL-22 salgılar. Bu hücreler Treg hücrelerinin süpresif etkilerine dirençlidir.<sup>16,32</sup>

Son yıllarda IL-23 tarafından indüklenen ayrı bir Th17 hücre nüfusu da tanımlanmıştır. Bu hücreler IL-6, IL-17 ve IL-22 gibi sitokinleri salgırlar. IL-17 bazı inflamatuvar sitokinlerin salınımını (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8) uyararak hastalık aktivitesini arttırmaktadır. IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır.<sup>32</sup>

“Natural Killer” (NK) hücreler, dendritik hücreler (DH) tarafından salgılanan IFN- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  ile aktive hale gelirler. Yoğun miktarda IL-4 ve IFN- $\gamma$  sentezleme özelliğine sahiptirler. Bunların yanı sıra katelisidin ve defensin gibi antimikrobiyal peptitleri de sentezlerler. Doğal immün yanıt ile kazanılmış immün yanıt arasında köprü görevi görürler. NKT hücreleri hem CD3, TCR (T hücre reseptörü)  $\alpha$  ve  $\beta$  gibi T hücre reseptörlerine hem de NK hücre belirteçlerine sahiptir. NKT hücreleri, glikolipid yapıdaki antijenleri tanıma özelliğine sahip olan MHC (major

histokompatibilite kompleks) klas I benzeri bir molekül olan CD1d aracılığı ile uyarılırlar. NKT hücreleri Th1-Th2 dengesinde rol oynayıp otoimmün hastalıkların patogeneğinde görev alırlar. NK hücreleri gibi NKT hücrelerinin de IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinleri büyük miktarlarda sentezleme özellikleri vardır. Psoriasis patogeneğinde lezyonel CD94+ ve CD161+ NKT hücreleri CD1d+ keratinositlerle ve dermal NKT hücreleri CD1d+ dermal dentritik hücreler ile etkileşirler. Psoriasisde lezyonlu alanda NKT hücreleri sayıca artmış, dolaşımdaki NKT hücreleri ise sayıca azalmıştır. CD1d aracılığı ile uyarılan NKT hücreleri IFN- $\gamma$  sentezleme özelliğine sahiptir. IFN- $\gamma$ , DH maturasyonunu yönlendirir. IL-23 reseptör ve T hücre reseptörü aktivasyonu ile IL-17 üretimine katkıda bulunurlar. Orta ve şiddetli psoriasisli olgularda dolaşımdaki CD94+ ve CD161+ NKT hücrelerinin sayıca artmış olması ve hastalık aktivasyonu ile korele seyretmesi, bu hücrelerin patogeneindeki rolünü desteklemektedir.<sup>41,42</sup>

#### *T HÜCRE AKTİVASYONU*

Psoriasis immünopatogeneğinde başlıca 3 basamak bulunmaktadır: 1. basamak T hücre aktivasyonu, 2. basamak T hücrelerinin lezyonel deriye göçü, 3. basamak aktive T hücrelerden sitokin salınımıdır.<sup>43</sup>

Birinci basamak ekzojen viral ya da bakteriyel polisakkarit yapıda antijenlerin veya çapraz reaksiyona neden olan keratinosit yüzeyindeki otoantijenlerin immatür antijen sunucu hücreler tarafından fagosite edildikten sonra bu hücrelerin aktivasyonu, olgunlaşması ve deriyi drene eden lenfatiklerdeki naif CD45RA(+) T lenfositlere kronik olarak bu antijeni sunmasından oluşur. Primer antijen sunumunda; intraselüler antijenler MHC I aracılığıyla, ekstraselüler antijenler ise MHC II aracılığıyla T hücre reseptörüne sunulmaktadır. T hücre aktivasyonu sırasında antijen sunucu hücre ve T hücresi arasında (immünolojik sinaps) 2 ardışık aktivasyon sinyali gerçekleşir: Primer sinyal (MHCI veya MHCII ile TCR birleşimi) ve kostimülatör sinyal (LFA-3 ve CD2 birleşimi; ICAM-1 ve LFA-1 birleşimi; VLA-4 ve VCAM-1 birleşimi; CD40-CD40L birleşimi; B7 kompleksi (CD80 veya CD86) ile CD28 birleşimi). Primer sinyal her ne kadar MHCI veya MHCII ile TCR birleşmesiyle gerçekleşse de antijen-bağımlı bir sinyaldir. Ancak psoriasisde bu primer sinyal sağlayıcı protein antijenin natürü bilinmemektedir. Kostimülatör sinyaller antijene özgü T hücre aktivasyonu için gereklidir. Bu sinyallerin yokluğunda T

hücreleri tam olarak aktive olamazlar; tersine antijene karşı anerjik hale gelirler veya apoptozise uğrarlar.<sup>44-46</sup>

Antijene özgü aktive T hücreleri (CD45RO+) bu basamaktan sonra klonal ekspansiyon ve diferansiyasyona uğrar, bellek yardımcı veya sitotoksik T lenfositlerine dönüşerek inflame deriye göç ederler. Lenfatiklerden kan yoluyla deriye göç etmeleri gereken T hücreleri özel bir membran proteini olan CLA eksprese ederler. Bu protein kutanöz vasküler endotele adezyondan sorumludur. Endotel hücrelerine tutunan T hücrelerden CD8(+) olanlar epidermise, CD4(+) olanlar dermise yavaşça yuvarlanma yoluyla hareket ederler. Deriye ulaştıktan sonra aktive T lenfositler ağırlıklı olarak tip 1 yolunda diferansiye olarak proinflamatuvar sitokinler olan IL-2, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'yı yüksek miktarlarda salgırlar. Normal şartlar altında deriye gelen T hücrelerinin antijeni elimine etmeleriyle immün cevap sonlanmaktadır, ancak psoriasisde T hücre infiltrasyon ve efektör cevabı kronik olarak sebat etmektedir.<sup>44,45</sup>

#### *DENDRİTİK HÜCRELER*

Bunlar özelleşmiş antijen sunucu hücre grubundan hücrelerdir. Görevleri ekzojen ve çapraz reaksiyonla ortaya çıkan endojen antijenleri fagosite ederek çevre doku lenfatiklerdeki T lenfositlere sunmaktır ve bu hücrelerin aktive olmasını sağlamaktadır. Psoriasisli hastalarda hem lezyonlu hem normal deride sayıca artmış olarak bulunurlar. Sağlıklı deride yok denecek kadar az olan pDH, psoriasisli olguların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derisinde bulunurlar, ancak sadece lezyonlu deride aktif halde saptanırlar.<sup>34</sup> TNF- $\alpha$  ve “toll like receptor” (TLR) sentezlerler. pDH’lerdeki TLR7 ve TLR9 aktivasyonu yoğun IFN- $\gamma$  üretimini indüklemektedir. pDH yanı sıra Langerhans hücreleri (LH), inflamatuvar epidermal DH, resident dermal DH ve inflamatuvar dermal DH’ler de patogeneizde rol alırlar.<sup>16,32,41</sup> LH, immatür dentritik hücrelerdir. Psoriasis patogenezinde epidermiste olgunlaşıp, dermise geçtikleri düşünülmektedir.<sup>16</sup> Bu dendritik hücreler aktive durumda bulunmakta ve T hücre proliferasyonuna yol açan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-15, IL-18, IL-20, IL-23 gibi sitokinleri sentezlemektedir.<sup>47,48</sup>

#### *KERATİNOSİTLER*

Psoriasisde sağlıklı keratinositlerin uygunsuz efektör T hücre yanıtına ikincil mi proliferere olduğu ya da keratinositlerdeki bir anormalliğin mi inflamasyonu



tetiklediği henüz bilinmemektedir. Ancak kesin olan, keratinositlerin derideki immün sistemin bir parçası olarak görev alarak immün sistemin diğer elemanları ile etkileşim halinde bulunduğuudur. Antijen sunumunda MHC klas II ekspresyonu yolu ile rol oynarlar. CD40 taşıdıkları için CD40 ligand taşıyan hücreler ile etkileşime girerler. Keratinositlerde yoğun miktarlarda CD40 ligand ekspresyonunun farelerde kronik inflamatuvar deri değişikliklerine yol açtığı, dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Ayrıca, keratinositlerin aktive nötrofillerin göçünü ya da T hücrelerini aktive eden CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-23, IL-17, IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar kemokinleri, sitokinleri, antimikrobiyal peptitleri, büyüme faktörlerini ve eikosanoidleri sentezleme özellikleri vardır. Keratinositler patern tanıma reseptörlerinden TLR1-6 ve TLR9 taşırlar, antimikrobiyal peptitleri ve ısı şok proteinlerini sentezlerler. IFN- $\gamma$ , keratinositlerdeki CD40 sentezini arttırır.<sup>41</sup> TNF- $\alpha$  keratinositlerin vasküler endotelial büyüme faktörü sentezini arttırır. Sonuçta psoriasis patogenezinde keratinositler doğal immün yanıtın bir parçası gibi davranır, sitokin üretimine katkıda bulunur, üretilmiş sitokinlere yanıt verirler, T hücre aracılı immün yanıtın gelişiminde rol oynarlar. Th17 yolağında sitokin salınımını, keratinosit proliferasyonunu ve lenfosit migrasyonunu etkileyen, inflamatuvar sitokinlerin etkilerini ileten, Janus kinazlar olarak adlandırılan STAT proteinleri gibi bir takım proteinler de görev almaktadır. Lezyonlu derideki keratinositlerden eksprese edilen transkripsiyon faktörü STAT-3 psoriasisle ilişkili ICAM-1 ve TGF- $\alpha$  gibi mediatörlerin oluşumunu arttırmaktadır. Psoriasis hastalarında IL-6, IL-20 ve IFN- $\gamma$  gibi STAT-3'ü aktive eden sitokinlerin artmış düzeyleri keratinositler ve immunositler arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.<sup>40,41</sup>

### *DİĞER HÜCRELER*

Nötrofiller psoriasis plaklarının merkezinde ve aktif lezyonlarda belirgindir. Bu nedenle psoriasisdeki inflamasyona ikincil olarak ortamda buldukları düşünülmektedir. Reaktif oksijen radikallerini üretir, antimikrobiyal peptitleri sentezlerler.

Psoriasisli deride mast hücreleri de artmıştır. IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  gibi proinflama- tuvar sitokinleri üretirler. IL-17 üretimine katkı sağlarlar. Nöropeptit substans P üretimi ile sinir sistemi ile immün sistem arasında köprü görevi görürler.<sup>16,41</sup>

Monosit-makrofajlar psoriasisde en erken infiltre olan hücreler arasındadır. TNF- $\alpha$  ve IL-12 üreterek psoriasis patogenezine katkıda bulunmaktadır.<sup>49</sup> Ayrıca matriks metalloproteinaz (MMP) üretimi yoluyla PsA patogenezinde de rol oynayabilirler. MMP üretimi IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile artmaktadır. Psoriatik lezyonel ve non-lezyonel deri ve sinoviyumda MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 artışı gösterilmiştir.<sup>50</sup>

### ***Psoriasis immünoopatogenezinde rol alan kemokin ve sitokinler***

Psoriasis Th1 dominant bir hastalıktır ve salınan sitokinler temel olarak Tip1 sitokinler olarak adlandırılan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ 'dır. Bu Th1 sitokinler hem aktive CD4(+), hem de aktive CD8(+) T hücrelerince salınmaktadır. T hücre sitokinleri, keratinositler, dendritik hücreler, endotel hücreleri ve diğer lökositlerde de sitokin salınımına yol açmakta ve kronik inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkmaktadır.<sup>43</sup> TNF- $\alpha$ , lenfotoksin, endotelin-1, EGF (epidermal büyüme faktörü), PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü), IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, TGF- $\alpha$ , GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) ve IFN- $\gamma$  gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin kombine etkisi ile sekonder olarak epidermal proliferasyon oluşmaktadır.<sup>36,51,52</sup> Proinflamatuvar sitokinlerin artmış aktivitesine karşın bunu dengelemesi gereken antiinflamatuvar sitokinlerin örneğin IL-1RA ve IL-10'un salınımı ve aktiviteleri azalmıştır.<sup>2</sup>

Kemokinler, küçük molekül ağırlığına sahip kemotaktik özellikleri olan sitokinlerdir. Hücre yüzeyindeki kemokin reseptörlerine bağlanarak, hücre trafiğini, hücrenin hareketini ve yaşamsal döngüsünü düzenlerler. Psoriasis patogenezinde özellikle T hücreleri ile ilişkili kemokinler ön plana çıkmaktadır. Bunlardan CCR6 (kemokin reseptör 6), Th17 hücreleri ve immatür DH'ler üzerinde ekspresyone edilmektedir. Psoriasisli deride CCR6 yanı sıra onun ligandı olan CCL20 ve daha birçok kemokinin ekspresyonları artmıştır. Ancak bunlardan CCR6'nın psoriasis gelişimi için temel olduğu belirtilmektedir. CCR6 eksikliği olan farelerde IL-23 enjeksiyonunu takiben ortaya çıkması beklenen psoriaziform plaklar gözlenmemiştir.<sup>39,53</sup>

TNF- $\alpha$  psoriasisdeki en önemli proinflamatuvar sitokindir.<sup>54,55</sup> DH ve LH'den, monosit ve makrofajlardan, keratinositlerden, mast hücrelerinden, aktive CD4(+) ve CD8(+) T hücrelerden ve NKT hücrelerden salınmaktadır.<sup>43,47,49,55</sup>

Psoriatik deride, serumda ve sinoviyumda TNF- $\alpha$  ekspresyonu artmıştır. TNF- $\alpha$  keratinosit proliferasyonunu artırmakta, keratinosit apoptozisini inhibe etmektedir. Epidermal hücrelerden antilökoproteinaz ve  $\beta$ -defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin salınımını artırmakta, keratinositlerde IL-8 ve TGF- $\alpha$  üretimine yol açmakta, keratinositler, endotel hücreleri ve DH'de ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca TNF- $\alpha$  psoriatik deride VEGF salınım ve ekspresyonundan, yani anjiyogenezden de sorumludur.<sup>56,57</sup> IL-17 ise son yıllarda tanımlanan Th17 hücrelerinden salınan psoriasis patogenezinde özellikle üzerinde durulmaya başlanan bir sitokindir. Salınımı IL-23 tarafından uyarılırken birlikte salındığı IL-6 ve IL-22 gibi sitokinlerle birlikte TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Bu sitokinler epidermal ve dermal hücrelerin gen ekspresyonlarını, keratinositlerin maturasyonunu etkilerler. Erken psoriasis lezyonlarındaki nötrofillerin dokuya göçüne, keratinosit proliferasyonuna neden olurlar.<sup>2,16,32,35</sup>

IL-22, keratinosit proliferasyonunu artırır ve farklılaşmasını azaltır. Keratinositlerin defensin, psoriasin gibi protein ekspresyonunu artırır.<sup>35</sup> Defensinlerin hem antimikrobiyal hem de kemotaktik özellikleri vardır. Epidermal uyarılara karşı salgılanmaları Koebner fenomeni patogenezinde defensinlerin rolünü desteklemektedir.<sup>58</sup>

IFN- $\gamma$  da psoriasis patogenezinde temel sorumlu sitokinlerden biridir ve etkisini keratinositler üzerinden bazı sitokinlerin salınımını uyararak, bazı moleküllerin ekspresyonunu artırarak ve T hücrelerin dolaşımdan dermis ve epidermise göçünü kolaylaştırarak gösterir.<sup>59</sup>

IL-12 ve IL-23 de psoriasis lezyonlarından sorumlu tutulmaktadır. IL-12 CD4(+) veya CD8(+) naif T hücrelerinin diferansiyasyonuna ve bunlar tarafından IL-2 ve IFN- $\gamma$  salınımına, NK hücre aktivasyonuna yol açmaktadır. IL-23 yapısal olarak IL-12'ye benzemekte ve dendritik hücre, B hücresi, monosit, makrofaj ve keratinositlerden salınmaktadır.<sup>54,60</sup> Farelerde IL-23'ün intradermal injeksiyonu epidermal proliferasyona yol açmaktadır.<sup>61</sup> IL-23'ün esas görevi IL-6 ve TGF- $\beta$ 1 ile birlikte Th17 proliferasyonunu uyarmaktır.<sup>54,60</sup> Bunun dışında antijen sunucu hücre aktivasyonunu da artırabilir. Psoriasis lezyonel deride IL-23 ve IL-17A aşırı

ekspresyonu bulunduğu ve klinik iyileşme ile IL-23 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bir hipoteze göre psoriasis Th1 hastalığı değil Th17 hastalığıdır.<sup>61</sup>

Psoriasis patofizyolojisinde yukarıda saydığımız birkaç temel sitokin haricinde ileride yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar için hedef oluşturacak, PDGF, insülin benzeri büyüme faktörü 1 gibi çeşitli büyüme faktörleri ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-24 gibi sitokinler de rol oynamaktadır.<sup>52</sup>

### 2.1.5 Klinik

Psoriasis, klinik olarak keskin sınırlı, eritemli, beyaz skuamli papül veya plaklarla karakterize papüloskuamöz hastalıklardan biridir. Psoriasis lezyonlarının belirgin dört özelliği vardır: Keskin sınırlıdır, yüzeysel sedef rengi skuamla kaplıdır, skuamın altındaki deri parlak ve homojen eritem gösterir ve psoriasis skuamları kaldırıldığında noktasal kanama odakları gelişir.<sup>16</sup>

#### *Klinik Tipler*

#### *KRONİK PLAK PSORİAZİS*

Psoriasisin en sık görülen tipidir. Eritemli, sedef rengi skuamli ve keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir. Yeni oluşan lezyonlar toplu iğne başı büyüklüğünde makül ve papüllerle başlar ve takiben üzerinde skuamlar gelişir. Başlangıç papülleri zamanla genişleyerek plakları oluşturur. Lezyonlar dizler, dirsekler, saçlı deri, lumbosakral bölge, el ve ayaklara yerleşme eğilimindedir ve genellikle bilateral ve simetrikdir. Psoriasis lezyonunun üstü künt bir cisimle kazınacak olursa skuamlar kuru beyaz lameller halinde dökülürler, bu bulguya mum lekesi belirtisi adı verilmiştir. Bu fenomen parakeratozun klinik bulgusudur.<sup>1</sup> Skuamların kaldırılmasından sonra kazıma işine devam edilirse lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve son zar fenomeni olarak bilinir.<sup>14</sup> Psoriasis plağı kazındığında skuamların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama odakları histopatolojik olarak uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve Auspitz belirtisi olarak bilinir.<sup>16</sup> İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde Woronof halkası adı verilen hipopigmente bir zon gelişir. Bu

perilezyonel beyaz halkanın lokal olarak o bölgede prostoglandin E sentezlenmemesine bağlı vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>2,14</sup>

Psoriasis hastalarında sübjektif yakınma olarak %63-84 oranında kaşıntı bulunabilir. Kaşıntı genellikle lezyonların yayıldığı dönemlerde sık görülür. Hastalığın seyri kronik olmasına rağmen tamamen düzelme dönemleri olabilir.<sup>2</sup>

#### *GUTTAT PSORİAZİS*

Genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşim gösteren ani başlangıçlı, yaygın, birbirinden ayrı, küçük (2-15 mm) eritemli skuamlı papüllerdir. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür.<sup>62</sup> Guttat psoriasis HLA-Cw6 ve yüksek anti-streptolizin O titreleri ile güçlü bir birliktelik gösterir.<sup>63</sup> Streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonu lezyonların başlamasını veya alevlenmesini tetikleyen bir faktördür. Ayrıca guttat psoriazise agresif lokal tedaviler ve sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi de neden olabilir. Aile hikayesi pozitif olan guttat psoriazisli hastalar yaşamlarının ileri dönemlerinde kronik plak psoriasis gelişmesine eğilimlidirler. Guttat psoriasisın prognozunun diğer tiplere göre daha iyi olduğu bilinmektedir.<sup>62</sup>

#### *ERİTRODERMİK PSORİAZİS*

Psoriasisın saçlı deri, yüz, gövde, kollar, bacaklar ve tırnaklar da dahil olmak üzere vücut bölgelerinin % 90'ından fazlasını tutarak oluşturduğu ciddi bir klinik tiptir. Skuamlar kronik stabil psoriasisdeki gibi kalın ve yapışık değil, daha yüzeyledir, eritem ön plandadır. Hastalarda ateş, halsizlik, yaygın lenfadenopati, sıvı ve elektrolit dengesizliği gelişebilir. Psoriasis alevlendirebilen tetikleyici faktörler ile birlikte oluşabilen eritrodermik psoriasis, psoriasis vulgaris lezyonları olmadan aniden de başlayabilir. Eritrodermik psoriasis diğer klinik tiplere göre tedavilere daha dirençli seyredebilir. Periferik vazodilatasyona ikincil prerenal böbrek yetmezliği, oligüri ve kalp yetmezliğine neden olarak mortaliteye yol açabilen ciddi bir klinik tablodur.<sup>1,14,16</sup>

#### *PÜSTÜLER PSORİAZİS*

Steril püstüllerle seyreden ve inatçı bir psoriasis formu olan püstüler psoriasisın jeneralize (Zumbusch tipi) ve lokalize (Barber ve akrodermatitis continua) olmak üzere iki klinik tipi vardır.

Jeneralize püstüleri psoriazis yaygın eritemli zeminde jeneralize steril püstüleri, sistemik belirtiler, ateş ve tekrarlayan ataklarla karakterize nadir görülen, fatal olabilen bir psoriazis tipidir. Tetikleyici faktörleri arasında enfeksiyonlar, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı, gebelik (impetigo herpetiformis), kömür katramı veya ditranol gibi iritan topikal tedaviler, hipokalsemi ve ilaçlar sayılabilir. Akut atak sırasında deride önce eritem ve hassasiyet gelişir. Genel durum bozukluğu, 39-40°C ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik semptomlardan saatler sonra eritemli zeminde toplu iğne başı büyüklüğünde püstüleri gelişir. Fleksural bölgelerde daha sık görülen püstüleri bazen anüler veya sirsine şekiller oluşturabilir. Daha sonra püstüleri kuruyarak üzeri soyulur ve skuam veya kahverengi krut bırakır. Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış görülebilir. Şiddetli seyreden hastalıkta konjestif kalp yetmezliği, sekonder enfeksiyon gelişimi, akut tübuler nekroza sekonder böbrek yetmezliği görülebilir. Bu hastalar hospitalize edilerek tedavi edilmelidir.<sup>64</sup>

Lokalize püstüleri psoriazis avuç içi, ayak tabanı veya parmaklarda eritemli zemin üzerinde 1-2 mm çaplı püstüleriyle karakterizedir, nadiren kronik plak psoriazis lezyonları ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Kronik, tekrarlayıcı bir seyir göstererek tedavi gerektirir.<sup>2</sup>

### ***Psoriazisde özel bölgeler***

#### ***SAÇLI DERİ PSORİAZİSİ***

Saçlı deri, psoriazisin en sık tuttuğu bölgelerden biridir. Saçlı deri psoriazisinin önemli bir özelliği yüzün periferi, ense ve retroauriküler bölgelerde saç çizgisi sınırına kadar ilerleyebilmesidir. Saçlı deri psoriazisi tek başına görülebileceği gibi püstüleri psoriazis, eritrodermik psoriazis ve PsA ile birlikte de görülebilir. Çoğu olguda kronik plak psoriazis ile birlikte dir.<sup>2,16</sup>

#### ***PALMOPLANTAR PSORİAZİS***

El ve ayakların volar yüzlerinde kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı, keratotik, fissüre lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar el ve ayak sırtına taşıp bu bölgelerde de yerleşim gösterebilirler.<sup>1</sup>

### *İNVERS PSORİAZİS*

Aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge, popliteal fossa ve antekubital fossa gibi fleksural bölgelerin tutulduğu tipe denir. Lezyonlarda sürtünme ve nemden dolayı skuam görülmez. Lezyonlar eritemli, keskin kenarlı infiltratif plaklar şeklindedir.<sup>2</sup>

### *GENİTAL ve PERİANAL PSORİAZİS*

Genital psoriasis genellikle generalize plak psoriasisinin bir parçası olarak görülür. Genital bölgede izole psoriasis tutulumu oldukça nadirdir. Erkeklerde daha sıktır. Genital bölge lezyonları hastalar açısından oldukça rahatsız edicidir, yaşam kalitesini bozar ve seksüel aktivitede kısıtlanmaya neden olur. Perianal bölgeyi tutan psoriasisde lezyonlar keskin kenarlıdır, gluteal aralığa doğru yayılabilir ve sıklıkla orta hatta fissürle karakterizedir.<sup>65</sup>

### *ORAL MUKOZAL TUTULUM*

Akrodermatitis continua ve püstüler psoriasisli hastalarda “anulus migrans” adı verilen, histolojik olarak coğrafik dile benzerlik gösteren, oral mukozada nemli, beyaz skuamli, gezici, anüler eritemli lezyonlar tariflenmiştir. En sık yerleşim yeri dildir.<sup>2</sup>

### *TIRNAK PSORİAZİSİ*

Psoriasisin diğer bulgularıyla birlikte, farklı derecelerde ve klinik formlarda tırnak distrofisi de görülebilmektedir. Psoriasisli hastaların yaklaşık %50'sinde görülmekte olup bazen hastalığın tek bulgusu olabilmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir. Tırnak tutulumu olan hastalarda PsA artmış insidanda görülür.<sup>66</sup>

Psoriasis tırnakta matriks ve yatak tutulumu yaparak çeşitli bulgulara yol açar. Psoriasis tırnak matriksini tuttuğu zaman lunulada kırmızı yuvarlak alanlara, tırnak plağında lökonişi, pitting (yüksük tırnak) ve ufalanmaya neden olur. Tırnak yatağı tutulumuna bağlı olarak yağ damlası (Salmon lekesi), subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve onikoliz ortaya çıkar. Bu bulgular genellikle aynı hastada el ve ayak tırnaklarında bir arada görülebilir. Psoriatik pittingler büyük, derin ve tırnak plağı içinde düzensiz dağılımlıdır. Pitting proksimal tırnak matriksindeki küçük parakeratotik odaklar sonucu oluşur. Yağ damlası belirtisi tırnak plağı altından görülebilen düzensiz şekilli sarı-turuncu renk değişiklikleri şeklindedir ve psoriasis

için oldukça spesifiktir. Subungal hiperkeratoz genellikle tırnakların distal kısımlarına yerleşir. Subungal hiperkeratoza bağlı keratozun zamanla ufalanarak dökülmesi sonucu onikoliz meydana gelir. Eritemli sınırlı onikoliz tırnak psoriazisi için tipiktir. Subungal hiperkeratoz ve distal onikoliz tırnak yatağının distal kısmının parakeratozuna bağlıdır.<sup>2,66</sup>

### ***Eşlik eden morbiditeler***

Psoriasis çok çeşitli sistemik hastalıklar ile birliktelik göstermektedir. PsA, anksiyete, depresyon, alkolizm, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, alkolik olmayan karaciğer hastalığı, lenfoproliferatif maliniteler ve multipl skleroz en çok bildirilen hastalıklardır. Yukarıda bahsi geçen bu hastalıkların psoriasis ile ortak patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu morbiditelerin psoriasisli hastalarda yaşam beklenti süresini kısalttığı bu nedenle de önem taşıdıkları üzerinde durulmaktadır. Bu bilgiler günümüzde psoriasisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.<sup>67</sup>

### **2.1.6 Histopatoloji**

Aktif psoriatik lezyonda gözlenen histopatolojik değişiklikler rete çıkıntılarında düzenli uzama (akantoz), stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositlerin bulunması (parakeratoz), granüler tabakanın incilmesi veya kaybolması (hipogranüloz), stratum korneum veya hemen altında yerleşen parakeratoz alanı içerisinde nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroabseler (Munro mikroabseleri), stratum spinosumda süngerimsi boşluklar içerisine yerleşen nötrofiller tarafından oluşturulan Kogoj püstülleri olarak sıralanabilir. Erken lezyonlarda dermal papillada ödem, kapiller dilatasyon ve perivasküler alanda lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrattan oluşan dermal değişiklikler ön plandadır. Rölatif olarak spongiozun olmaması veya nadiren görülmesi dermatitten ayırımında önemli bir faktördür. Suprapapiller inceleme ve üst dermiste genişlemiş kıvrıntılı kapiller yapıların görülmesi klinikte Auspitz işareti ile korele bulgulardır.<sup>2</sup>



### 2.1.7 Tedavi

Psoriasisde genellikle tedavi planı hastalığın şiddeti, lezyonların yerleştiği bölgeler, lezyonların özellikleri, yaş, cinsiyet, çocuk isteği, eşlik eden sistemik bulgular, sistemik hastalıklar ve hastanın istekleri göz önünde bulundurularak düzenlenir. Psoriasis tedavisinde topikal ajanlar, sistemik ajanlar, fototerapi ve biyolojik ajanlar olmak üzere başlıca dört yöntem kullanılır. Sistemik tedaviler genellikle şiddetli plak tip hastalıkta [Vücut Yüzey Alan > %10 veya PASI (“Psoriasis Area Severity Index”) >10], generalize püstüler psoriasis, psoriatik eritrodermi, şiddetli PsA, topikal ajanlar ve fototerapiye dirençli hastalarda kullanılır. Yüz, tırnak, palmoplantar bölge ve genital tutulum gibi fiziksel veya psikososyal bozukluklara yol açan durumlarda da sistemik tedaviler kullanılabilir.<sup>68</sup>

#### *Topikal tedaviler*

##### *KORTİKOSTEROİDLER*

Tüm dünyada psoriasis tedavisinde en sık reçetelenen topikal ilaçlardır.<sup>69</sup> Psoriasis tedavisinde kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünesupresif özelliklerinden faydalanılmaktadır. Bu özellikleri sayesinde psoriatik lezyonlarda eritem, skuam ve eşlik eden kaşıntıda azalmayı sağlamaktadırlar. Süperpotent ve potent (sınıf 1 ve 2) kortikosteroidler topikal monoterapinin en sık kullanılan ajanlarıdır, yüz ve kıvrım bölgelerinde ise daha düşük potensli kortikosteroidler (sınıf 3) tercih edilmektedir.<sup>70</sup> Kortikosteroidlerin olası yan etkileri arasında; deri atrofisi, telanjiektazi ve stria oluşumu, steroid aknesi, hipertrikoz, tedavi kesilmesi sonrası hızlı relaps ve/veya stabil olmayan ya da püstüler forma dönüşüm sayılabilir. Nadir görülmekle birlikte sistemik yan etkiler de (özellikle çocuklarda hipotalamik-pitüiter-adrenal aksta baskılanma) ortaya çıkabilmektedir.<sup>71</sup> Topikal kortikosteroidler antralin, tazaroten ve vitamin D analogları ile kombine edilebilirler. Bu tür kombinasyonlar her iki ajanın da yan etkilerini azalttığından sıklıkla tercih edilmektedir.<sup>72</sup>

##### *KATRAN*

Psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biri olan kömür katranı anti-inflamatuvar, antibakteriyel, antipruritik ve antimitotik etkilere sahiptir. Kömür katranının kısa dönem yan etkileri follikülit (en sık), kontakt allerji ve nadiren irritasyondur. Kömür katranının kanserojen maddeler içerdiği bilinmektedir. Ancak

insanlarda deri ve iç organ kanserlerini artırdığına dair kesin veriler mevcut değildir. Katranın ultraviyole B (UVB) ile kombine olarak kullanımı Goeckerman tekniği olarak bilinir. Yüksek etkinliğine rağmen bu rejim uygulamayla ilgili zorluklar nedeniyle günümüzde çok sık tercih edilmemektedir.<sup>73</sup>

#### *ANTRALİN (DİTRANOL)*

Antralin serbest radikaller oluşturarak DNA sentezini inhibe eder. Bu nedenle keratinositler üzerinde doğrudan antimitotik etkiye sahiptir. Ayrıca nötrofil süperoksit oluşumunu ve monositlerin IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  üretimini baskılayarak immün sistemi de etkiler. İlacın lokal yan etkileri, deri, giysi ve eşyaları boyaması, irritasyon yapması kullanımını ciddi oranda kısıtlamaktadır. Antralin stabil plak tip psoriasisde tercih edilmesi gereken bir topikal ajan olup inflame lezyonlarda, püstüller ve eritrodermik psoriasisde kullanılmamalıdır.<sup>1,2</sup>

#### *TAZAROTEN*

Topikal retinoik asit türevi olan tazaroten RAR- $\beta$  (retinoik asit reseptör-beta) ve RAR- $\gamma$ 'ya selektif olarak bağlanır. Antiinflamatuvar ve keratinosit farklılaşması ve proliferasyonunu düzenleyici etkileri vardır. Kortikosteroidlerle kombinasyonu tedavi etkinliğini artırırken kombine tedavide tazarotene bağlı irritasyon ve steroidlere bağlı deri atrofisi azalmaktadır.<sup>2</sup>

#### *VİTAMİN D ANALOGLARI*

Vitamin D analogları epidermal proliferasyonu inhibe eder, kornifikasyonu stimüle eder ve inflamasyonu baskırlar. Avrupa'da kullanımı onaylı vitamin D analogları kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitoldur. Kalsipotriolun en sık görülen yan etkisi lezyonel ya da perilezyonel irritasyondur. İritasyon etkisi nedeniyle kalsipotriol oklüzyonla kullanılmamalıdır. Haftada 100 gr'ın üzerinde dozlarda kullanıldığında hiperkalsemi gelişme riski mevcuttur. Lokalize psoriasisde ve uygun dozda kullanıldığında serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin takibi gerekli değildir ancak böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek taşı öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımları önerilmemektedir.<sup>74</sup>

### *TOPIKAL KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ*

Topikal takrolimus ve pimekrolimus kalsinörin enzimini inhibe ederek IL-2, 4, 5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller. İnvers psoriasisde, yüz ve genital bölge gibi ince derili bölgelerde tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Yüzde ve intertriginöz bölgelerde topikal kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımındaki potansiyel yan etkileri göz önüne alındığında, topikal takrolimus ve pimekrolimus gelecek vaat eden seçenekler gibi durmaktadır.<sup>75,76</sup>

### *KERATOLİTİK AJANLAR*

Keratolitik ajanlar psoriasis lezyonlarının skuamalarını gidermede ve bu yolla diğer topikal ilaçların penetrasyonunu artırmada etkilidirler. Psoriasis tedavisinde kullanılan başlıca keratolitik ajanlar salisilik asit, üre, glikolik asit ve  $\alpha$ -hidroksi asittir.<sup>2,16</sup>

### *Fototerapi*

Fototerapi, ultraviyole (UV) radyasyonu veren floresan lambalar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemidir. Topikal tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu yaygın psoriasisde sistemik tedavilerden önce fototerapinin kullanılması kabul gören bir uygulamadır.<sup>77,78</sup> Psoriasis tedavisinde kullanılan UV dalga boyları arasında UVB (290-320 nm) ve UVA (320-400 nm) ışınları bulunmaktadır.

UV radyasyonu psoriasisde etkisini çeşitli mekanizmalarla gösterir. UVB'nin en iyi bilinen kromoforu nükleer DNA'dır. Nükleotidler tarafından UVB absorpsiyonu sonrası, başlıca pirimidin dimerleri olmak üzere, DNA fotoürünleri oluşur. Bu fotoürünler, hücre siklusunun ilerlemesini durdururlar. Bu etkinin psoriasis tedavisinde en önemli mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir.<sup>79,80</sup> UVB etkisiyle prostaglandin salınımında artış ve sitokin ekspresyonunda değişiklik olduğu gözlenmiş, lezyonlu deride IL-12, IL-18 ve IL-23 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır.<sup>81,82</sup> Psoriasis patogenezinde önemli rol oynadığı yakın zamanda gösterilmiş olan Th17 hücrelerin de UVB radyasyondan etkilendikleri saptanmıştır. Dar bant UVB'nin IL-23/IL-17 yolağını baskıladığı, IFN- $\gamma$  üretimini azalttığı saptanmıştır.<sup>83</sup> UVB ışınları etkisiyle doğal öldürücü hücre aktivitesinin azaldığı ve T hücre apoptozunun indüklendiği gözlenmiştir.<sup>84</sup> Ayrıca UV etkisiyle LH'in sayısının azaldığı, makrofajların apoptoza uğradıkları, sitokin sekresyon

paternlerinin değiştiği ve IL-10 salgısının artmasıyla Th1 tip yanıtta Th2 tip yanıtta kayış ortaya çıktığı saptanmıştır.<sup>85,86</sup> UV'nin derideki önemli kromoforlarından biri de ürokanik asittir. UVB etkisiyle trans ürokanik asit cis formuna çevrilir. Deride cis ürokanik asit varlığı, Th1 tip yanıtta Th2 tip yanıtta kayışa yol ačan sitokin ekspresyon değişikliklerine, epidermal antijen sunumunda azalmaya ve doğal öldürücü hücre aktivitesinin inhibisyonuna katkıda bulunur.<sup>85,87</sup>

PUVA'nın psoriasisdeki etkisi, psoralenlerin DNA ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Psoralen molekülü DNA çift sarmalı arasına girer. UV radyasyonu ile ortaya çıkan siklobütan fotoürünlerinin psoralen-DNA ile çapraz bağ oluşturması ile DNA transkripsiyonu engellenerek hücre siklusu durur. Psoralenler, ayrıca, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol aarak, doğrudan hücre membran hasarına da sebep olurlar.<sup>79</sup>

#### *PUVA (PSORALEN VE UVA) TEDAVİSİ*

PUVA tedavisi oral veya topikal psoralen kullanımını takiben geniş dalga bandında UVA uygulanması ile gerçekteştirilen, psoriasisde etkinliği yüksek olan bir tedavi yöntemidir. Oral psoralenler 8-metoksipsoralen, 5-metoksipsoralen ve trimetilpsoralendir. Topikal olarak ise 8-metoksipsoralen ve trimetilpsoralen kullanılabilir. Oral PUVA tedavisinde tedaviden 1,5-2 saat önce 8-metoksipsoralen 0,4-0,6 mg/kg dozunda içilir. Tedavi haftada 2-3 kez uygulanır. Ortalama 25-30 seans arasında klinik düzelme sağlanmaktadır. PUVA ile ortaya çıkabilen akut yan etkiler arasında kaşıntı, kuruluk, fotoonikoliz ve subungual kanama, PUVA ağrısı yer almaktadır. Psoralen ile ilişkili yan etkiler arasında mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı, bronkokonstriksiyon, karaciğer enzim yüksekliği sayılabilir. PUVA tedavisinin katarakta yol aabilme olasılığı nedeniyle, psoralen alındıktan sonra 12-24 saat süreyle göz koruması yapılması gereklidir. PUVA'nın uzun dönem yan etkileri arasında hipertrikoz, PUVA lentijinleri, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez yer almaktadır.<sup>88</sup>

#### *UVB TEDAVİSİ*

Psoriasis tedavisinde UVB 2 farklı dalgaboyu aralığında kullanılmaktadır. 311-313 nm dar band (DB) UVB, 290-320 nm geniş band (GB) UVB olarak tanımlanır. Psoriasisde en etkili UV spektrumunun 313 nm dalga boyundaki UVB ışınları olduğunun saptanmasıyla, GB-UVB fototerapisinin yerini DB-UVB fo-

toterapisi almıştır. DB-UVB tedavisi genellikle haftada 3 gün olarak başlanıp klinik düzelme sağlandıktan sonra sıklığı azaltılarak idame tedaviye geçilir. Genellikle 20 ile 36 seans DB-UVB tedavisi psoriasisde düzelme için yeterli olmaktadır.<sup>89</sup> Tedavi sırasında en sık görülen yan etki eritem olup, insidansı %10-94 arasında değişmektedir. Psoriatik plaklarda bül oluşumu, deride kuruluk, kaşıntı, herpes simpleks reaktivasyonu diğer yan etkiler arasında yer almaktadır.<sup>88</sup> Yapılan çalışmalar sonucunda tek başına DB-UVB'nin skuamoz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ya da melanom ile ilişkili olmadığı, ancak PUVA ile birlikte bazal hücreli karsinom riskinin az miktarda artırdığı gösterilmiştir. Çok sayıda tedavi almış olan hastaların uzun dönem izlemi, DB-UVB ile deri kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi daha net ortaya çıkaracaktır.<sup>90</sup>

### ***SİSTEMİK TEDAVİLER***

#### ***ASİTRETİN***

Asitretinin psoriasis endikasyonu, topikal tedaviye veya fototerapiye dirençli plak tip psoriasis yanında eritrodermik ve püstüler psoriazistir.

Retinoidler steroid reseptör üst ailesinden retinoik asit reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Retinoidlerin antiproliferatif ve immünomodülatör etkinliği vardır. Asitretin deride proliferatif aktiviteyi azaltır, epidermal keratinositlerin farklılaşmasını normalleştirir. Retinoidler keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini inhibe eder, nötrofillerin epidermis içine göçünü azaltır. Ayrıca psoriasis patogenezinde önemli role sahip regülatuar T hücrelerinin farklılaşmasını destekleyen Th-17 hücrelerinin IL-6 üzerinden indüksiyonunu inhibe eder.<sup>91</sup>

Maksimum yanıt için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir. Uygun doz etkinlik, tolerans ve yan etkiler birlikte değerlendirilerek belirlenir.<sup>92</sup> Asitretinin başlangıç dozu olarak 0.25- 0.5 mg/kg/gün önerilmektedir. Üç-dört hafta içinde ilacın etkinliği ve toleransa göre doz artışı veya azaltımı gerçekleştirilir. Maksimum doz 1 mg/kg/gün'dür.<sup>16</sup> Uzun süreli tedavide, yeterli etkiye sahip tolere edilebilen düşük bir idame dozu ile tedavi sürdürülmektedir.<sup>1</sup> Kronik plak psoriasis hastalarında yeterli etkinliğin sağlanması için topikal tedaviler veya fototerapi ile kombinasyon tedavileri seçilmektedir. Eritrodermik veya püstüler psoriasis olgularında ise monoterapi önerilmektedir.<sup>2</sup>

Tedaviye başlamadan önce ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalı, serum lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, açlık kan şekeri ve gebelik testi istenmelidir. Tedavi sırasında hastalar yan etkiler açısından değerlendirilmeli, ilk 2 ay ayda bir, sonra 2 ayda bir serum lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri, 3 ayda bir tam kan sayımı ve kreatinin, tedavi süresince gebelik testi, yılda bir kez spinal grafi tetkikleri yapılmalıdır.

Asitretin kullanımına bağlı yan etkiler keilit, kserozis, kaşıntı, palmoplantar soyulma, mukozalarda kuruluk, retinoid dermatiti, fotosensitivite, saç dökülmesi, hipertrigliseridemi, burun kanaması, paronişi, kas-eklem ağrısı, parestezi, kseroftalmi, gece körlüğü, psödötümör serebri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hiperostozistir. Hiperostozis dışındaki yan etkiler geri dönüşümlüdür.<sup>68,92</sup>

#### *METOTREKSAT*

Psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan metotreksat, orta şiddette ve şiddetli plak tip psoriasis, PsA, şiddetli tırnak psoriazisi ile eritrodermik ve püstüler formlarda endikedir.<sup>2</sup>

Bir folik asit analogu olan metotreksat, dihidrofolat redüktazı yarışmalı olarak inhibe ederek DNA sentezini ve hücre bölünmesini durdurur. Aktive T lenfositler ve keratinositlerde nükleik asit sentezinin inhibisyonunun metotreksatın antiproliferatif ve immünomodulatör etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>92</sup>

Metotreksat psoriasis tedavisinde haftalık oral veya parenteral uygulamayla kullanılmaktadır. Oral uygulama tek doz halinde veya 12 saat arayla üç doz şeklinde verilebilir. Oral ve parenteral uygulama arasında etkinlik ve toksisite açısından hemen hemen hiç fark olmadığı görüşü hakimdir.<sup>93</sup> Metotreksat tedavisine 2.5-5 mg/hafta test dozunun ardından, 7.5 mg/hafta ile başlanmakta ve klinik yanıtın seyrine göre sıklıkla maksimum 22,5 mg/hafta dozuna çıkılmaktadır. Bu dozun üzerine çıkılmaması önerilse de, maksimum dozu 30 mg/hafta olarak belirleyen görüşler de mevcuttur. Doğrudan 15 mg/hafta veya daha üzerindeki dozlarla tedaviye başlamayı öneren çalışmalar da mevcuttur. Remisyon sağlandıktan sonra uzun dönem kullanım açısından mümkün olan en düşük doz seçilerek tedavi devam ettirilir. Etkisi yavaş ortaya çıkan bir ilaç olduğundan, doz artışlarında klinik etki için en az dört hafta beklemek gerekebilmektedir. Gastrointestinal ve hematolojik

yan etkilerin engellenmesi için metotreksata ek olarak folik asit kullanımı konusunda farklı görüşler bulunmakla birlikte, genel olarak metotreksatın alınmadığı günlerde 1-5 mg/gün dozunda folik asit hastalara önerilmektedir.<sup>68,94</sup>

Metotreksat kullanımı gebelikte, laktasyon döneminde, şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, aktif enfeksiyon durumunda, ağır anemi, lökopeni, trombositopenide, aktif peptik ülserde, ileri derecede azalmış akciğer fonksiyonu durumunda kontrendikedir.

Tedavi öncesinde ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalı, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, hepatit ve HIV serolojisi, PPD (“purified protein derivative”) testi, akciğer hastalığı öyküsü olanlarda akciğer grafisi, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, anlamlı karaciğer hastalığı öyküsü varsa karaciğer biyopsisi yapılması, mümkünse prokollajen tip III aminoterminal peptit (PIIINP) düzeyine bakılması önerilir. Tedavinin izleminde 1. haftada ve ilk 2 ay 2 haftada bir, sonra 2-3 ayda bir tam kan sayımı, ilk 2 ay 2 haftada bir, sonra 2-3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki, mümkünse her 3 ayda bir PIIINP düzeyi istenmelidir.<sup>68,92</sup> Karaciğer hasarı için düşük risk grubunda olan hastalarda kümülatif metotreksat dozunun 3,5-4 grama kadar yükseltilebileceği, bu doza ulaşan hastalarda karaciğer biyopsisi, başka bir tedaviye geçilmesi veya biyopsisiz daha yakından AST (aspartat aminotransferaz) takibi seçeneklerinden birinin uygulanması önerilmektedir. Risk faktörlerini taşıyan hastalarda (diabet öyküsü, obezite, anormal karaciğer fonksiyon testleri, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, aile öyküsünde genetik karaciğer hastalığı varlığı) öncelikle başka tedavilerin seçilmesi, eğer metotreksat mutlaka kullanılacaksa 2-6 ay içinde ilk karaciğer biyopsisinin yapılması, ardından her 1-1,5 gramda bir karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Karaciğer hasarının takibinde son yıllarda non- invaziv yöntemler daha ön plana çıkmış olup, serum PIIINP ve yüksek çözünürlüklü USG bu amaçla kullanılmaktadır.<sup>94</sup>

Metotreksat kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, karın ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, stomatit, saç dökülmesi, transaminaz yüksekliği, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal ülserdir. Daha nadiren nefrotoksisite, karaciğer fibrozisi ve siroz, pulmoner fibrozis görülebilir.<sup>68,92</sup>

### *SİKLOSPORİN*

Siklosporin şiddetli ve diğer tedavilere yanıt vermeyen dirençli psoriasis hastalarında, püstüler ve eritrodermik formlarda ve tırnak psoriasisinde endikedir.<sup>68</sup>

Siklosporin kalsinörünü inhibe ederek aktive T lenfositlerin nükleer faktörlerine bağlı sinyal ileti yollarını bloke eder. Bu blokaj, IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi birçok inflamatuvar sitokinin seviyelerini azaltarak T lenfositlerin aktivasyonunu önler. Özellikle T lenfositler üzerinde immün sistemin önemli sinyal moleküllerini inhibe edici etkisi nedeniyle siklosporin selektif bir immünsüpresif olarak değerlendirilmektedir.<sup>95</sup>

Başlangıç dozu ikiye bölünmüş olarak alınan 2,5-3 mg/kg/gündür. Sıklıkla ilk 4 hafta aynı dozda kalındıktan sonra hastalık kontrolü sağlanana kadar doz 0.5 mg/kg/gün dozlarla arttırılabilir. Maksimum doz 5 mg/kg/gündür. Şiddetli hastalık halinde 5 mg/kg/gün dozda başlanarak kontrol elde edildiğinde aşamalı doz azaltımı gerçekleştirilebilir.<sup>95</sup> Hızlı ve yüksek etkinlik gösteren bir ilaç olan siklosporinin etkisi sıklıkla ilk 4 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Kullanılan doza bağlı olarak (2.5-5 mg/kg/gün) PASI 75 yanıtı 12 hafta sonunda ortalama %50-70, PASI 90 yanıtı ise ortalama %30-50 olarak bildirilmektedir.<sup>94</sup>

Siklosporin böbrek yetmezliğinde, kontrolsüz hipertansiyonda, şiddetli enfeksiyon durumunda, malinite varlığı veya öyküsü mevcut ise, PUVA tedavisi ile birlikte ve ardından, eşzamanlı immünsüpresif ilaç kullanımı durumunda, arsenik maruziyeti öyküsü varsa, malabsorbsiyon varlığında kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi C olup gebe hastalarda topikal tedaviler ve UVB fototerapisinden sonra 3. sıra ilaçlar arasında gösterilmektedir.<sup>68,94</sup>

Tedavi öncesinde ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalı, mutlaka kan basıncı ölçümü yapılmalı, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, serum sodyum, potasyum, magnezyum, ürik asit düzeyi, kolesterol ve trigliserit düzeyi, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi istenmelidir. Tedavi sırasında ilk ay 2 haftada bir, sonra her ay tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, sodyum, potasyum; ayda bir ürik asit düzeyi; 1. ayda ve sonra 3 ayda bir tam idrar tetkiki; 2 ayda bir kolesterol, trigliserit ve magnezyum düzeyleri istenmelidir.<sup>68,94</sup>



Siklosporine bağı başlıca yan etkiler böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon, gingival hiperplazi, hepatogastrik yakınmalar, tremor, halsizlik, baş ağrısı, hipertrikoz, hiperlipidemi, gastrik ülser, anemi, akne, konvulziyon, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemidir. Bu yan etkiler genellikle doza bağımlı olup doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir. Nefrotoksisite görülme riski ilaç kullanım süresi ile orantılı olarak artar. Bazal serum kreatinin değerinde %30'un üzerinde artış olduğunda kreatinin normal sınırlarda olsa dahi %25'lik doz azaltımı önerilmektedir. Bir ay içinde kontrol altına alınamayan, bazalin %30'u üzerinde devam eden artışlarda tedavi sonlandırılmalıdır. Bazal kreatinin değerinin %50'sinden daha fazla artış durumunda önce %50 doz azaltımı, eğer artış devam ediyorsa tedavinin sonlandırılması önerilmektedir. Hipertansiyon uygun şekilde tedavi edilip kontrol altına alınırsa tedaviye devam edilebileceği görüşü hakimdir. İlk tercih edilmesi gereken ilaçlar kalsiyum kanal blokörleridir.<sup>68,94</sup>

### ***BİYOLOJİK TEDAVİLER***

Biyolojik ajanlar arasında anti-TNF ajanlardan etanersept, infliksimab, adalimumab ve interlökini hedefleyen ajanlardan ustekinumab ülkemizde psoriasis tedavisinde onaylıdır.

### **GENEL KULLANIM PRENSİPLERİ**

Biyolojik tedavi konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedaviler ile yan etki gelişen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli plak psoriasisde, ileri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit edici hastalık (eritrodermik ve jeneralize püstüler psoriasis) durumunda ve PsA'te endikedir.

Aktif enfeksiyon, aktif veya latent tüberküloz varlığında, immünsüpresif tedavi alanlarda, premalign ve malign hastalığı veya hastalık öyküsü, kendinde veya 1. derece akrabalarında demiyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği (evre 3 ve 4), ilaca bağılı hipersensitivitesi olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik tedavi kontrendikedir.

Tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, ESH, akciğer grafisi, PPD veya yapılabilen merkezlerde spesifik interferon- $\gamma$  testi (Quantiferon® testi), ALT (alanin aminotransferaz), AST, serum kreatinin, CRP (C reaktif protein), hepatit B, C ve HIV serolojisi, gebelik testi istenmelidir. Tedavi takibinde 3., 6., 9. ve 12. aylarda tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, sedimentasyon, CRP, ALT, AST,

serum kreatinin düzeyleri istenmelidir.

Tüberküloz enfeksiyonu riski özellikle Anti-TNF ajan kullanacak hastalarda dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Tüberküloz açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi veya yapılabilen merkezlerde spesifik interferon- $\gamma$  analizini içermelidir. Akciğer filminde tüberküloz sekelinin olması, akciğer tüberkülozu olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temas içinde bulunulması, tüberküloz açısından yüksek riskli sağlık personeli olunması ve tedavi öncesi yapılan ilk PPD değerinin  $>10$  mm olması durumlarında koruyucu tedavi yapılmalıdır. Birçok yayın koruyucu tedavinin biyolojik tedaviden 1 ay önce başlanmasını ve tedavi ile beraber 9 ay boyunca 300 mg/gün isoniazid kullanılmasını önermektedir. Anti-TNF tedavi alan hastaların her 3 ayda bir ve tedavi kesildikten sonra 6 ay sonrasında kadar tüberküloz açısından klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.<sup>96</sup>

#### TNF- $\alpha$ İNHİBİTÖRLERİ

TNF- $\alpha$ , T lenfositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmaktadır. IL-1, IL-6 ve IL-8 dahil sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü kappa betayı up-regüle eder ve keratinosit çoğalmasını sağlar. TNF- $\alpha$  nötralizasyonu ile psoriasis ve PsA patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur.<sup>58</sup> Bununla beraber, bu sitokin doğal immünitelerde ve doğal öldürücü/CD8+ T lenfosit aracılı tümör hücre yıkımında görev aldığından TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin güvenlik profilleri enfeksiyon ve malinite riski açısından takip altındadır.<sup>97,98</sup>

#### *Adalimumab*

TNF- $\alpha$ 'ya spesifik tamamen insan monoklonal IgG1 antikorudur. Hem çözüdür hem de transmembran TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak TNF- $\alpha$ 'nın reseptörüne bağlanmasını engeller. Transmembran TNF- $\alpha$ 'ya bağlandığında kompleman ile tetiklenen sitolize aracılık eder.<sup>94,98</sup>

Adalimumab ilk hafta 80 mg subkutan olan yükleme dozunun ardından bir hafta sonra 40 mg ve takiben 15 günde bir 40 mg subkutan olarak kullanılır.<sup>96</sup>

Adalimumab tedavisine bağlı olarak hastaların %20'inde ağırlı enjeksiyon alanı reaksiyonları görülebilir fakat bu reaksiyonlar tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler başağrısı, nazofarenjit,

rinit, bronşit, trigliserit artışı, dispepsi, bulantı, üriner sistem enfeksiyonları ve yorgunluktur.<sup>94</sup>

### *İnfliksımab*

İnfliksımab; mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Hem çözüner hem de transmembran TNF- $\alpha$  moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı sitolize yol açar.<sup>94</sup>

İnfliksımab tedavisinde doz vücut ağırlığına göre belirlenir. İlaç 0., 2. ve 6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır.<sup>96</sup>

İnfliksımaba bağlı en sık rastlanan yan etkiler infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup intravenöz infüzyon sırasında veya hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren anafaksi olarak görülmektedir. Klinik çalışmalarda hastaların %20'sinde infüzyon reaksiyonlarına rastlanmıştır ancak hastaların ancak %2'sinde bu sebeple tedavi kesilir.<sup>99</sup> Reaksiyonlar sıklıkla hafiftir ve başağrısı, titreme, bulantı, dispne ve flushing görülür. Bu reaksiyonları baskılamak için sıklıkla hastalara infüzyon öncesinde antipiretik, antihistaminik ve sistemik steroid tedavisi verilir. Tedavi sırasında klinik cevabı azaltan nötralizan antikor gelişme riski yaklaşık %10-30'dur. Bu antikorlar infüzyon reaksiyonları ve tedaviye yanıtızlık ile doğrudan ilişkilidir.<sup>96</sup>

### *Etanersept*

Etanersept TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözüner füzyon proteindir. Dimer yapısındaki ilaç vücutta bulunan monomerik yapıdaki reseptörlere doğal TNF- $\alpha$ 'dan 50-1000 kat yüksek afinite gösterir. Etanersept sadece çözüner TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır, hücre membranına bağlı olana etkisi yoktur.<sup>100</sup>

Onaylanmış tedavi şeması ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg subkutan (100 mg/hafta) ve takiben 50 mg/haftadır. İlk 12 haftada PASI 50 düzeyine ulaşmayan hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.<sup>101</sup>

Etanersept tedavisine ait en sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon alanı reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve başağrısıdır.<sup>96</sup>

## *İNTERLÖKİNLERİ HEDEFLEYEN AJANLAR*

### *Ustekinumab*

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'nin p40 alt ünitesine bağlanarak Th1 ve Th17 hücrelerin aktivasyonunu engeller.

Kronik plak psoriazide 45 mg, vücut ağırlığı 100 kg üzerinde olan hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda birer, sonrasında 12 haftada bir subkutan enjeksiyon olarak uygulanır.<sup>96</sup>

Ustekinumab, iyi tolere edilir, dozu kesmeyi gerektirecek bir yan etkisi yoktur, yan etkileri minimal ve geçicidir.<sup>94</sup> Sık rastlanan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikor gelişimi (%5) gözlenir.<sup>96</sup>

## **2.2. Psoriatik Artrit**

### **2.2.1. Tanım**

Psoriatik artrit, psoriasis ile ilişkili olarak gelişen romatoid faktörün (RF) genellikle negatif olduğu kronik inflamatuvar bir artrittir. Ortak olan birçok klinik özelliğinden dolayı seronegatif SpA'ler arasında değerlendirilmektedir.<sup>102</sup>

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Genel popülasyonda PsA prevalansı %0,04-0,2 arasında değişirken psoriazisli hastaların %5-42'sinde PsA gelişmektedir.<sup>103</sup> Hastaların yaklaşık %75'inde deri lezyonları artritlen önce başlarken %15 vakada bu ikisi eş zamanlı olarak ortaya çıkar. %10 vakada ise artrit deri lezyonlarından önce başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 25-40 arasındadır. Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arası fark yoktur.<sup>5</sup>

### **2.2.3. Patogenez**

Psoriatik artrit CD8 (+) T hücreler ve T hücre kaynaklı sitokinlerin önemli rol oynadığı poligenik otoimmün bir hastalıktır. Patogenezde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün mekanizmalar sorumludur.<sup>102</sup>

Psoriatik artritli hastaların akrabalarında, %15 oranında PsA, %30-45 oranında psoriasis görülmektedir. Hastaların %40 ile 50' sinde HLA-B27 pozitifdir.

Bu oran sakroileit ve spinal tutulumlu olgularda daha da yüksektir. Yapılan çeşitli çalışmalarda HLA-B27 ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA-Cw6 ile oligoartiküler tutulum, HLA-DR4 ile simetrik poliartiküler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir.<sup>104</sup> HLA-B38 ve HLA-B39 periferel artrit ile ilişkili bulunmuştur.<sup>102</sup>

Çevresel faktörlerden enfeksiyonların tetikleyici rol oynayabileceği öne sürülmekle birlikte yapılan çalışmalarda kesin bir ilişki saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda PsA başlangıcında travmanın tetikleyici rol oynayabileceği gösterilmiştir. Biyomekanik stres sonucu oluşan mikrotravma ile eklem veya entezlerde proinflamatuvar sitokin sentezinin arttığı öne sürülmüştür.<sup>102</sup>

Psoriatik artrit eklemler ve entezlerde aktive T hücrelerinden oluşan lenfositik infiltrasyon mevcuttur ve IL-1, IL-2, IL-10, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artmıştır. Bu sitokinler çeşitli adezyon moleküllerini uyararak inflamasyon bölgesine lenfosit göçünü artırır. TNF- $\alpha$  MMP üretimini artırarak kırıkta degradasyona ve anormal kemik dönüşümüne neden olur. Ayrıca monositlerin osteoklastlara dönüşümünü indükleyerek osteolizis ve osteodestruksiyona yol açar.<sup>102</sup>

#### **2.2.4. Sınıflama**

Günümüzde PsA için geçerli, uluslararası kabul görmüş tanı ve sınıflama kriterleri yoktur. Değişik çalışma grupları tarafından farklı sınıflama sistemleri tanımlamıştır. Bunlardan en çok kabul görüp kullanılanları CASPAR tanı kriterleri ve Moll ve Wright sınıflamasıdır.<sup>105</sup> CASPAR tanı kriterleri Tablo 2.1'de, Moll ve Wright sınıflaması Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

**Tablo 2.1.** CASPAR tanı kriterleri <sup>105</sup>

İnflamatuvar eklem değişikliği (eklem, omurga ya da entezlerde) + aşağıdakilerden $\geq 3$ tanesi mevcut olmalıdır
1. Psoriasis bulgusu (a, b, c'den herhangi birisi) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Halen mevcut psoriasis (2 puan)</li> <li>b. Geçmişte kendinde psoriasis öyküsünün olması (1 puan)</li> <li>c. Birinci veya ikinci derece akrabalarda psoriasis öyküsü olması (1 puan)</li> </ul>
2. Psoriatik tırnak bulgularının olması (1 puan)
3. Negatif romatoid faktör (RF) (lateks haricindeki yöntemlerle) (1 puan)
4. Daktilit ( a veya b'den herhangi birisi) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Halen mevcut daktilit (1 puan)</li> <li>b. Daktilit öyküsü (1 puan)</li> </ul>
5. Eklem çevresinde yeni kemik oluşum bulgusu: El ve ayak düz grafilinde yeni kemik oluşum bulgusu (1 puan)

**Tablo 2.2.** Moll ve Wright sınıflaması <sup>105</sup>

1. El ve ayağın distal interfalangeal eklemlerinin artriti
2. Romatoid artrit benzeri simetrik poliartrit
3. Artritis mutilans
4. Mono ve asimetrik oligoartrit
5. Spondilit

### 2.2.5. Klinik özellikler

Psoriatik artrit genellikle ataklarla giden kronik bir seyre sahiptir. Tutulan eklemlerde ağrı, hassasiyet, şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Ağrı istirahatle ortaya çıkar, hareketle azalır. Hastalarda genellikle 30 dakikadan daha uzun süren sabah tutukluğu mevcuttur. <sup>106</sup>

Eklem tutulumu periferik veya aksiyel olabilir. Periferik artrit daha sıktır. Hastalığın erken döneminde en sık **asimetrik oligoartrit** görülür. <sup>102</sup> El ve ayakların hem distal (DİF) hem de proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerinin inflamasyonu PsA'nın en yaygın bulgusudur. Romatoid artritin (RA) aksine metakarpofalangeal (MKF) eklem PsA'te nadiren tutulur. Bir parmağın PİF veya hem DİF hem de PİF

ekleminin tutulumu klasik **sosis parmakla** sonuçlanabilir. **Sadece DİF eklemlerinin tutulumu** PsA için ‘klasik’ ancak nadir bir bulgudur. Bu varyant ilişkili tırnak tutulumu ile bağlantılı olabilir. Bazı hastalarda bu eklemlerde fleksiyon kontraktürü gelişebilir. **Romatoid artrit benzeri** görünümde klinik bulgular orta veya küçük eklemlerin özellikle PİF, MKF, dirsekler, el ve ayak bileği eklemlerinin simetrik poliartritinden oluşmaktadır. Hastalar çoğunlukla seronegatifdir, bazılarında RF pozitifdir. Klinik olarak bu varyantı RA’ten ayırt etmek zordur. Seropozitif hastalarda iki hastalığın aynı anda bulunup bulunmadığı tartışmalıdır. **Mutilan artrit** PsA’in en az görülen varyantıdır. Hastalarda eklem hasarı ve kalıcı deformiteyle sonuçlanan şiddetli, ilerleyici eklem inflamasyonu vardır. Parmaklar kısalır, genişler, osteoliz ve teleskopik fenomen nedeniyle palpasyonla daha yumuşak hale gelir. Psoriatik artritte görülen **spondilit** diz ve sakroiliak eklem tutulumlarıyla beraber aksiyal artrit olması nedeniyle ankilozan spondilite (AS) benzer şekildedir, birçok hastada periferik eklem tutulumu da vardır. Kişiler sıklıkla HLA-B27 pozitifdir ve birlikte inflamatuvar barsak hastalığı ve/veya üveit olabilir.<sup>107</sup>

**Daktilitte** bütün parmağın inflamasyonu söz konusudur. Etkilenen parmaktaki eklemlerin inflamasyonu kadar tendon kılıfının da inflamasyonu mevcuttur. Vakaların %30’unda görülür. Psoriatik artrit için spesifik kabul edilmekle birlikte reaktif artritte de görülebilmektedir.<sup>107</sup>

Tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerindeki inflamasyon olan **entezit** SpA’lerin karakteristik özelliklerindedir. Psoriatik artritte aşıl tendon ve plantar fascia insersiyolarında entezit saptanabilir. Radyolojik olarak tendonların pelvik kemiğe yapışma yerinde veya bazen diğer konumlarda da gözlenebilir. Entezopati hastalığın oligoartiküler formunda daha sık ve genellikle simetrik olarak gözlenir. Periferik artrit ve psoriazisi olan bir hastada entezit mevcudiyeti, RA ve psoriazis birlikteliğine karşı PsA’i destekler. Bazı PsA’li hastalarda tek taraflı üst ekstremitte ödemi de görülebilmektedir.<sup>107</sup>

Görünür psoriazis lezyonları olan bir hastada inflamatuvar artrit varlığında PsA’i teşhis etmek kolaydır. Psoriatik lezyonların yokluğunda ise tanıda zorluk olabilir. Hastanın öyküsü dikkatlice alınmalı ve fleksural alanlar, saçlı deri, tırnaklar mutlaka muayene edilmelidir. Klinik olarak deri tutulumu ile eklem tutulumunun şiddeti korele değildir. Ancak tırnak, saçlı deri, intergluteal ve/veya perianal bölge

tutulumu artmış PsA riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>108</sup>

Psoriatik artritli hastalarda eklem hassasiyetinin RA'ten daha az olması, PsA'teki sert efüzyonun gözden kaçırılması gibi nedenlerle önceleri PsA'in iyi huylu bir artrit formu olduğu düşünülüyordu. Fakat günümüzde hastalığın RA kadar şiddetli olduğu bilinmektedir. Psoriatik artritte klinik ve radyolojik hasar erken dönemde daha belirgin ve hızlı olmakla birlikte hastalık kronik dönemde yavaş progresyon gösterir, deformiteler artar ve günlük aktiviteler kısıtlanır. Deformitenin gelişiminin inflamatuvar aktivitenin derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> Psoriatik artritte HLA antijenleri deformitelerin progresyonu yönünden belirleyici olabilir. HLA-B27 taşıyan hastalar özellikle HLA-DR yokluğunda, HLA-B39 ve HLA-DQW3 taşıyan hastalar HLA-DR7 mevcudiyetinde progresyona yatkındırlar. Geç başlangıçlı PsA'in (60 yaşın üstü) geç başlangıçlı RA'e benzer şekilde çok sayıda aktif eklem tutulumu ve radyolojik olarak kemik erozyonu gösterdiği belirlenmiştir. Takipte ise RA'li hastaların uygun tedaviye iyi yanıt vermesi ve iyi prognoz göstermesine karşın, geç başlangıçlı PsA'li hastaların hızlı progresyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>109</sup>

İridosiklit, SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit) sendromu, onikopakidermoperiostoz, amiloidoz, IgA nefropatisi, aort kapak hastalığı PsA'te nadiren görülen ekstraartiküler bulgulardır.<sup>102</sup>

### **2.2.6. Laboratuvar bulguları**

Psoriatik artrit klinik bulgular olarak DİF eklem tutulumu, asimetrik oligoartiküler tutulum, fleksör tenosinovit ve sosis parmak, RF ve subkutan nodüllerin yokluğu, psoriazis için pozitif aile öyküsü ve psoriatik tırnak bulguları ile diğer artritlerden ayırt edilebilir. Romatoid faktör negatifliği dışında PsA tanısına yardım edecek spesifik bir test yoktur (RF %10'dan az olguda pozitif). Antinükleer antikor düzeyi kontrol grubu ile aynıdır. Sinovial sıvı inflamatuvar karakterde olup özellikle nötrofiller olmak üzere lökosit sayısı artmıştır Serum kompleman düzeyi, tanısal önem taşımamakla birlikte kontrol grubundan daha yüksek olma eğilimindedir.<sup>109</sup> Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları vakaların %50'sinde yükselmiştir. Kronik hastalık anemisi, hipergamaglobulinemi, hipoalbuminemi, hiperürisemi görülebilir.<sup>102</sup>



### 2.2.7. Radyolojik özellikler

Aksiyel radyografide asimetrik sakroileit, sindesmofit ve paravertebral ossifikasyon varlığı, periferal radyografide periartiküler osteopeninin rölatif azlığı, akroosteolizis, artrit mütillans, tüy gibi kabarık periostit mevcudiyeti PsA’te görülen başlıca radyografik bulgulardır.<sup>109</sup>

Son yıllarda USG SpA’lerde yumuşak doku tutulumunu değerlendirmede oldukça duyarlı ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. MRG ise aksiyel PsA ve SpA’lerin erken tanısında giderek önem kazanmaktadır.<sup>102</sup>

### 2.2.8. Tedavi

Hafif hastalıkta NSAİİ ve intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Tedaviye cevap vermeyen ve şiddetli hastalığı olan hastalar ise hastalık modifiye edici anti-romatizmal ajanlar ( metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, azatiyoprin, siklosporin) veya TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedavi edilebilir.<sup>102</sup>

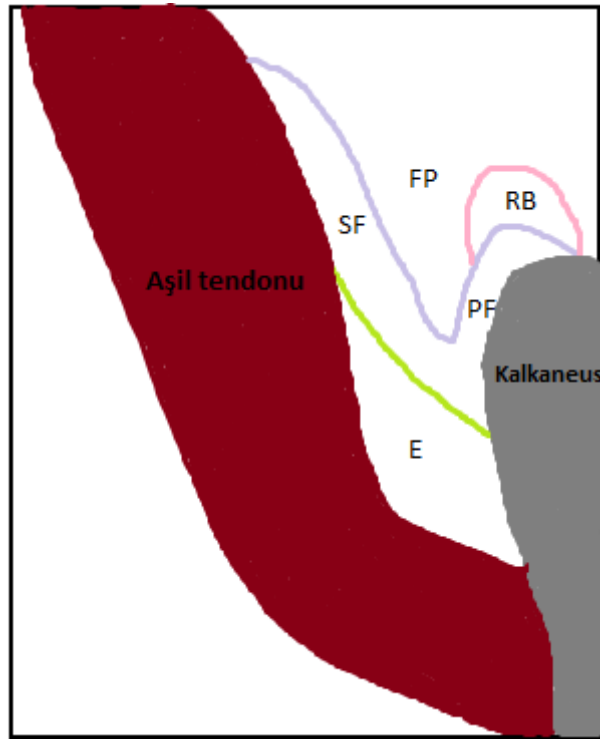
## 2.3. Entez, Entezit, Psoriasis-Entezit İlişkisi

### 2.3.1. Entez kavramı

Entezler bir tendonun, ligamentin ya da eklem kapsülünün kemik içine tutunduğu alanlardır. 2 ana tipi vardır: fibröz ve fibrokartilajinöz. Fibröz entezler tendon yada ligamenti kemiğe bağlayan saf yoğun fibröz konnektif doku ile karakterize iken fibrokartilajinöz entezler kemik ara yüzündeki fibrokartilaj yapıda bir geçiş zonu ile karakterizedir. Fibröz entezler genellikle eklemden oldukça uzak bir bölgededir ve tendon veya ligamentler diafize tutunmuş olur. Fibrokartilajinöz entezler ise tendon ve ligamentlerin epifiz ve apofizlere bağlanması ile karakterizedir ve tendon veya ligament ile iletilen gücün yönü eklem hareket açıklığını tümüyle değiştirir. Spondiloartropatilerdeki entezit esas olarak fibrokartilajinöz entezlerde görülmektedir.<sup>110</sup>

Geçmişte entezal hastalık denilince tendon, ligament ya da kapsülün kemiğe tutunduğu yerdeki fokal inflamasyon göz önüne alınırdı. Artık entezler sadece fokal insersiyon alanları değil, insersiyon alanı ve hemen bitişiğindeki kemiği içine alan bir grup dokunun oluşturduğu bir organ “entez organı” olarak değerlendirilmektedir. Entez organına vücuttaki en iyi örnek Aşil tendon entezidir. Bu entez tendonun

insersiyonunda yer alan entezeal fibrokartilaj, tendonun ön yüzünde yer alan sesamoid fibrokartilaj, kalkaneusun üst tüberositasında yer alan periosteal fibrokartilaj, tendon ve kemik arasında bulunan retrokalkaneal bursa ve retromalleolar yağ yastıkçığından oluşur. Tüm bu yapılar birlikte fonksiyon görerek entez üzerindeki stresin yoğunluğunu azaltır.<sup>110</sup> Bir entezi organı olarak kabul edilen Aşil tendonu Şekil 2.1’de şematize edilmiştir.



**Şekil 2.1.** Aşil tendonu entez organı. E: entez insersiyonu fibrokartilajı, SF: sesamoid fibrokartilaj, PF: periosteal fibrokartilaj, RB: retrokalkaneal bursa, FP: “fat pad”= yağ yastıkçığı

### 2.3.2. Entezopati ve entezit

Bir entezde travmatik, dejeneratif, inflamatuvar veya metabolik nedenlerle oluşan herhangi bir patolojik değişiklik entezopati olarak tanımlanır. Entezlerin inflamasyonu olan entezit AS, PsA ve diğer SpA’lerin ayırt ettirici patolojik özelliğidir.<sup>110</sup> Entezit patogenezinde, entezlerin maruz kaldığı biyomekanik stres sonucu oluşan rekürren travmanın genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkardığı abartılı lokal inflamasyonun rol oynadığı ileri sürülmektedir.<sup>111</sup>

Spondiloartropatilerde entezit görülme sıklığı %13-60 arasında değişmektedir. Alt ekstremitte entezitleri üst ekstremitelerden daha sık tutulmaktadır. En sık tutulan bölgeler Aşil tendonu ve plantar fasyadır.<sup>110</sup>

Entezitte tipik klinik bulgu istirahat ile ortaya çıkıp, hareketle azalan ağrı ve hareket kısıtlılığıdır. Ancak tamamen asemptomatik olup sadece USG gibi görüntüleme metodları ile saptanabilir. Fizik muayenede palpasyon ve basınç uygulanması ile ağrı, hassasiyet ve entez bölgelerinde şişlik başlıca bulgulardır. Erişilebilir yüzeysel entez bölgeleri için değişik klinik skorlama metodları geliştirilmiştir, fakat bunların sensitivite ve spesifitesi düşüktür.<sup>110</sup>

Periferik entezit tanısında kullanılan görüntüleme metodları konvansiyonel radyografi, USG, MRG'dir. Radyografik olarak insersiyon bölgesinde osteopeni, kemik korteksinde düzensizlik, erozyon, yumuşak doku kalsifikasyonu ve yeni kemik oluşumu görülebilir. Ancak bu bulgular geç evrede ortaya çıkar ve mekanik/dejeneratif hastalıklarda da benzer bulgular olabilir.<sup>112</sup> Ayrıca radyografi inflamasyon ve yumuşak doku değişikliklerini göstermemektedir.<sup>111</sup> Bu nedenle günümüzde kas-iskelet sistemindeki inflamatuvar süreçleri değerlendirmede daha sensitif yöntemler olan USG ve MRG daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Magnetik rezonans görüntülemede entezitin tipik görünümü enteze komşu kemikte diffüz ödem, eklem kapsülü dışındaki yumuşak dokularda inflamatuvar değişiklikler, ligament ve bursalarda artmış kontrast tutulumudur.<sup>111,112</sup> Hem MRG hem de USG enteziti gayet iyi göstermekle birlikte MRG'nin pahalı bir tetkik olması, kolay ulaşılabilir olmaması, hasta açısından zahmetli olması ve aynı anda birçok entez bölgesini değerlendirememesi kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle USG hem klinik pratikte hem de araştırmalarda entezit değerlendirmede tercih edilen görüntüleme tekniği olmuştur.<sup>111</sup>

#### ***Entezit tanısında USG***

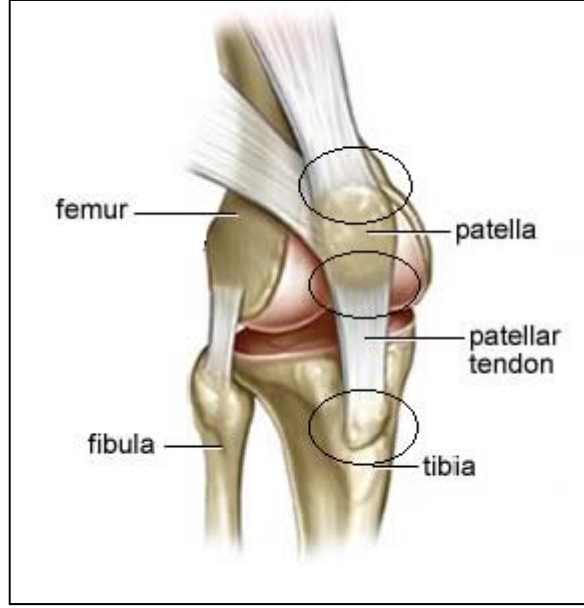
USG vücudun içerisinde çeşitli ara yüzeylerden yansıtılan ses dalgalarının görüntülenmesi ve tespiti temeline dayanan bir görüntüleme metodudur. Ses dalgaları, elektrik enerjisini ses enerjisine çeviren transdüserler tarafından üretilmekte ve iletilmektedir. Transdüserler aynı zamanda geriye dönen USG sinyallerini almaktadır. Geriye dönen sinyaller gri skalada görüntülenmektedir. Görüntüler siyah ve beyaz formatta üretilmekte ve her gri nokta belirgin

yoğunluktaki, yansıtılmış ses dalgalarını temsil etmektedir. Transdüserler, ses dalgalarının frekanslarını gösteren megahertz (MHz) terimi ile tanımlanırlar. Sesin frekansı arttıkça dalga boyu kısalmaktadır. Ses frekansı ile görüntü rezolüsyonu arasında doğru, penetrasyon ile ters orantılı bir ilişki vardır. Günümüzde mükemmel çözünürlük sağlayan yüksek frekanslı probalar geliştirilmiştir. Yüzeysel yapılar 7,5-15 MHz transdüserlerle görüntülenebilmektedir.<sup>113</sup> Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu lineer transdüserlerin kullanıma girmesi üzerine, kas-iskelet sistemi USG'si ile yüzeysel yumuşak dokular, sıvı koleksiyonları, entez, tendon ve eklem anormallikleri, kemik üzerindeki lezyonlar MRG ile benzer duyarlılıkta gösterilebilmeye başlanmıştır. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, radyasyon içermemesi, invaziv olmaması, karşılaştırmalı dinamik değerlendirme yapılabilmesi gibi özellikleri nedeniyle klinik pratikte diğer görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmiş bulunmaktadır.<sup>3</sup> OMERACT (“Outcome Measures in Rheumatology”) 7'ye göre ultrasonografik entezit “iki dikey planda, Doppler sinyali sergileyebilen, kemiğe yapışma bölgesinde tendon veya ligamentte anormal hipoekoik görünüm (normal fibriller yapının kaybı) ve/veya kalınlaşma (bazen kalsifikasyon ile uyumlu hiperekoik odaklar içerebilir), ve/veya entezofit, erozyon veya düzensizlik olmak üzere kemik değişiklikleri” olarak tanımlanmaktadır. Periferal eklemlerde entezit sonucu oluşan yeni kemik oluşumuna entezofit denilmektedir. Tendonda hipoekojenite, kalınlaşma ve Doppler sinyal mevcudiyeti akut ve geri dönüşümlü değişiklikler olarak kabul edilirken; kalsifikasyon, entezofit ve erozyon kronik ve geri dönüşümsüz bulgulardır.<sup>111</sup>

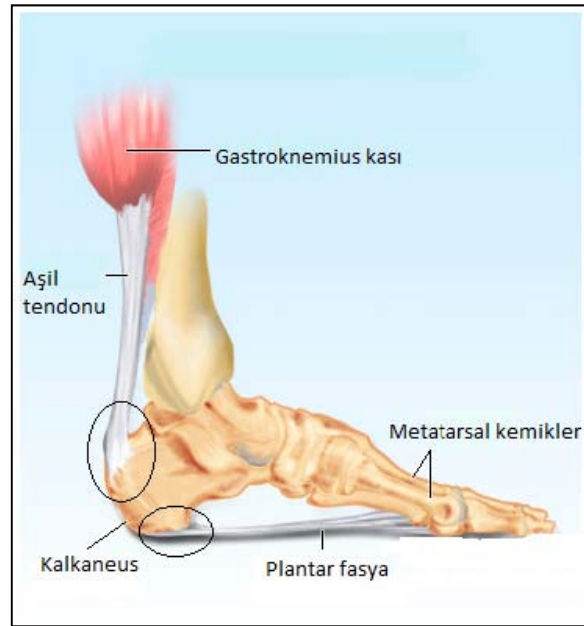
Ultrasonografi ile entezler, patolojiyi en iyi şekilde saptayabilmek için hem longitudinal hem de transvers düzlemde değerlendirilmeli, inceleme tendon hem nötral hem de gergin pozisyondayken yapılmalıdır. Çoğu entez yüzeysel yerleşimli olduğu için inceleme için 14-18 MHz frekanslı lineer probalar gereklidir. Power doppler modu ile entezlerdeki kan akımı miktarı tespit edilebilir. Artmış kan akımı, inflamasyon veya neovaskülarizasyona işaret eder.<sup>111</sup>

Entezlerdeki ultrasonografik anormallikleri ölçmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu metodlar SpA'lerin erken tanısı, sınıflandırılması ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. Bu skorlama sistemlerinde, hem klinik olarak sık tutulan bölgeler olduğu hem de USG ile kolay ulaşılabilirdiği için alt

ekstremitte entezleri seçilmiştir. En sık kullanılan skorlama sistemi olan GUESS'de quadriseps tendonu, patellar tendon (patellanın alt kutbuna ve tibial tüberositeye yapışma alanları), Aşil tendonu ve plantar aponöroz değerlendirilmektedir. Bu sistemde sadece gri skalada morfolojik değerlendirme yapılır, power Doppler kullanılmaz. Total skor 0-36 arasında değişir. GUESS Tablo 2.3'te, GUESS'de değerlendirilen anatomik bölgeler Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'te gösterilmiştir. Diğer bir skorlama sistemi ise "Madrid Sonographic Enthesitis Index" (MASEI)'tir. Bu sistemde hem gri skalada inceleme yapılır, hem de power Doppler sinyaline bakılır. Ayrıca GUESS'e ek olarak bu metotta üst ekstremitte entezlerinden triseps tendonunun olekranona yapıştığı bölge de değerlendirilir. Bu iki metodun birbirine üstünlüğünü gösteren çalışma bulunmamaktadır.<sup>111</sup> Literatürdeki çeşitli çalışmalarda bu skorlama sistemlerinin, özellikle SpA şüphesi olan, spesifik olmayan semptomlara sahip hastalarda erken tanı konulmasını sağladığı ve tedaviye yanıtın takibinde de faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>3,114</sup> Ancak optimal bir entezit skorlama sistemi geliştirilmesi ve bu sistemde tanı için belli sınır değerlerin belirlenebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>111</sup>



**Şekil 2.2.** GUESS’de diz ekleminde değerlendirilen bölgeler (siyah yuvarlak ile işaretlenen alanlar) (Resim eortopedi.com adlı internet sitesinden alınmıştır)



**Şekil 2.3.** GUESS’de topuk ekleminde değerlendirilen bölgeler (siyah yuvarlak ile işaretlenen alanlar) (Resim emedicinehealth.com adlı internet sitesinden alınmıştır)

**Tablo 2.3.** GUESS’de bakılan parametreler<sup>6</sup>

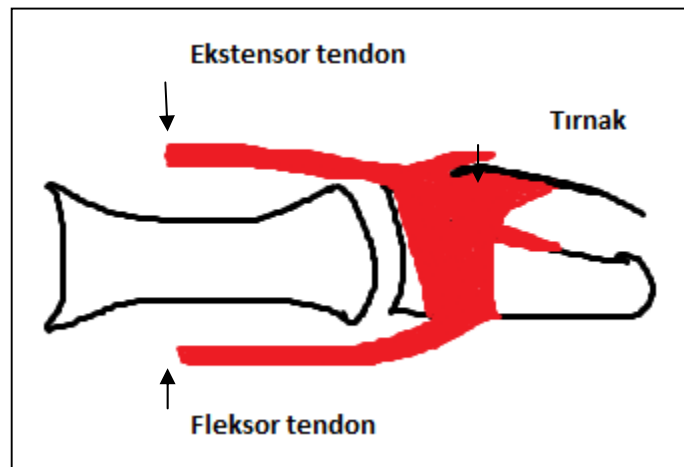
Patellanın üst kutbu- quadriseps tendonu entezi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quadriseps tendon kalınlığı <math>\geq 6,1</math> mm</li> <li>• Suprapatellar bursit</li> <li>• Patellanın üst kutbunda erozyon</li> <li>• Patellanın üst kutbunda entezofit</li> </ul>
Patellanın alt kutbu- proksimal patellar ligament entezi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patellar ligament kalınlığı <math>\geq 4</math> mm</li> <li>• Patellanın alt kutbunda erozyon</li> <li>• Patellanın alt kutbunda entezofit</li> </ul>
Tibial tüberosite- distal patellar ligament entezi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patellar ligament kalınlığı <math>\geq 4</math> mm</li> <li>• İnfrapatellar bursit</li> <li>• Tibial tüberositede erozyon</li> <li>• Tibial tüberositede entezofit</li> </ul>
Kalkaneusun üst kutbu- Aşil tendonu entezi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aşil tendon kalınlığı <math>\geq 5,29</math> mm</li> <li>• Retrokalkaneal bursit</li> <li>• Kalkaneusun arka kutbunda erozyon</li> <li>• Kalkaneusun arka kutbunda entezofit</li> </ul>
Kalkaneusun alt kutbu- plantar aponöroz entezi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plantar aponöroz kalınlığı <math>\geq 4,4</math> mm</li> <li>• Kalkaneusun alt kutbunda erozyon</li> <li>• Kalkaneusun alt kutbunda entezofit</li> </ul>
Yukarda belirtilen bulgulardan her biri var ise 1, yok ise 0 puan olarak skorlanır. Total skor 0-36 arasında değişir.

### 2.3.3.Psoriazis ve entezit

PsA seronegatif SpA’lerden biridir ve eklem, tendon, sinoviyal doku ve entezlerin inflamasyonu ile karakterizedir.<sup>5</sup> Psoriatik artrit klinik olarak belirlenebilir entezit görülme sıklığı yaklaşık %20’dir.<sup>110</sup> Ancak psoriazis ve PsA’in erken evrelerinde entezit genellikle asemptomatiktir. Bu dönemde, hastalarda henüz klinik ve radyografik anormallik mevcut değilken tendon ve ligamentlerin yapısında bozukluk, entez bölgelerinde kalınlaşma ve ödem, kemik erozyonu ve yeni kemik oluşumu görülebilmektedir. Bu bulgular ışığında aslında PsA’te primer lezyonun entezit olduğu söylenmektedir. Yapılan MRG çalışmalarında entezit ve sinovitin bağlantılı olduğu, entezitte sadece fokal bir inflamasyonun değil komşu kemiği ve sinoviyal doku dahil olmak üzere çevre yumuşak dokuyu da etkileyen diffüz bir inflamasyon olduğu saptanmıştır. Patolojinin ilk olarak entezde başlayıp sekonder

olarak salgılanan proinflatuvar mediatörler aracılığıyla sinovitin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Geleneksel modele göre psoriasis ve PsA, deri ve eklem karşı gelişen ortak bir otoantijenin rol oynadığı otoimmün bir hastalık kabul edilmektedir. Ancak günümüze kadar böyle bir ortak antijen tanımlanamamıştır. Oysa artık PsA'in doku-spesifik, lokal faktörler tarafından tetiklenen otoinflatuvar bir reaksiyon olduğu, PsA patogenezinde kazanılmış bağışıklık sistemi değil esasen doğal bağışıklık sisteminin rol aldığı düşünülmektedir. Entezlerin maruz kaldığı mekanik stres sonucu granülosit, monosit gibi çeşitli lokal faktörlerin tetiklenerek mikrohasara ve inflamasyona sebep olduğu öne sürülmektedir.<sup>115</sup>

Psoriatik tırnak tutulum sıklığı, eklem tutulumu olmayan psoriasis hastalarında %10-50 iken PsA'li hastalarda %80'lere kadar çıkmaktadır.<sup>116</sup> MRG çalışmaları ve histolojik çalışmalar DİF eklem ekstansör tendonu ile tırnak matriksi arasında sıkı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu tendondan çıkan yüzeysel liflerin distal falanksın dorsal yüzünde oluşturduğu periost sayesinde tırnak plağı ile ekstansör tendon arasında bağlantı oluşmaktadır. DİF eklem kenarından uzanan kollateraller de tırnak plağının kenarına uzanarak tırnağı stabilize etmektedir. Tırnak gelişimsel olarak derinin bir parçası olmakla birlikte fonksiyonel açıdan eklem, tendon ve ligamentler ile sıkı ilişki sergilemektedir. Aralarındaki bu yakın ilişki sonucu ekstansör tendon entezindeki inflamasyon tırnağı da etkilemektedir.<sup>115,117</sup> Tırnak, entez ve periost arasındaki ilişki Şekil 2.4'te şematize edilmiştir.



Şekil 2.4. Tırnak, entez ve periost arasındaki ilişki



Geçmişte PsA hafif bir artrit formu olarak kabul edilirken son veriler hastalık şiddetinin hastadan hastaya ve bir hastada zaman içinde değişiklik gösterebildiğine işaret etmektedir. Hastaların %40-60'ında hastalığın ilk birkaç yılında eklem hasarının oluştuğu ve %20'sinde hastalığın şiddetli seyrettiği ve fonksiyon kaybına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>5,118</sup> Hastaların %75'inde deri tutulumu eklem bulgularından önce meydana gelmesi PsA tanısını erken dönemde koymak ve tedaviye erken dönemde başlayabilmek için bir avantaj oluşturmaktadır. Daha önce bahsedilen CASPAR tanı kriterleri arasında da hastada mevcut psoriasis olması, psoriasis öyküsü olması, ailesinde psoriasis öyküsü olması, psoriatik tırnak distrofisi yer almaktadır. Ancak tanı için hastanın inflamatuvar eklem hastalığını düşündüren bulgusu olması gerekmektedir. Halbuki hastalığın erken döneminde hastaların sadece %3-8'inde eklem ağrısı, sabah tutukluğu gibi artiküler semptomlar mevcuttur. Bu nedenle belirgin semptomu olmayan bir hasta değerlendirilirken inflamasyonun ilk başladığı entez gibi bölgeler gözden kaçabilir. Çeşitli çalışmalarda psoriasisli hastalarda asemptomatik eklem ve entez tutulumu olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Çalışmalardan birinde klinik muayenede herhangi bir eklem bulgusu olmayan psoriasis hastalarının %33'ünde USG ile entezal anormallik saptanmıştır.<sup>119</sup> Artriti olmayan 162 psoriasis hastası ile 60 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, USG'de entezit görülme oranı psoriasis grubunda kontrol grubundan 2 kat yüksek bulunmuştur.<sup>120</sup> Başka bir çalışmada, psoriasis hastalarında ortalama GUESS skoru 7,9, sağlıklı kontrollerde ise 2,9 olarak hesaplanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>3</sup> Hastaların 3,5 yıl takip edildiği bir çalışmada, takipte PsA gelişen hastaların bazal GUESS skorları asemptomatik kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu öncü çalışmalar, entezal bulgusu olan hastaların gelecekte PsA geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, bu bilginin konfirme edilmesi için entezal tutulumu olan ve olmayan hastaların dahil edildiği, uzun takip süreli, büyük kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>5</sup>

#### **2.4. Periferik nöropati ve sinir iletim çalışmaları**

Periferik nöropati periferik sinir sistemini tutan her hastalık için kullanılabilen genel bir terimdir. Nöropatiler generalize veya lokal, proksimal ya da distal olabilir. Kompresyon, metabolik bozukluklar, toksik maddeler, otoimmün

inflamasyon, herediter nedenler, enfeksiyonlar ve neoplazmlara bağılı oluşabilir. Nöropatiler genellikle lezyonun miyelin kılıfta veya aksonda olmasına göre demiyelinizan ve aksonal olarak iki major kategoriye ayrılırlar. Ancak hem demiyelinizan hem de aksonal patoloji birlikte de bulunabilir.<sup>7</sup> Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün kollajen doku hastalıklarında periferik nöropati görülebilmektedir. Bu nöropati başlıca 3 mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir: sinirin direk tutulumu, eşlik eden artrit veya sinovite bağılı mekanik tuzaklanma ve kullanılan ilaçların toksisitesine bağılı.<sup>11</sup>

İmmünhistokimyasal ve klinik bulgular psoriasis patogeneğinde nörojenik inflamasyonun rol oynadığını göstermektedir. Lezyonlu deride terminal kutanöz sinir sayısında artışla birlikte nöropeptid ve sinir büyüme hormon reseptörü düzeyinde artış olduğu, nöropeptid modüle edici ve sinir büyüme hormon reseptörü bloke edici bileşikler uygulandığında psoriatik plakların iyileştiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca literatüre bakıldığında psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında vaka raporları şeklinde eş zamanlı periferik nöropati bildirilmiştir.<sup>8</sup> Yine mutilan artropatisi olan 4 psoriasis hastasında sural sinir biyopsisinde endotelial şişme ve etraf dokuda iskemik değişiklikler tespit edilmiş, bu hastaların ikisinde de derin dokunma duyusunun kaybolduğu tespit edilmiştir. Otoimmün-otoinflamatuvar bir dermatoz olan psoriasisde periferik sinir tutulumu artmış sıklıkta görülebilir.<sup>121</sup>

Nöropatiyi değerlendirmede iyi bir öykü ve fizik muayene yanında sinir iletim çalışmaları önemli yer tutmaktadır.<sup>7</sup> Üç çeşit sinir iletim çalışması vardır: motor, duyu ve miks. Rutin klinik elektromiyografik çalışmalarda belli temel gereçler gereklidir. Bunlar amplifikatör, osiloskop, ses amplifikatörü ve ses sistemi, sinyal ortalayıcı, potansiyelleri çizdiren kayıt sistemi ve kaydedici-uyarıcı elektrotlardır. **Amplifikatör**, kayıt elektrodu tarafından elde edilen potansiyelleri büyütür, istenmeyen sinyal ve parazitleri ayıklar. **Osiloskop**, aksiyon potansiyellerini lineer bir zaman skalası üzerinde gösterir. Sessiz dönemde osiloskopta izoelektrik hat görülür, bu hattın alt tarafı (+), üst tarafı (-) bölgedir. **Ses amplifikatörü ve sistemi**, kas ve sinir aksiyon potansiyellerinin oluşumu sırasında meydana gelen biyolojik titreşimleri yükseltip mikrofonu gönderen bir sistemdir. **Stimülantör**, sinir iletim çalışmalarda sinirleri elektriksel olarak uyarmak için gereklidir. **Sinyal ortalayıcı**, özellikle duyu ileti ve uyarılmış potansiyel çalışmalarda çok küçük potansiyelleri

rutin artefaktlardan kurtarmak ve büyötmek amacıyla uyarıları ortalamaktadır. **Elektrotlar** başlıca yüzeysel elektrotlar ve iğne elektrotlar olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel elektrotlar kas veya sinirin üzerindeki deriye yerleştirilmek üzere geliştirilmiş elektrotlardır. Genellikle gümüş veya paslanmaz çelikten yapılmış veya tek kullanımlık yapışkan bir elektrot çiftlisi şeklindedir. Biri aktif, diğeri referans elektrot olarak sinir iletim çalışmalarında kullanılırlar. Motor ileti çalışmalarında aktif olan elektrot kasın orta kısmına, referans elektrot ise tendon üzerine konulur. Uyarıcı elektrotlar stimölator üzerine yerleştirilmiş bir çift yüzeysel elektrottan oluşur.

### ***Motor sinir iletim çalışmaları***

Bir motor siniri tek ve supramaksimal bir uyarı ile uyarma ve o sinir tarafından inerve olan bir kasa yerleştirilen yüzeysel veya iğne elektrotlar yoluyla kasta oluşan bileşik kas aksiyon potansiyelini kaydetmeye dayanır. Bu bileşik kas aksiyon potansiyeline “uyarılmış potansiyel” veya “M yanıtı” (muscle response) da denir. Motor sinir ileti çalışmalarının fizyolojik özellikleri şunlardır:

*Latans:* Uyarı verildikten kas aksiyon potansiyeli oluşana kadar geçen süredir. İmpulsun siniri uyarı noktasından akson terminaline, nöromüsküler kavşağa ve kas liflerinin depolarizasyonuna kadar geçen sürenin tümüdür. Kayıt alınan kasa en yakın, yani en distal uyarıya yanıtın oluşmasına kadar geçen süre distal latans, daha proksimal uyarıların oluşturduğu yanıtı kadar geçen süre proksimal latans olarak adlandırılır. Motor distal latans, median ve ulnar sinirlerde yaklaşık 2,5-3 msn, peroneal ve tibial sinirlerde 3,5-4,5 msn civarındadır. Motor distal latans uzaması demiyelinizasyonla sonuçlanan genel (örneğin Guillan-Barre sendromu) veya fokal (örneğin karpal tünel sendromu) bir lezyon sonucu olabilir.

*Amplitüd:* Uyarıyla aktive olan kas liflerinin kaba bir toplamını ifade eder. Amplitüdün küçülmesi aksonal kaybın en iyi göstergesidir.

*Kas aksiyon potansiyellerinin şekli ve süresi:* Kas lifleri deşarjının senkronizasyonunu yansıtır. Sinir lifleri arasındaki ileti hızı birbirine yakın olduğunda ve dolayısıyla kas lifleri birbirine yakın zamanda aktive olduklarında bileşik kas aksiyon potansiyelinin süresi kısa ve şekli düzgün difaziktir. Aksiyon potansiyelinin normalde difazik olan şeklinin birçok faza bölünmesi ve böylece süresinin belirgin bir şekilde uzaması demiyelinizasyona bağlı olarak ortaya çıkar.

*Motor sinir ileti hızı:* En hızlı sinir liflerinin ileti hızıdır. Bir periferik sinirin motor iletim hızı, siniri iki veya üç farklı noktadan uyararak oluşturdukları aksiyon potansiyeli latansları değerlendirilerek hesaplanır. Sinir iki ayrı noktadan uyarıldıktan sonra elde edilen distal latans proksimal latanstaki çıkarılır. Çıkan sonuç iki uyarım yeri arasındaki mesafeye bölünerek sinir ileti hızı bulunur. Örneğin median sinir, elektrotlar abdüktör pollisis brevis kası üzerine yerleştirildikten sonra bilek ve dirsekten uyarılır. Bilek uyarım latansı, yani distal latans; dirsek uyarım latansı, yani proksimal latanstaki çıkarılır. Çıkan sonuç bilek ve dirsekteki uyarım yerleri arası mesafeye bölünürse sinirin ileti hızı bulunur. Bu yöntem üst ekstremitelerde median, ulnar ve radial; alt ekstremitelerde peroneal ve posterior tibial sinirlere uygulanabilir. Motor sinir ileti hızının üst ekstremitelerde yaklaşık 50 m/sn, alt ekstremitelerde yaklaşık 40 m/sn altında olması patolojik kabul edilir.

#### ***Duyu sinir iletim çalışmaları***

Duyusal sinir bir noktasından uyarılarak başka bir noktasından tüm aksonların aksiyon potansiyeli olan duyu sinir aksiyon potansiyeli kaydedilir. İmpuls sinirde uyarılan noktadan her iki yöne doğru yayıldıklarından duyu sinir aksiyon potansiyeli iki ayrı yöntemle kaydedilebilir. Ortodromik yöntemde sinir distalden uyarılıp aksiyon potansiyeli proksimalden kaydedilir. Antidromik yöntemde ise sinir proksimalden uyarılıp aksiyon potansiyeli distalden kaydedilir. Mesafe eşit tutulduğunda her iki yöntemde de latans aynıdır. Duyusal sinir iletim çalışması en çok median, ulnar, radial ve sural sinirler için kullanılır. Duyusal sinir iletim çalışmalarının fizyolojik özellikleri şunlardır:

*Latans:* Sinir impulsunun uyarı noktasından kayıt noktasına ulaşmasına kadar geçen iletim süresidir. Motor sinir iletiminin aksine duyu sinir iletiminde iletim zamanı latansa eşittir. Böylece duyu sinir iletim hızı, siniri iki ayrı noktadan uyarılmaya gerek olmadan mesafenin doğrudan latansa bölünmesiyle bulunur. Duyusal latans uzaması dolayısıyla iletim hızı azalması, motor sinirlerde olduğu gibi demiyelinizasyonla sonuçlanan genel (örneğin Guillan-Barre sendromu) veya fokal (örneğin karpal tünel sendromu) bir lezyon sonucu olabilir.

*Amplitüd:* Uyarıyla aktive olan büyük sinir liflerinin kaba bir toplamını temsil eder. Düşük amplitüd genellikle sinir iletimindeki önemli bir bozukluğun göstergesidir.

*Süre:* Duyusal sinir aksiyon potansiyeli süresi sinirdeki çeşitli geniş çaplı duyusal liflerin iletim zaman farklılıklarının sonucudur.

*Duyusal sinir ileti hızı:* Üst ekstremitede 50 m/sn, alt ekstremitede 40 m/sn altındaki hızlar genellikle patolojik kabul edilir. Duyusal sinir ileti hızı azalması yaygın, fokal veya multifokal demiyelinizasyon, kalın miyelinli liflerin kaybı ve aksonal stenoz sonucu ortaya çıkabilir.

Sinir iletim çalışmalarını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunların başında ekstremitte ısı gelir. Isının azalması ile sinir ileti hızı ve distal latansta önemli yavaşlamalar olur. Bu nedenle sinir iletim çalışmaları sırasında özellikle distalde derinin ısını ölçmek ve 31°C veya üzerinde olmasına dikkat etmek gereklidir. Yaş, mesafe ölçümü ve elektrotların yerleşimi gibi teknik nedenler ve çeşitli anatomik varyasyonlar sinir iletim çalışması sonuçlarını etkileyebilen diğer faktörlerdir.<sup>122</sup>

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran- Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda takip edilerek kronik plak tip psoriasis tanısı alan hastalar prospektif olarak dahil edildi.

#### 3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Kronik plak tip psoriasis tanısı olmak
3. Hastanın, çalışmaya katılmayı kabul edip ve "Bilgilendirilmiş Onam Formu"nu okuyup imzalamak

#### 3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Bilinen başka kas-iskelet sistemi hastalığı olmak
2. İncelenecek eklem ya da tendona yakın zamanda şiddetli travma, cerrahi, kortikosteroid enjeksiyonu öyküsü olmak

#### **Sinir iletim çalışmasına dahil edilmeme ek kriterleri:**

1. Daha önce konulmuş polinöropati tanısı olmak
2. Öyküde bilinen diabetes mellitus, tiroid hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, otoimmün hastalık (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi), pernisiyöz anemisi olmak
3. Uzun süreli alkol kullanımı
4. Daha önce kemoterapi alma öyküsü olması
5. Epilepsi veya nöbet öyküsü

#### 3.3. Hastalar ve yöntem

Çalışmamıza daha önce tanımlanmış kriterlere uyan toplam 74 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan her hastanın ismi, iletişim bilgileri, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut ağırlığı (kg) değerinin boy (m) değerinin karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi değeri ( $\text{kg/m}^2$ ), psoriasis tanı yaşı, hastalık süresi, psoriasis için daha önce aldığı tedaviler, psoriasis için şu an aldığı tedavi ve süresi, bilinen hastalıkları, ailede psoriasis hikayesi, dermatolojik muayenesi, saçlı deri, genital

bölge, intergluteal bölge ve tırnak tutulumu olup olmadığı, PASI skoru, NAPSİ (“Nail Psoriasis Severity Index”) skoru, PsA tanısı olup olmadığı, PsA tanısı varsa süresi ve aldığı tedaviler, diz ve topuk eklemlerinde ağrı ve/veya şişlik yakınması olup olmadığı, fizik muayenede diz ve topuk ekleminde ağrı-hassasiyet, şişlik ve hareket kısıtlılığı olup olmadığı, laboratuvar incelemelere dahil edilen CRP, ESH değerleri, GUESS skoru “Hasta Takip Formları”na kaydedildi (Bakınız Ek 1). Vücut kitle indeks değeri 18,5’in altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 aralığında olanlar normal, 25-29,9 aralığında olanlar kilolu, 30’un üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi.<sup>123</sup>

Psoriazisli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları hesaplandı. PASI skora sistemi gereğince vücut; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin % 10, % 20, % 30 ve % 40’ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriazisten etkilenen alan (A) tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0-6 ( 0=%0, 1=<%10, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90-100) arasında bir sayı değeri verilerek skorlandı. Her bölge için, eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D), 0-4 arasında bir aralıkta değerlendirildi. Aşağıdaki formül kullanılarak PASI değeri hesaplandı:

$$\text{PASI: } 0,1 \times A_b \times (E_b + \dot{I}_b + D_b) + 0,2 \times A_{\dot{u}} \times (E_{\dot{u}} + \dot{I}_{\dot{u}} + D_{\dot{u}}) + 0,3 \times A_g \times (E_g + \dot{I}_g + D_g) + 0,4 \times A_a \times (E_a + \dot{I}_a + D_a)^6$$

PASI değeri 10 ve altında olan hastalar hafif-orta şiddetli, 10’un üstünde olanlar şiddetli psoriazis olarak değerlendirildi.<sup>68</sup>

Tırnak tutulumu olan hastalarda tutulumun şiddetini belirlemek amacıyla hastaların NAPSİ skorları hesaplandı. Her bir tırnak hayali olarak düşey ve yatay çizgilerle 4 parçaya ayrıldı. Her bir parça tırnak matriks psoriazis bulgularından pitting, lökonişi, lunulada kırmızı alanlar ve tırnak plağında ufalanma varlığı açısından değerlendirildi. Bu hayali 4 parçanın her birinde tırnak matriks psoriazis bulgularından herhangi birinin varlığı durumunda skor 1, yokluğunda ise skor 0 olarak belirlendi. Dört parçanın skoru toplanarak bir tırnak için tırnak matriks psoriazis skoru elde edildi. Her bir parça tırnak yatak psoriazis bulgularından onikoliz, splinter hemoraji, subungal hiperkeratoz ve yağ lekesi varlığı açısından

değerlendirildi. Bu hayali 4 parçanın her birinde tırnak yatak psoriasis bulgularından herhangi birinin varlığı durumunda skor 1, yokluğunda ise skor 0 olarak belirlendi. Dört parçanın skoru toplanarak bir tırnak için tırnak yatak psoriasis skoru elde edildi. Değerlendirilen bir tırnakta saptanan tırnak matriks ve yatak psoriasis skorları toplanarak bu tırnak için toplam skor (0-8) elde edildi. Her bir el ve ayak tırnaklarının skorları benzer şekilde hesaplandıktan sonra toplanarak hastanın NAPSI skoru (0-160) elde edildi.<sup>124</sup>

Hastalarda ESH ve CRP değerlerini belirlemek alınan venöz kan örnekleri Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Laboratuvarımızdaki referans aralıkları temel alınarak ESH için 0-20 mm/h, CRP için 0-0,8 mg/dL normal olarak kabul edildi.

Tüm hastalara, ilk muayeneden sonra bir hafta içinde, Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda diz ve ayak bileği eklemlerine yönelik USG incelemesi yapıldı. İnceleme, kas-iskelet sistemi USG'si konusunda tecrübeli, hastaların klinik şiddetini ve PsA varlığını bilmeyen bir uzman tarafından karanlık bir odada 7-12 MHz lineer prob (Logiq 5, GE Medical systems) kullanılarak yapıldı. Hastaların her iki diz ve ayak eklemleri aksiyel ve longitudinal görüntülemeler eşliğinde GUESS (Tablo 2.3) kullanılarak değerlendirilip skorlandı. GUESS'de değerlendirilen parametrelerden tendon kalınlığı ve bursit inflamasyon bulguları, kemik erozyonu ve entezofit ise kronik bulgular olarak sınıflandırıldı.<sup>125</sup> Diz eklemi incelemesi hasta supin pozisyonda ve dizleri 30° fleksiyondayken, ayak bileği eklemi incelemesi ise hasta yüzüstü yatar pozisyonda ve ayakları muayene masasının ucundan sarkar durumdayken yapıldı.

Hastalardan polinöropatiye neden olabilecek altta yatan hastalığı veya öyküsü olmayanlara EMG tetkiki olarak sinir iletim çalışması iğnesiz olarak yapıldı. Hastalara, her iki üst ekstremitede median ve ulnar sinirlere yönelik duyu ve motor iletim, sağ alt ekstremitede peroneal ve tibial sinirlere yönelik motor, sural sinir için de duyu iletim çalışması yapılarak latans ve ileti hızları ölçüldü. (Oh protokolüne göre).<sup>126</sup> İşlem yine Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda farklı bir doktor tarafından 5 kanallı EMG cihazı (Medelec Synergy TECA machine; Oxford Instruments Medical, Surrey, United Kingdom) kullanılarak, oda sıcaklığında, cilt sıcaklığı 30° üzerinde tutularak yapıldı. Median sinir motor iletim



çalışmasında aktif kayıt elektrodu abdükör pollisis brevis kasına, referans kayıt elektrodu başparmağa yerleştirilip, distal uyarı el bileğinde aktif kayıt elektrodunun 5 cm proksimalinden, proksimal uyarı ise antekübital bölgenin medialinden uygulandı. Ulnar sinir motor iletim çalışmasında aktif kayıt elektrodu abdükör digiti minimi kasına, referans elektrot 5. parmağa yerleştirilip, distal uyarı el bileğinde aktif kayıt elektrodunun 5 cm proksimalinden, proksimal uyarı ise dirsekte ulnar oluktan uygulandı. Peroneal sinir motor iletim çalışmasında aktif elektrot ekstansör digitorum brevis kasına, referans kayıt elektrodu 5. ayak parmağının tabanına yerleştirilip, distal uyarı ayak bileğinde intermalleolar bölgede aktif kayıt elektrodunun 8 cm proksimalinden, proksimal uyarı ise fibula başının hemen arkasından uygulandı. Tibial sinir motor iletim çalışmasında aktif elektrot abdükör hallicis kasına, referans elektrot ayak başparmağının tabanına yerleştirilip distal uyarı medial malleolün hemen arkasında aktif kayıt elektrodunun 10 cm proksimalinden, proksimal uyarı ise popliteal fossadan uygulandı. Motor iletim çalışmalarında distal uyarımdan sonra elde edilen motor aksiyon potansiyelinin izoelektrik hattın ayrıldığı nokta distal latans olarak kabul edildi. Motor iletim hızı iki uyarı arası mesafenin, iki yanıt arasındaki süreye bölünmesi ile elde edildi. Median sinir duyu iletim çalışmasında kayıt elektrodu el bileği ortasında en belirgin iki tendon arasına yerleştirilerek uyarı 2. parmaktan, ulnar sinir duyu iletim çalışmasında kayıt elektrodu el bileği radyal tarafına yerleştirilerek uyarı 5. parmaktan yüzük elektrotlar ile uygulandı. Sural sinir duyu iletim çalışmasında kayıt elektrodu lateral malleolün hemen arkasına yerleştirilip uyarı bacak posterolateralinde kayıt elektrodunun yaklaşık 14 cm proksimalinden uygulandı. Duyu iletim çalışmalarında distal latans negatif defleksiyonun tepe noktası esas alınarak ölçüldü. Aktif uyarıcı elektrot ile kayıt elektrodu arası mesafenin latansa bölünmesi ile duyu iletim hızları m/sn olarak elde edildi. İleti hızı üst ekstremité için 50 m/sn, alt ekstremité için 40 m/sn ve üzeri; median motor latans 4,2 msn, ulnar motor latans 3,3 msn, peroneal motor latans 6,5 msn, tibial motor latans 5,8 msn, sural duyu latans 4,4 msn ve altı normal olarak kabul edildi.

### 3.4. İstatistiksel analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v15.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırması için “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılması için “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grup karşılaştırmasında, parametrik test varsayımlarını sağlamayan veriler için Kruskal-Wallis testi, parametrik test varsayımlarını sağlayan veriler için “Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” veya “Welch ANOVA” testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiyi saptamak için Ki Kare testi (Pearson Ki kare, Yates Düzeltmeli Ki Kare veya Fisher Kesin Ki Kare) yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak parametrik testler için ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik olmayan testler için ortanca (minimum-maksimum) verildi. Değişkenler arası korelasyonlar Spearman'ın rho katsayısı ile incelendi. Anlamlı p değerleri 0.05'in altı olarak kabul edildi.

### 3.5 Etik kurul izni

“Psoriasis Hastalarında Kas-İskelet Sistemi Bulgularının Elektrofizyolojik ve Ultrasonografik Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun HEK 12/70 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Haziran-Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda takip edilerek kronik plak tip psoriasis tanısı alan toplam 74 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 39'u kadın (%52,7), 35'i erkekti (%47,3). 19 hastada (%25,7) ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. 8 hastada (%10,81) diabetes mellitus, 6 hastada (%8,1) hiperlipidemi, 13 hastada (%15,47) hipertansiyon, 5 hastada (%6,75) iskemik kalp hastalığı, 11 hastada (%14,86) tiroid hastalığı, 3 hastada epilepsi (%4,05), 4 hastada (%5,4) periferik nöropati ve 2 hastada (%2,7) vitamin B12 eksikliği psoriazise eşlik etmekteydi. Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama  $28,13 \pm 6,05 \text{ kg/m}^2$  idi (aralık 18-54,8). Vücut kitle indeksi değerlerine göre hastaların 1'i (%1,4) zayıf, 20'si (%27) normal, 29'u (%39,2) kilolu, 24'ü (%32,4) obezdi.

Hastaların ortalama yaşı  $43,38 \pm 12,56$  yıl (aralık: 20-72 yıl), ortalama tanı yaşı  $28,68 \pm 13,57$  yıl (aralık: 2-67 yıl) ve ortalama hastalık süresi  $14,72 \pm 12,71$  yıldır (aralık: 1-58 yıl). Hastaların 4'ü (%5,4) psoriasis için daha önce hiçbir tedavi almamışken, 36'sı (%48,64) sadece topikal tedavi, 6'sı (%8,1) topikal tedavi ve fototerapi, 22'si (%29,72) topikal tedavi ve sistemik tedavilerden (asitretin, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan) en az birini, 6'sı (%8,1) topikal tedavi, fototerapi ve sistemik tedavilerden en az birini kullanmıştı. Hastaların 44'ü (%59,5) son 3 aydır herhangi bir tedavi almazken, 17'si (%23) DB-UVB, 6'sı (%8,1) asitretin, 2'si (%2,7) metotreksat, 1'i (%1,4) siklosporin ve 4'ü (%5,4) biyolojik ajan tedavilerine halen devam etmekteydi. Hastaların dermatolojik muayeneleri sırasında 59 hastada (%79,7) saçlı deri tutulumu, 26'sında (%35,1) intergluteal/perianal bölge tutulumu, 30'unda (%40,5) genital bölge tutulumu, 44'ünde (%59,5) ise tırnak tutulumu saptandı. Hastaların ortalama PASI skoru  $12,15 \pm 10,37$  (aralık 0,3-44); ortalama NAPSİ skoru  $16,95 \pm 22,79$  (aralık 0-86) olarak hesaplandı. Hastaların 39'u (%52,7) hafif-orta şiddetli (PASI  $\leq 10$ ), 35'i (%47,3) şiddetli psoriazise (PASI  $> 10$ ) sahipti. Hastaların ESH ve CRP değerleri sırasıyla, ortalama  $13,58 \pm 10$  (aralık 2-41) mm/saat ve  $0,74 \pm 1,18$  (aralık 0,1-9,72) mg/dL idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların sadece 2'sinin (%2,7) PsA'i vardı. Bu hastaların ikisi de kadındı.

Hastalardan birinin 13 yıldır psoriazis, 1 yıldır PsA tanısı; diğerinin ise 32 yıldır psoriazis, 2 yıldır PsA tanısı mevcuttu. Her ikisi de ne psoriazis ne de PsA için son 3 aydır herhangi bir tedavi almamaktaydı. 74 hastanın 24'ünde (%32,43) diz ağrısı, 3'ünde (%4,1) dizde hem ağrı hem şişlik, 10'unda (%13,51) topuk ağrısı, 2'sinde (%2,7) topukta hem ağrı hem şişlik şikayeti mevcuttu. Toplam 29 hastanın (%39,18) diz ve/veya topuğunda semptom mevcuttu. Entez muayenesinde hiçbir hastanın diz eklemine bir bulguya rastlanmazken, sadece 1 hastanın aşil tendonunda palpasyon ile hassasiyet tespit edildi.

Son 3 aydır herhangi bir tedavi almayan 44 hastanın 21'i kadın (% 47,7), 23'ü erkekti (%52,3). Hastaların ortalama yaşı  $41,95 \pm 11,63$  yıl (aralık: 20-63 yıl), ortalama hastalık süresi  $13,01 \pm 11,91$  yıl (aralık 1-40 yıl), PASI skoru ortalama  $14,12 \pm 10,92$  (aralık 0,6-44), NAPSİ skoru ortalama  $18,7 \pm 24,2$  (aralık 0-86) olarak saptandı. Hastaların 35'inde (%79,5) aile öyküsü varken 9'unda (% 20,5) yoktu. Dermatolojik muayenede, hastaların 34'ünde (%77,3) saçlı deri, 16'sında (%36,4) intergluteal bölge, 20'sinde (% 45,5) genital bölge, 28'inde (% 63,6) tırnak tutulumu tespit edildi. Hastaların 19'u (%43,2) hafif-orta şiddetli (PASI $\leq$ 10), 25'i (%56,8) şiddetli psoriazise (PASI > 10) sahipti. Hastaların ESH ve CRP değerleri sırasıyla, ortalama  $12,16 \pm 8,87$  (aralık 2-36) mm/saat ve  $0,84 \pm 1,49$  (aralık 0,1-9,72) mg/dL idi. 28 (% 63,6) hastanın diz ve/veya topuğunda herhangi bir semptomu yokken, 16 (% 36,4) hastanın en az bir bölgede semptomu mevcuttu. Aşil tendonunda hassasiyet saptanan tek hasta tedavi almayan grupta yer almaktaydı. Tedavi almayan 44 hasta tedavi alan 36 hasta ile karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, eşlik eden hastalık, saçlı deri, intergluteal bölge, genital bölge ve tırnak tutulumu, NAPSİ skoru, vücut kitle indeksi, ESH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Tedavi almayan hastaların PASI skoru, tedavi alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p = 0,023$ ).

#### 4.2 USG bulguları

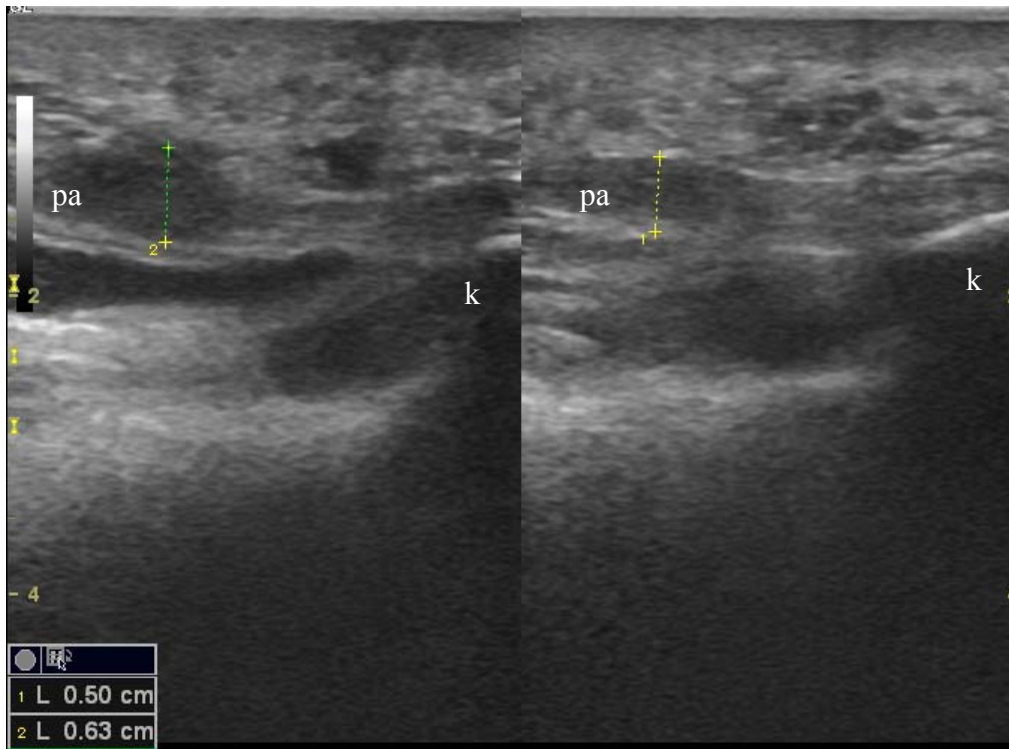
74 hastanın toplam 740 entezi USG ile incelendi. 3 hastada toplam 10 entez bölgesinin (2 hastada bilateral patellar ligament proksimal ve distal entezleri, 1 hastada sol patellar ligament proksimal ve distal entezleri) üzerindeki deride çok

kalın psoriazis plakları mevcut olduğu için bu entezler değerlendirilemedi. USG ile değerlendirilen 74 hastanın 55'inde (%74,32); 730 entezin 172 tanesinde (%23,56) en az bir entezopati bulgusu mevcuttu. Entezopati bulgularının en çok saptandığı bölge Aşil enteziydi (59/730) (%8,08). Aşil entezini sırasıyla quadriseps entezi (52/730) (%7,12), patellar ligamentin distal entezi (33/730) (%4,52), plantar aponöroz entezi (15/730) (%2,05) ve patellar ligamentin proksimal entezi (13/730) (%1,78) takip etmekteydi. En sık saptanan bulgu entezofit (95/730) (%13,01) ve entezofitin en sık tespit edildiği bölge aşil tendon entezinde kalkaneus arka kutbu idi (26/74 hasta, 50/730 entez). Entezofiti sırasıyla erozyon (47/730) (%6,43), bursit (28/730) (%3,83) ve tendon kalınlık artışı (16/730) (%2,19) takip etmekteydi. USG'de saptanan bulgular Tablo 4.2.1'de belirtilmiştir. Resim 4.2.1, 4.2.2 ve 4.2.3'te hastalarda saptanan çeşitli USG bulgularına ait fotoğraflar gösterilmiştir.

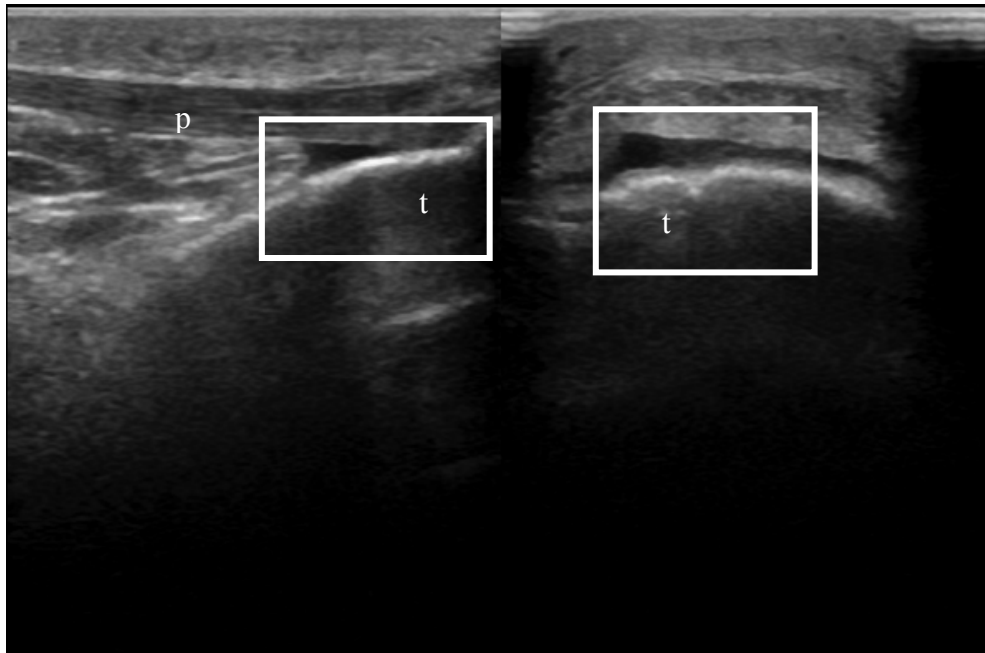
**Tablo 4.2.1.** Entezlerde saptanan USG bulguları

	Quadriseps entezi (n=148)	Proksimal patellar entez (n=143)	Distal patellar entez (n=143)	Aşil entezi (n=148)	Plantar aponöroz entezi (n=148)
<b>Tendon kalınlığı*</b>	2	2	1	1	10
<b>Bursit</b>	19	-	3	6	-
<b>Kemik erozyonu</b>	2	7	29	5	4
<b>Entezofit</b>	34	5	3	50	3
<b>İnflamasyon bulguları</b>	21	2	4	7	10
<b>Kronik bulgular</b>	36	12	32	55	7

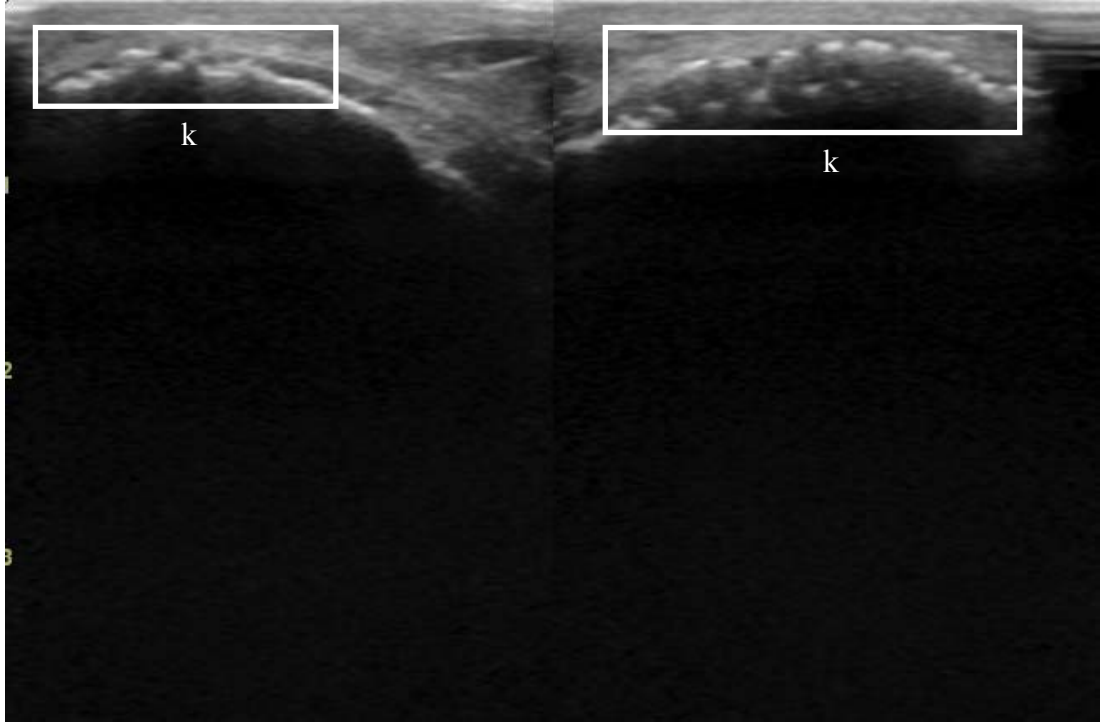
\*Quadriseps tendonu  $\geq 6,1$  mm, proksimal patellar ligament  $\geq 4$  mm, distal patellar ligament  $\geq 4$ mm, Aşil tendonu  $\geq 5,29$  mm, plantar aponöroz  $\geq 4,4$  mm  
n = entez sayısı



**Resim 4.2.1.** Plantar aponöroz kalınlığında artış ( $\geq 4,4$  mm) (pa: plantar aponöroz, k: kalkaneus)

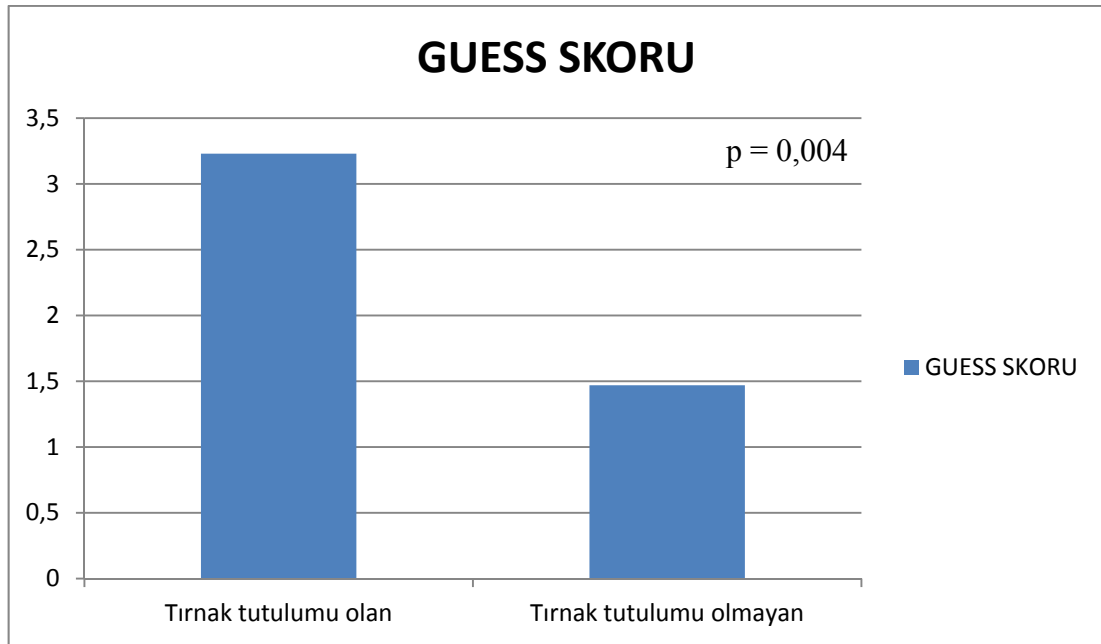


**Resim 4.2.2.** İnfrapatellar bursit (p: patellar ligament, t: tibia)



**Resim 4.2.3.** Kalkaneus arka kutbunda entezofit (k: kalkaneus)

GUESS skoru ortalama  $2,51 \pm 2,49$  (aralık 0-13) idi. 19 hastanın GUESS skoru 0 iken , geri kalan 55 hastanın skoru en az 1'di. GUESS skoru ile cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, saçlı deri tutulumu, intergluteal/perianal bölge tutulumu, genital bölge tutulumu, PASI, NAPSİ, vücut kitle indeksi, ESH ve CRP değerleri, diz ve/veya topuk semptomu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Yaş arttıkça GUESS skorunun da arttığı ve aradaki bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p = 0,022$ ,  $r = 0,266$ ). Tırnak tutulumu olanlarda GUESS skorunun tırnak tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p = 0,004$ ,  $r = 0,338$ ). Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların GUESS skorlarının karşılaştırılması Şekil 4.1'de, GUESS skoru ile demografik ve klinik verilerin ilişkisi Tablo 4.2.2'de belirtilmiştir.



**Şekil 4.1.** Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların GUESS skorlarının karşılaştırılması

Hastalar tırnak tutulumu olan ( $n = 44$ ) ve olmayanlar ( $n = 30$ ) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, eşlik eden hastalık, PASI skoru, ESH ve CRP değerleri açısından anlamlı fark mevcut değildi ( $p > 0,05$ ). Tırnak tutulumu olan hastaların vücut kitle indeksi değerleri tırnak tutulumu olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p = 0,033$ ). (Tablo 4.2.3)

Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar USG'deki bulgular açısından karşılaştırıldığında, tırnak tutulumu olanlarda entezofitin anlamlı olarak daha çok görüldüğü ( $p = 0,019$ ); iki grup arasında tendon kalınlığı, bursit ve erozyon varlığı açısından anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ). USG incelemede, iki grup arasında inflamasyon bulguları ve kronik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). (Tablo 4.2.4)

PsA'i olan 2 hastadan 1'inin GUESS skoru 3 olarak hesaplandı, USG'deki başlıca bulgular bilateral suprapatellar bursit ve sol tibial tüberositede erozyonu. Diğer hastanın diz eklemi üzerinde çok kalın psoriatik plakları mevcut olduğu için



USG ile bu bölge değerlendirilemedi, ayak bilek eklemi değerlendirmesinde ise patoloji saptanmadı.

**Tablo 4.2.2.** GUESS skoru ile demografik ve klinik verilerin ilişkisi

	<b>GUESS skoru Median (minimum- maksimum)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın (N = 39)	2 (0-7)	0,721
Erkek (N = 35)	2 (0-13)	
<b>Aile öyküsü</b>		
Yok (N = 55)	2 (0-13)	0,187
Var (N = 19)	1 (0-7)	
<b>Saçlı deri tutulumu</b>		
Yok (N = 15)	2 (0-7)	0,589
Var (N = 59)	2 (0-13)	
<b>İntergluteal/perianal tutulum</b>		
Yok (N = 48)	2 (0-13)	0,633
Var (N = 26)	2,5 (0-7)	
<b>Genital bölge tutulumu</b>		
Yok (N = 44)	2 (0-7)	0,45
Var (N = 30)	2 (0-13)	
<b>Tırnak tutulumu</b>		
Yok (N = 30)	1 (0-5)	<b>0,004</b>
Var (N = 44)	3 (0-13)	
<b>Diz - ayak bileği semptomu</b>		
Yok (N = 45)	2 (0-13)	0,408
Var (N = 29)	2 (0-7)	

**Tablo 4.2.3.** Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	Tırnak tutulumu		p
	Yok (N = 30) (M ± SD)	Var (N = 44) (M ± SD)	
Yaş (yıl)	41,57 ± 13,07	44,61 ± 12,2	0,309
Hastalık süresi (yıl)	14,43 ± 11,29	14,92 ± 13,72	0,834
Başlangıç yaşı (yıl)	27,13 ± 12,23	29,73 ± 14,46	0,423
PASI	9,62 ± 8,93	13,87 ± 11,02	0,106
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,32 ± 5,42	29,36 ± 6,2	<b>0,033</b>
ESH (mm/s)	12,17 ± 9,15	14,55 ± 10,53	0,318

**Tablo 4.2.4.** Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların USG bulguları açısından karşılaştırılması (N : hasta sayısı, n : entez sayısı)

	Tırnak tutulumu						p
	Yok (N = 30)			Var (N = 44)			
	N	n	%	N	n	%	
Tendon kalınlığı	2	3	6,6	5	13	11,3	0,692
Bursit	6	9	20	10	19	22,7	0,662
Erozyon	9	13	30	16	34	36,3	0,432
Entezofit	9	19	30	27	76	61,3	<b>0,006</b>
İnflamasyon bulguları	7	12	23,3	13	32	29,5	0,477
Kronik bulgular	18	32	60	30	110	68,2	0,387

Diz ve/veya topuğunda semptomu olan 29 hasta, semptomu olmayan 45 hasta ile karşılaştırıldığında bu iki grup arasında GUESS skoru açısından anlamlı fark saptanmadı (p = 0,408). Sadece dizinde şikayeti olan hastalar ile diz şikayeti

olmayan hastalar GUESS'in diz skoru (quadriseps tendon entezi, patellar ligament proksimal ve distal entezlerinin incelenmesinden oluşan) açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,898$ ). Benzer şekilde, sadece topuğunda şikayeti olan hastalar ile topuk şikayeti olmayan hastalar GUESS'in ayak bileği skoru (aşıl tendon ve plantar aponöroz entezlerinin incelenmesinden oluşan) açısından kıyaslandığında skor, semptomu olanlarda semptomu olmayanlara göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,054$ ). Muayenede Aşıl tendonunda hassasiyet saptanan tek hastanın USG incelemesinde Aşıl entezinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

Hastalar tedavi almayan ( $n = 44$ ), DB-UVB tedavisi alan ( $n = 17$ ) ve sistemik tedavi (asitretin, metotreksat, siklosporin, biyolojik ajan) alan ( $n = 13$ ) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. DB-UVB tedavisi alan hastalarda tedavi süresi 1-12 ay, asitretin kullananlarda (6 hasta) 1-15 ay, metotreksat kullananlarda (2 hasta) 1-12 ay, biyolojik ajan kullananlarda (4 hasta) 1-6 ay arasında değişmekteydi. Siklosporin kullanan tek hasta bu tedaviyi 6 aydır almaktaydı. Bu gruplar yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, eşlik eden hastalık, saçlı deri, tırnak, genital bölge ve intergluteal/perianal bölge tutulumu, NAPSİ, ESH, CRP, vücut kitle indeksi, diz ve/veya topukta semptom varlığı açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). PASI skoru tedavi almayan hastalarda DB-UVB alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p = 0,013$ ). Sistemik tedavi alan grup ile tedavisiz grup ve DB-UVB tedavisi alan grup arasında PASI skoru açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastalık süresi açısından tedavi almayan grup ile DB-UVB tedavisi alan grup arasında anlamlı fark yokken, sistemik tedavi alan grupta hastalık süresi tedavi almayan ve DB-UVB tedavisi alan gruba göre anlamlı olarak daha uzundu ( $p = 0,01$ ). Bu 3 grup USG bulguları açısından karşılaştırıldığında, GUESS skoru, tendon kalınlığı, bursit, erozyon, entezofit varlığı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). 3 grubun demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.2.5'te, USG bulguları açısından karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.2.6'da gösterilmiştir.

Sistemik tedavi alan hastaların USG bulguları ayrıntılı olarak incelendiğinde asitretin alan hastalardan 2'sinde bursit ve entezofit, 1'inde sadece bursit, 1'inde

sadece entezofit olduğu; metotreksat alan hastalardan 1'inde entezofit, 1'inde erozyon ve entezofit olduğu; siklosporin alan hastada erozyon olduğu, biyolojik ajan alan hastalardan 1'inde sadece entezofit, 1'inde bursit, erozyon ve entezofit, 1'inde erozyon ve entezofit olduğu belirlendi. Sistemik tedavi alan hastaların aldıkları tedaviye göre USG bulguları Tablo 4.2.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.5.** Tedavi almayan, DB-UVB tedavisi alan ve sistemik tedavi alan hastaların demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	<b>Tedavi almayan</b> N = 44 (M ± SD)	<b>DB-UVB tedavisi alan</b> N = 17 (M ± SD)	<b>Sistemik tedavi alan</b> N = 13 (M ± SD)	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	41,95 ± 11,63	41,53 ± 13,67	50,62 ± 12,5	0,071
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	13,01 ± 11,91	10,82 ± 6,74	25,62 ± 15,93	<b>0,01</b>
<b>PASI</b>	14,12 ± 10,92	6,96 ± 6,37	12,24 ± 11,01	<b>0,013</b>
<b>NAPSI</b>	18,7 ± 24,2	16,59 ± 21,48	11,46 ± 20,02	0,365
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,25 ± 6,22	28,27 ± 5,87	27,56 ± 6,12	0,934
<b>ESH (mm/s)</b>	12,16 ± 8,87	15,59 ± 9,68	15,77 ± 13,53	0,338
<b>CRP (mg/dL)</b>	0,84 ± 1,49	0,57 ± 0,33	0,62 ± 0,43	0,95
<b>GUESS</b>	2,55 ± 2,72	2,41 ± 1,93	2,54 ± 2,47	0,982

**Tablo 4.2.6.** Tedavi almayan, DB-UVB tedavisi alan ve sistemik tedavi alan hastaların USG bulguları açısından karşılaştırılması

	Tedavi almayan (N = 44)			DB-UVB tedavisi alan (N = 17)			Sistemik tedavi alan (N = 13)			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Tendon kalınlığı	4	13	9,8	2	3	11,8	0	0	0	0,613
Bursit	9	16	22	3	4	17,6	4	8	30,8	0,792
Erozyon	22	32	53,7	10	10	58,8	7	5	53,8	0,934
Entezofit	18	51	43,9	8	24	47,1	8	20	61,5	0,539
İnflamasyon bulguları	10	29	24,4	5	7	29,4	4	8	30,8	0,811
Kronik bulgular	26	83	63,4	11	34	64,7	9	25	69,2	0,929

**Tablo 4.2.7.** Sistemik tedavi alan hastaların aldıkları tedaviye göre USG bulguları

	GUESS skoru	Tendon kalınlığı	Bursit	Erozyon	Entezofit
<b>Asitretin</b>					
1.	0	Ø	Ø	Ø	Ø
2.	2	Ø	+	Ø	+
3.	4	Ø	+	Ø	+
4.	4	Ø	Ø	Ø	+
5.	1	Ø	+	Ø	Ø
6.	0	Ø	Ø	Ø	Ø
<b>Metotreksat</b>					
1.	1	Ø	Ø	Ø	+
2.	7	Ø	Ø	+	+
<b>Siklosporin</b>					
1.	1	Ø	Ø	+	Ø
<b>Biyolojik ajan</b>					
1.	2	Ø	Ø	Ø	+
2.	7	Ø	+	+	+
3.	4	Ø	Ø	+	+
4.	0	Ø	Ø	Ø	Ø

Tedavi almayan grupta yer alan 44 hastanın 3'ünde toplam 10 entez bölgesinin (2 hastada bilateral patellar ligament proksimal ve distal entezleri, 1 hastada sol patellar ligament proksimal ve distal entezleri) üzerindeki deride çok kalın psoriasis plakları mevcut olduğu için bu entezler USG ile değerlendirilemedi. USG ile değerlendirilen 44 hastanın 30'unda (% 68,2); 430 entezin 103 tanesinde (%23,95) en az bir entezopati bulgusu mevcuttu. Entezopati bulgularının en çok saptandığı bölge Aşil enteziydi (35/430) (%8,13). Aşil entezini sırasıyla quadriseps entezi (29/430) (%6,74), patellar ligamentin distal entezi (18/430) (%4,18), plantar aponöroz entezi (11/430) (%2,55) ve patellar ligamentin proksimal entezi (10/430) (%2,32) takip etmekteydi. En sık saptanan bulgu, aşil tendon entezinde kalkaneus arka kutbunda entezofit oluşumu idi ( 14/44 hastada, 28/430 entezal bölgede). Tedavi almayan hastaların USG bulguları Tablo 4.2.8'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.8.** Tedavi almayan hastaların entezlerinde saptanan USG bulguları

	Quadriseps entezi (n=88)	Proksimal patellar entez (n=83)	Distal patellar entez (n=83)	Aşil entezi (n=88)	Plantar aponöroz entezi (n=88)
<b>Tendon kalınlığı*</b>	2	2	1	1	7
<b>Bursit</b>	10	-	2	4	-
<b>Kemik erozyonu</b>	1	7	17	4	3
<b>Entezofit</b>	18	2	1	28	2
*Quadriseps tendonu $\geq 6,1$ mm, proksimal patellar ligament $\geq 4$ mm, distal patellar ligament $\geq 4$ mm, Aşil tendonu $\geq 5,29$ mm, plantar aponöroz $\geq 4,4$ mm n = entez sayısı					

Tedavi almayan hastaların GUESS skoru ortalama  $2,55 \pm 2,72$  (aralık 0-13) idi. 14 hastanın (%31,82) GUESS skoru 0 iken , geri kalan 30 hastanın (%68,18) skoru en az 1'di. GUESS skoru ile yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, saçlı deri tutulumu, intergluteal/perianal bölge tutulumu, genital bölge tutulumu, PASI, NAPSI, vücut kitle indeksi, ESH ve CRP değerleri, diz ve/veya topuk semptomu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Tırnak tutulumu olanlarda GUESS skorunun tırnak tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p = 0,04$ ). GUESS skoru ile demografik ve klinik verilerin ilişkisi Tablo 4.2.9’da belirtilmiştir. Tedavi almayan hastalardan tırnak tutulumu olan ( $n = 28$ ) ve olmayanlar ( $n = 16$ ) karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, eşlik eden hastalık, PASI, vücut kitle indeksi, ESH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Bu iki grup USG bulguları açısından kıyaslandığında tırnak tutulumu olanlarda entezofit anlamlı olarak daha fazla oranda bulunurken ( $p = 0,031$ ), tendon kalınlığı, bursit ve erozyon açısından aralarında fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

Tedavi almayan hastalar ile tedavi alan hastalar arasında GUESS skoru açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Tedavi alan hastalar USG’deki bulgular açısından tedavi alan hastalar ile karşılaştırıldığında iki grup arasında tendon kalınlık artışı, bursit, erozyon, entezofit, inflamasyon bulguları ve kronik bulgular açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.2.9.** Tedavi almayan hastalarda GUESS skoru ile demografik ve klinik verilerin ilişkisi

	GUESS skoru Median (minimum-maksimum)	p
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın (N = 21)	2 (0-7)	0,719
Erkek (N = 23)	2 (0-13)	
<b>Aile öyküsü</b>		
Yok (N = 35)	2 (0-13)	0,229
Var (N = 9)	1 (0-7)	
<b>Saçlı deri tutulumu</b>		
Yok (N = 10)	1,5 (0-7)	0,548
Var (N = 34)	2 (0-13)	
<b>İntergluteal/perianal tutulum</b>		
Yok (N = 28)	2 (0-13)	0,96
Var (N = 16)	3 (0-6)	
<b>Genital bölge tutulumu</b>		
Yok (N = 24)	2 (0-7)	0,8
Var (N = 20)	2,5 (0-13)	
<b>Tırnak tutulumu</b>		
Yok (N = 16)	1 (0-5)	<b>0,04</b>
Var (N = 28)	3 (0-13)	
<b>Diz - ayak bileği semptomu</b>		
Yok (N = 28)	2 (0-13)	0,99
Var (N = 16)	2 (0-7)	

Asitretinin özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımında entezopatiye neden olabildiği bilinmektedir.<sup>3</sup> Asitretinin olası etkisini ortadan kaldırmak için son 3 aydır herhangi bir tedavi almayan 44 hastanın arasından daha önce en az bir kez asitretin tedavisi almış olan 8 hasta çıkarıldıktan sonra kalan 36 hasta tekrar değerlendirildi. Bu 36 hastanın 16'sı (%44,4) kadın, 20'si erkekti (%55,6). Bu hastaların GUESS skoru ortalama  $2,55 \pm 2,92$  (aralık 0-13) idi. 13 hastanın (%36,1) GUESS skoru 0 iken , geri kalan 23 hastanın (%63,9) skoru en az 1'di. GUESS skoru ile yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, saçlı deri tutulumu, intergluteal bölge tutulumu, genital bölge tutulumu, PASI, NAPSI, vücut kitle indeksi, ESH ve CRP değerleri, diz ve/veya topuk semptomu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Tırnak tutulumu olanlarda GUESS skorunun tırnak tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p = 0,017$ ). Bu gruptaki tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PASI, vücut kitle indeksi, ESH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Bu iki grup USG bulguları açısından kıyaslandığında tırnak tutulumu olanlarda entezofit anlamlı olarak daha fazla oranda bulunurken ( $p = 0,02$ ), tendon kalınlığı, bursit ve erozyon açısından aralarında fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

Bu grupta yer alan 36 hastanın 3'ünde (2 hastada bilateral patellar ligament proksimal ve distal entezleri, 1 hastada sol patellar ligament proksimal ve distal entezleri) üzerindeki deride çok kalın psoriasis plakları mevcut olduğu için bu entezler USG ile değerlendirilemedi. USG ile değerlendirilen 36 hastanın 23'ünde (% 63,9); 350 entezin 81 tanesinde (%23,14) en az bir entezopati bulgusu mevcuttu. Entezopati bulgularının en çok saptandığı bölge Aşil enteziydi (26/350) (%7,42). Aşil entezini sırasıyla quadriseps entezi (22/350) (%6,28), patellar ligamentin distal entezi (14/350) (%4), plantar aponöroz entezi (10/350) (%2,85) ve patellar ligamentin proksimal entezi (9/350) (%2,57) takip etmekteydi. En sık saptanan bulgu, aşil tendon entezinde kalkaneus arka kutbunda entezofit oluşumu idi ( 10/36 hastada, 20/350 entezeal bölgede). Asitretin tedavisi hiç almamış olan bu hastaların USG bulguları Tablo 4.2.10'da belirtilmiştir.



**Tablo 4.2.10.** Asitretin tedavisi hiç almamış olan hastaların entezlerinde saptanan USG bulguları

	Quadriseps entezi (n=72)	Proksimal patellar entez (n=67)	Distal patellar entez (n=67)	Aşil entezi (n=72)	Plantar aponöroz entezi (n=72)
<b>Tendon kalınlığı*</b>	2	2	1	1	7
<b>Bursit</b>	8	-	2	3	-
<b>Kemik erozyonu</b>	1	6	13	4	2
<b>Entezofit</b>	13	2	1	20	2
*Quadriseps tendonu $\geq 6,1$ mm, proksimal patellar ligament $\geq 4$ mm, distal patellar ligament $\geq 4$ mm, Aşil tendonu $\geq 5,29$ mm, plantar aponöroz $\geq 4,4$ mm n = entez sayısı					

### 4.3 Sinir iletim çalışması bulguları

8 hastada diabetes mellitus, 11 hastada tiroid hastalığı, 3 hastada epilepsi, 4 hastada bilinen periferik nöropati, 2 hastada vitamin B12 eksikliği olduğu, 21 hasta ise sinir iletim çalışması için ayrı bir vakit ayıramayacaklarını belirttiği için 74 hastanın 25'ine sinir iletim çalışması yapıldı. Bu 25 hastanın 16'sı kadın (% 64), 9'u erkekti (% 36). Hastaların ortalama yaşı  $38,44 \pm 11,03$  yıl (aralık: 20-65 yıl), ortalama tanı yaşı  $25,08 \pm 13,2$  yıl (aralık: 2-50 yıl) ve ortalama hastalık süresi  $13,38 \pm 13,2$  yıldır (aralık: 0,5-55 yıl). Hastaların 14'ü (% 56) son 3 aydır herhangi bir tedavi almazken, 8'i (% 32) DB-UVB, 1'i (% 4) asitretin ve 2'si (% 8) biyolojik ajan tedavilerine halen devam etmekteydi. Hastaların ortalama PASI skoru  $10,55 \pm 8,86$  (aralık: 1,2-35,6); ortalama NAPSİ skoru  $13,4 \pm 18,36$  (aralık 0-67) olarak hesaplandı. Hastaların 14'ü (% 56) hafif-orta şiddetli (PASI  $\leq 10$ ), 11'i (% 44) şiddetli psoriazise (PASI  $> 10$ ) sahipti. Hastaların ESH ve CRP değerleri sırasıyla, ortalama  $14,4 \pm 9,5$  (aralık: 2-38) mm/saat ve  $0,53 \pm 0,28$  (aralık: 0,18-1,3) idi. 25 hastanın 7'sinde (%28) sinir iletim çalışmasında patoloji saptandı. Sinir iletim çalışmaları sonucu 1 hastada (%4) sağ peroneal motor ileti hızında azalma, 1 hastada (%4) sağ tibial distal motor latansta uzama, 1 hastada (%4) sol median duyu ileti hızında azalma, 2 hastada (%8) bilateral median duyu ileti hızında azalma, 1 hastada

(%4) bilateral median duyu ileti hızında azalma ve sağ median sinir uyarımında düşük amplitüdü duyu aksiyon potansiyeli, 1 hastada (%4) ise sağ median sinir uyarımında duyu aksiyon potansiyeli oluşmadığı tespit edildi. Sağ median sinir uyarımında düşük amplitüdü duyu aksiyon potansiyeli elde edilen ve aynı sinir uyarımında duyu aksiyon potansiyeli elde edilemeyen 2 hastaya (%8) sağ karpal tünel sendromu tanısı kondu. Hastaların 5'i (%71,42) kadın, 2'si (%28,57) erkekti. Hastalık süresi 1 yıl ile 36 yıl arasında değişmekteydi. 1 hasta daha önce sadece asitretin tedavisi, 2 hasta sadece topikal tedavi, 1 hasta topikal tedavi ve metotreksat, 1 hasta topikal tedavi, asitretin ve siklosporin, 1 hasta topikal tedavi, asitretin, siklosporin ve DB-UVB tedavisi almışken, 1'i daha önce hiç tedavi almamıştı. Tüm bu hastalar topikal tedavi dışındaki tedavileri keseli 6 aydan uzun süre geçmişti. Değerlendirme sırasında hastaların 3'ü herhangi bir tedavi almazken, 3'ü DB-UVB, 1'i ise biyolojik ajan tedavilerini almaktaydı. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.3.1'de belirtilmiştir.

Sinir iletim çalışmasında patoloji saptanan 7 hasta ile sinir iletim çalışması sonuçları normal olan 19 hasta karşılaştırıldığında, patoloji saptanan grubun yaş ortalamasının ( $45,57 \pm 6,29$  aralık 34-51) patoloji saptanmayan gruptan ( $35,66 \pm 11,34$  aralık 20-65) anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p = 0,012$ ). İki grup arasında diğer demografik ve klinik parametreler, GUESS skoru ve USG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

GUESS skoru arttıkça sağ ulnar ( $p = 0,001$ ), sol ulnar ( $p = 0,01$ ) ve sağ tibial sinir distal motor latanslarının uzadığı ( $p = 0,019$ ), sol ulnar sinir duyu ileti hızının ise azaldığı ( $p = 0,033$ ) tespit edildi. Diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile latans ve ileti hızları arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.3.1.** Sinir iletim çalışmasında patoloji tespit edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta	Hastalık süresi (yıl)	Daha önce aldığı tedavi, süresi	Şu an aldığı tedavi	PASI	GUESS skoru	Saptanan patoloji
43 y, erkek	3	Asitretin, 3 ay	Almıyor	21,6	5	Sol median duyu ileti hızında azalma
48 y, kadın	8	Topikal tedavi Asitretin, 6 ay Siklosporin, 2 yıl	Almıyor	4	2	Sağ tibial latansta uzama
34 y, kadın	7	Topikal tedavi	DB-UVB, 6 ay	10,5	0	Sağ peroneal motor ileti hızında azalma
51 y, kadın	11	Topikal tedavi	DB-UVB, 2 ay	6	1	Bilateral median duyu ileti hızında azalma ve sağ median sinir uyarımında düşük amplitüdü duyu aksiyon potansiyeli
51 y, kadın	36	Topikal tedavi Asitretin, 5 ay Siklosporin, 2 ay DB-UVB, 6 ay	Biyolojik ajan, 4 ay	2,9	0	Bilateral median duyu ileti hızında azalma
50 y, erkek	1	Almamış	Almıyor	12,8	6	Bilateral median duyu ileti hızında azalma
42 y, kadın	6	Topikal tedavi Metotreksat, 6 ay	DB-UVB, 4 ay	1,2	2	Sağ median sinir uyarımında duyu aksiyon potansiyeli yokluğu

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis, % 5-30 oranında PsA'in eşlik ettiği kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir dermatozdur.<sup>1,2</sup> Seronegatif SpA'ler grubunda yer alan PsA klinik olarak eklem, tendon ve entezlerin tutulumu ile karakterizedir.<sup>128</sup> spondiloartropatilerde inflamasyonunun ilk entezlerde başlayıp daha sonra komşu ekleme ilerlediği düşünülmektedir.<sup>4</sup> Entezitin asemptomatik seyredebilmesi ve entezlerin vücutta çok sayıda bulunup derin yerleşim göstermeleri sebebiyle klinik değerlendirme ile entezit tanısı atlanabilmektedir.<sup>3</sup> Kas-iskelet sistemi USG'si entezit tanısında fizik muayeneden daha sensitif ve spesifik olan bir yöntemdir.<sup>6</sup> USG ile erken dönemde entezopati varlığının tespit edilmesi progresif ve eklem yıkımı ile giden bir hastalık olan PsA'in erken tanısı ve tedavisinde oldukça faydalı bir yöntem olabilir.<sup>5</sup> Biz bu çalışmada, psoriasisli hastalarda, GUESS kullanarak entezopati sıklığını araştırmayı ve entezopati ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Periferik nöropati periferik sinir sistemini tutan her hastalık için kullanılabilen genel bir terimdir. Kompresyon, metabolik bozukluklar, toksik maddeler, otoimmün inflamasyon, herediter nedenler, enfeksiyonlar ve neoplazmlara bağlı olabilirler. RA, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi otoimmün kollajen doku hastalıklarında hastalığın direk olarak siniri tutmasına, eşlik eden artrit veya sinovite sekonder olarak sinirin tuzaklanmasına veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak periferik nöropati görülebilmektedir. Literatüre bakıldığında psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında vaka raporları şeklinde eş zamanlı periferik nöropati bildirilmiştir.<sup>8</sup> Biz de bu çalışmada, sinir iletim çalışmaları ile psoriasis hastalarındaki periferik nöropati sıklığını ve klinik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gutierrez ve ark.'nın yaptığı, GUESS kullanılarak psoriasis hastalarında subklinik entezal tutulumun değerlendirildiği çalışmada 45 psoriasis hastasında değerlendirilen 450 entezin 148'inde (%32,9) en az bir entezopati bulgusu saptanırken sağlıklı kontrollerde bu oran %8,4 olarak belirlenmiştir.<sup>127</sup> Naredo ve ark. tarafından PsA'i olmayan 162 psoriasis hastasının diz ve ayak bileği entezlerinin USG ile değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise hastaların %62,5'inde, sağlıklı kontrollerin %39,1'inde entezopati bulunmuştur.<sup>120</sup> Bizim çalışmamızda 74 hastanın

55'inde (% 74,32), 730 entezin 172 tanesinde (%23,56) USG'de en az bir entezopati bulgusu saptanmıştır. Bu bulgular daha önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Aşil entezinin SpA'lerde en sık periferik entezit görülen bölgelerden biri olduğu, PsA'te de vakaların %10-30'unda tutulduğu bildirilmiştir.<sup>128</sup> Gutierrez ve ark. tarafından yapılan çalışmada entezopatinin en sık saptandığı bölge Aşil entezi (%9,5) (43/450 entez) iken bunu sırasıyla distal patellar entez (%9,1) (41/450 entez), proksimal patellar entez (%6,9) (31/450 entez), quadriseps entezi (%6,4) (29/450 entez) ve plantar aponöroz entezinin (%0,9) (4/450 entez) izlediği belirtilmiştir.<sup>127</sup> Naredo ve ark.'nın yaptığı, proksimal ve distal patellar, Aşil ve plantar aponöroz entezlerinin değerlendirildiği çalışmada yine entezopati en sık Aşil entezinde (%8,79) tespit edilmiştir, Aşil entezini sırasıyla plantar aponöroz (%4,01), distal patella (%3,54) ve proksimal patella (%3,16) entezlerinin takip ettiği belirlenmiştir.<sup>120</sup> Gisondi ve ark. tarafından yapılan, 30 psoriasis hastasında GUESS kullanılarak alt ekstremitelerde subklinik entezopati sıklığının araştırıldığı diğer bir çalışmada entezopati görülme sıklığı sırasıyla Aşil (%23,3), quadriseps (%20), proksimal patella (%14), distal patella (%11,6) ve plantar aponöroz (%8,6) entezleri olarak tespit edilmiştir.<sup>3</sup> Bizim çalışmamızda da entezopati bulguları önceki çalışmalara benzer şekilde en çok Aşil entezinde (%8,08) (59/730 entez) saptanmıştır. Farklı olarak bizim çalışmamızda 2. sıklıkta patoloji saptanan bölge quadriseps entezi (%7,12) (52/730), en az sıklıkla patoloji saptanan bölge Naredo ve ark.<sup>121</sup> çalışması ile benzer şekilde patellar ligamentin proksimal entezi (%1,78) (13/730) olarak bulunmuştur. Sonografik bulguların bölgesel olarak homojenite göstermemesi mekanik ve lokal anatomik faktörlere bağlı olabilir. Psoriasisli bir hastada entezopati varlığını değerlendirmek için ilk seçilecek bölge Aşil entezi olmalıdır.

Gisondi ve ark.'nın çalışmasında en sık saptanan bulgu entezofit (152/300 entez), entezofitin en sık görüldüğü bölge kalkaneusun arka kutbudur (54/300 entez). Bunu tendon kalınlığında artış (74/300 entez) ve bursit (7/300) izlemektedirken, bu çalışmada hastaların hiçbirinde kemik erozyonu saptanmamıştır.<sup>3</sup> Gutierrez ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise en sık tespit edilen bulgu tendon kalınlığında artış (73/450 entez) olup bunu entezofit (66/450 entez) izlemektedir. Tendon kalınlık artışı

en sık patellar ligamentin distalde tüberositas tibiaya yapıştığı yerde (31/450 entez) saptanmışken, entezofit en fazla kalkaneusun arka kutbunda (27/450 entez) tespit edilmiştir.<sup>127</sup> Bizim çalışmamızda Gisoni ve ark. çalışmasına benzer şekilde en sık bulgu entezofit (95/730 entez) ve entezofitin en fazla görüldüğü bölge kalkaneusun arka kutbu (50/730 entez) olarak bulunmuştur. Entezofiti sıklık sırasına göre kemik erozyonu (47/730 entez), bursit (28/730 entez) ve tendon kalınlık artışı (16/730 entez) takip etmektedir. Entezofit ve erozyonun daha fazla tespit edilmesi, bunların kronik ve kalıcı, tedavi ile düzelmeyen bulgular olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda GUESS skoru ile hastalık süresi ve PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular Gisoni ve ark., Gutierrez ve ark. ve Ash ve ark.'nın çalışmaları ile uyumludur.<sup>3,125,127</sup> Gisoni ve ark.'nın çalışmasında aradaki ilişkinin gücü zayıf olmakla birlikte GUESS skoru ile vücut kitle indeksi ( $p = 0,0067$ ,  $r = 0,23$ ) ve yaş ( $p = 0,008$ ,  $r = 0,22$ ) arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.<sup>3</sup> Gutierrez ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise böyle bir ilişki bulunmamıştır.<sup>127</sup> Bizim çalışmamızda GUESS skoru ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamışken ( $p > 0,05$ ), Gisoni ve ark. çalışmasındakine benzer şekilde yaş arttıkça GUESS skorunun da arttığı ancak aradaki bu ilişkinin gücünün zayıf olduğu saptanmıştır ( $p = 0,022$ ,  $r = 0,266$ ). Yaş arttıkça entezlerdeki geriye dönmeyen, kronik bulguların artması beklenen bir durumdur, artan yaşla GUESS skorunun artış göstermesi buna bağlı olabilir. Sadece tedavi almayan 44 hasta değerlendirildiğinde ise yaş ile GUESS skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tüm grup ile tedavi almayan grup arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sistemik tedavi alan grubun yaş ortalamasının daha yüksek olmasına bağlı olabilir ( $41,95 \pm 11,63$  yıl,  $50,62 \pm 12,5$  yıl).

Tırnak tutulumu, artriti olmayan psoriasis hastalarında %10-50 oranında görülürken, PsA'li hastaların %80'inde saptanmaktadır.<sup>116</sup> Tırnak tutulumunun PsA gelişimi için bir risk faktörü olduğu, tırnak tutulumu olanlarda PsA gelişme riskinin 2,24 kat arttığı bildirilmiştir.<sup>129</sup> Scarpa ve ark. tarafından yapılan, PsA'li hastalarda MRG ile tırnak ve DİF eklem tutulumunun değerlendirildiği bir çalışmada, klinik olarak tırnak tutulumu olmayan hastaların %90,9'unda MRG ile tırnakta patoloji (kalınlaşma, yüzeyde irregülarite), MRG ile tırnakta patoloji tespit edilen hastaların

hepsinde distal falanksta anormallik (ödem, erozyon, rezorbsiyon, proliferasyon) tespit edilirken DİF eklem tutulumu sadece hastaların %34,8'inde saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkılarak PsA'te primer lezyonun tırnak ve distal falanksı kapsayan entezde meydana geldiği, DİF eklem tutulumunun entezal tutulumuna sekonder olarak geliştiği öne sürülmüştür.<sup>130</sup> Histopatolojik olarak ve MRG ile parmakların ekstansör tendonundan çıkan liflerin tırnak plağı ve distal falanksın periostuna uzanarak bu yapıları birbirine bağladığı, fleksör tendondan ayrılan lateral liflerin ise tırnak ile fleksör tendonu birbirine bağladığı gösterilmiştir. Yani tırnak ile DİF eklem entezi çok yakın ilişkidir. Bu yakın ilişki sebebiyle entezlerde ortaya çıkan inflamasyon tırnakları etkilemektedir.<sup>116</sup> Ash ve ark.<sup>125</sup> tarafından yapılan, tırnak tutulumu olan 31 psoriasis hastası ile tırnak tutulumu olmayan 15 psoriasis hastasının karşılaştırıldığı, USG ile alt ekstremite entezleri (quadriseps, proksimal ve distal patella, Aşil, plantar aponöroz) ve üst ekstremite ekstansör tendon entezlerinin değerlendirildiği çalışmada, tırnak tutulumu olan hastalarda ortalama USG skoru tırnak tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada USG skoru, inflamasyon skoru (tendon kalınlığı, bursit) ve kronisite skoru (erozyon, entezofit) olarak 2'ye ayrıldığında her iki skorun da tırnak tutulumu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu, inflamasyon bulgularından tendon kalınlığının, kronisite bulgularından entezofitin tırnak tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada USG skoru ile tırnak tutulum şiddetinin doğru orantılı olduğu belirlenmiştir.<sup>125</sup> Gisoni ve ark.'nın çalışmasında tırnak tutulumu varlığı ile GUESS skoru arasında ilişki olup olmadığı belirtilmemekle birlikte, tırnak tutulum şiddeti ile GUESS skoru arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.<sup>3</sup> Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde tırnak tutulumu olanlarda GUESS skorunun tırnak tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p = 0,004$ ,  $r = 0,338$ ). Tırnak tutulumu olan hastaların vücut kitle indeks değerleri tırnak tutulumu olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0,033$ ). Daha önce literatürde GUESS skoru ile vücut kitle indeks değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren çalışma mevcut olmakla birlikte bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır.<sup>3</sup> Ayrıca tedavi almayan grubu değerlendirdiğimizde, bu gruptaki tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında vücut kitle indeksi değerleri açısından fark saptanmamış

olmasına rağmen yine tırnak tutulumu olan hastalarda tırnak tutulumu olmayan hastalara göre ortalama GUESS skoru anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda tırnak tutulumu olan ve olmayanlar arasındaki vücut kitle indeksi farkının karıştırıcı bir faktör olmadığını düşünmekteyiz. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar USG'deki bulgular açısından karşılaştırıldığında, tırnak tutulumu olanlarda olmayanlara kıyasla tüm bulguların daha sık görüldüğü ancak sadece entezofit ( $p = 0,019$ ) açısından aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Hem tüm grupta hem de tedavi almayan grupta tırnak tutulum şiddeti ile GUESS skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgulardan yola çıkılarak çalışmamızda, psoriasisli hastalarda, şiddetinden bağımsız olarak tırnak tutulumu entezit ile yakın ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle tırnak tutulumu olan tüm hastaların, tırnak tutulumunun şiddetine bakılmaksızın entezopati varlığı açısından değerlendirilmesi önerilebilir.

Entezitte tipik semptom istirahat ile ortaya çıkıp, hareketle azalan ağrı ve hareket kısıtlılığıdır. Fizik muayenede palpasyon ve basınç uygulanması ile ağrı, hassasiyet ve entez bölgelerinde şişlik başlıca bulgulardır.<sup>112</sup> PsA'te hastalığın erken döneminde hastaların sadece %3-8'inde eklem ağrısı, sabah tutukluğu gibi artiküler semptomlar mevcuttur.<sup>5</sup> Gisondi ve ark. yaptığı, eklem tutulumunu düşündürecek hiçbir belirti ve bulgusu olmayan 30 hastanın GUESS kullanılarak değerlendirildiği çalışmada hastaların hepsinde en az bir entezopati bulgusu tespit edilmiştir.<sup>3</sup> De Simone ve ark. tarafından yapılan, USG ile Aşil tendon değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmada herhangi bir klinik semptomu olmayan 41 psoriasis hastasının 22'sinde (%53,6) USG'de patoloji tespit edilmiştir.<sup>128</sup> Özçakar ve ark. tarafından yapılan, sadece 7'sinde entezopati semptomu olan 30 hastada Aşil tendon kalınlığının ölçüldüğü çalışmada, Aşil tendon ortalama kalınlığı psoriasisli hastalarda ( $4,44 \pm 0,64$  mm) kontrole ( $4,09 \pm 0,26$  mm) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p = 0,00$ ).<sup>131</sup> De Filippis ve ark.'nın yaptığı, talokrural eklem, Aşil tendonu ve ellerdeki fleksör ve ekstensor tendonların USG ile incelendiği çalışmada, herhangi bir artiküler semptomu olmayan 24 hastanın %33'ünde entezopati bulgusu tespit edilmiştir.<sup>119</sup> Bizim çalışmamızda da diz ve/veya topuğunda semptomu olan 29 hasta, semptomu olmayan 45 hasta ile karşılaştırıldığında bu iki grup arasında GUESS skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,408$ ). Herhangi bir



semptomu olmayan 45 hastanın 34'ünde (%75,5) USG inceleme ile en az bir entezopati bulgusu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, muayenede herhangi bir bulgu saptanmayan 73 hastanın 55'inde (%75,3) USG ile entezopati varlığı belirlenmiştir. Bu bulgular, herhangi bir kas-iskelet sistemi semptom veya bulgusu olmayan psoriasis hastalarında entezopatinin yüksek sıklıkta görüldüğü bilgisini desteklemektedir. Bu subklinik entezopati varlığının PsA gelişme riski ile ilişkisi henüz bilinmemektedir. Gisondi ve ark. subklinik entezopatiyi değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmanın devamında psoriasisli 30 hastayı 2 yıl boyunca takip etmiş ve 2 yıl sonra tekrar değerlendirmişlerdir. Takipte bu hastalardan 3'üne PsA tanısı konmuş ve PsA tanısı konan hastaların hepsinin bazal GUESS skorunun > 9 olduğu belirtilmiş ve GUESS skorunun >9 olmasının artmış PsA gelişme riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bu bilgiden yola çıkılarak özellikle yüksek GUESS skoru saptanan hastaların PsA gelişme riski açısından yakın takip edilmesi gerektiği söylenebilir. Ancak bu bulguyu destekleyecek daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

PsA tedavisinde kullanılan başlıca tedaviler NSAİİ, intraartiküler steroid enjeksiyonu, hastalık modifiye edici ajanlar (metotreksat, sulfasalazin, siklosporin, leflunomid) ve biyolojik ajanlardır.<sup>109</sup> PsA'ye bağlı entezit tedavisi ile ilgili spesifik tedavi kılavuzu sayısı çok az olmakla birlikte sulfasalazin, naproksen, metotreksat, mesalazin, etanersept ve infliksimabın etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.<sup>118</sup> GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) kılavuzunda, hafif şiddetli entezitte (1-2 bölgede tutulum mevcut, fonksiyon kaybı yok) NSAİİ'ler, fizik tedavi ve ekleme steroid enjeksiyonu, orta şiddetli entezitte (> 2 bölgede tutulum mevcut veya fonksiyon kaybı var) hastalık modifiye edici ajanlar, şiddetli entezitte (> 2 bölgede tutulum mevcut veya fonksiyon kaybı var ve buna ek olarak hafif-orta şiddetli entezit tedavilerine yanıt yok) ise TNF- $\alpha$  inhibitörleri önerilmektedir.<sup>132</sup> Entezlere yönelik USG'nin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanıldığı, SpA ve AS'li hastaların dahil edildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Genç ve ark. tarafından yapılan, GUESS skoru kullanılarak, AS'li hastalarda sulfasalazin tedavisinin entezlerdeki bulgular üzerine olan etkisinin değerlendirildiği çalışmada, 1 yıllık tedavi sonrası GUESS skorunda anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi ile düzelmeyen, kalıcı değişiklikler olan erozyon

ve entezofiti kapsayan bir skorlama metodu olan GUESS'in kullanılması kısıtlayıcı bir faktör olarak belirtilmiştir.<sup>133</sup> İspanya'da yapılan, çok merkezli, 197 SpA hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile 6 aylık tedavi sonrası hem morfolojik anormalliklerde, hem de entez içi ve çevresindeki power Doppler sinyalinde bazale göre anlamlı düzelme saptandığı bildirilmiştir.<sup>134</sup> Çalışmamızda hastalar tedavi almayan, DB-UVB tedavisi alan ve sistemik tedavi (asitretin, metotreksat, siklosporin, biyolojik ajan) alanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldığında bu 3 grup arasında GUESS skoru ve USG'deki bulgular (tendon kalınlık artışı, bursit, erozyon, entezofit, inflamasyon bulguları, kronik bulgular) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. DB-UVB tedavisi sadece deriyi etkileyen, eklemler üzerine etkisi olmadığı bilinen bir tedavi modalitesi olduğu için tedavi almayan grup ile DB-UVB tedavisi alan grup arasında GUESS skoru ve USG'deki bulgular açısından fark saptanmaması beklenen bir durumdur. Bu 3 grup arasında, tedavi ile düzelmeyen, kalıcı bulgular olan erozyon ve entezofit varlığı açısından da fark saptanmaması doğal bir bulgudur. Sistemik tedavi alan grupta hastaların hiçbirinde tendon kalınlığında artış tespit edilmemişken, tedavisiz grupta %9,8, DB-UVB grubunda %11,8 oranında saptanmış, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,613$ ). Sistemik tedavi alan grupta, inflamasyon bulgularından biri olan ve tedavi ile düzelmesi beklenen tendon kalınlık artışının mevcut olmaması beklenen bir bulgudur. Diğer inflamasyon bulgusu olan bursit varlığı açısından 3 grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sistemik tedavi alan grupta beklenmedik bir şekilde bursitin daha yüksek oranda (4/13, %30,8) saptandığı gözlenmiştir. Ancak sistemik tedavi alan hastalardaki bursit varlığı aldıkları tedaviye göre ayrıntılı olarak incelendiğinde, bursit saptanan 4 hastadan 3'ünün entezit üzerine tedavi edici etkisi olmayan bir ajan olan asitretin kullandığı ortaya çıkmıştır. Asitretin hariç diğer tedavileri kullanan hastalar için bursit görülme oranı tekrar hesaplandığında yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer 2 gruptan daha düşük bulunmuştur (1/7 hasta, %14,2). Sistemik tedavi alan grupta, inflamasyon bulgularından biri olan ve tedavi ile düzelmesi beklenen bursitin, tedavisiz gruptan daha az oranda görülmesi beklenen bir bulgudur. Sistemik tedavi alan grupta entezit üzerinde etkili olduğu bilinen metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan tedavilerini alan hastaların USG

bulgularına ayrıntılı baktığımızda, hastalardan sadece birinde inflamasyon bulgularından biri olan bursitin mevcut olduğunu, hastaların hiçbirinde tendon kalınlığında artış olmadığını, 4 hastada erozyon, 5 hastada entezofit olduğunu; yani bu hastalarda esas olarak tedavi ile düzelmeyen, kalıcı bulgular olan erozyon ve entezofitin GUESS skoruna en büyük katkıyı sağladığını görmekteyiz. Akut inflamasyon bulgularından biri olan bursitin saptandığı hastanın henüz 1,5 aydır biyolojik ajan kullanmakta olduğunu belirterek, bu hastada henüz tedavinin etkinliğinin ortaya çıkmamış olduğu yorumunu yapabiliriz. Ancak hastaların tedavi öncesi USG bulgularını bilmediğimiz için ve entezal USG'nin tedavinin etkinliğini değerlendirmedeki duyarlılığı bilinmediğinden tedavinin entezlerdeki anormallikler üzerine olan etkisi hakkında yorum yapamamaktayız.

Çalışmamızda, tedavinin klinik bulgu, skor ve USG skorları üzerine yapabileceği potansiyel etkileri ortadan kaldırmak amacıyla son 3 aydır herhangi bir tedavi almayan 44 hasta tekrar analiz edilmiştir. Beklendiği şekilde tedavi almayan hastalarda ortalama PASI skoru tedavi alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0,023$ ). Tedavi alan ve almayan hastalar arasında ortalama NAPSI skoru açısından anlamlı fark saptanmaması, tedavilerin tırnak üzerindeki etkisi geç ortaya çıktığı (en az 3 aylık tedavi sonunda) için hastaların çoğunun bu tedavileri kısa süredir alıyor olmasına bağlanabilir (14 hasta <3 aydır, 6 hasta <4 aydır).<sup>124</sup> İki grupta ESH ve CRP değerlerinin benzer çıkması ise bu değerlerde düşüş sağlayan sistemik antiinflamatuvar-immünsüpresif etkili tedavileri kullanan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir (7 hasta). Tedavi almayan hastalardaki USG bulgularının sıklığı ve dağılımının tüm hastalardan elde edilen sonuçlar ile aynı olduğu saptanmıştır. Tedavi almayan hastalarda da en sık tutulan bölge Aşil entezi, en sık gözlenen bulgu entezofit olarak bulunmuş, entezofitin yine en sıklıkla kalkaneus arka kutbunda gözlendiği belirlenmiştir. Entezlerin tutulum sıklığına göre sıralanmasının da aynı olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde tedavi almayan hastalarda da tırnak tutulumu olanlarda GUESS skorunun tırnak tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, USG bulgularından yine entezofitin tırnak tutulumu olanlarda anlamlı olarak daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki hastaların bir kısmının tedavi alıyor olmasının USG'de elde edilen bulguları etkilemediğini göstermektedir.

Hiperosteozisi tetiklediği bilinen retinoidler entezopatinin iyatrojenik sebeplerinden biridir. Özellikle yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığında entezofit oluşumuna neden olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup> Asitretinin bu olası etkisini ortadan kaldırmak amacıyla son 3 aydır herhangi bir tedavi almayan hastalardan, daha önce asitretin tedavisi almış 8 hasta dışlandıktan sonra kalan 36 hasta değerlendirildiğinde yine en sık tutulan bölge Aşil entezi, en sık gözlenen bulgu entezofit olarak bulunmuş, entezofitin yine en sıklıkla kalkaneus arka kutbunda gözlendiği belirlenmiştir. Entezlerin tutulum sıklığına göre sıralanmasının da aynı olduğu tespit edilmiştir. Buna dayanarak, çalışmamızda asitretin tedavisinin sonuçları etkileyen karıştırıcı bir faktör olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda sinir iletim çalışması yapılan 25 hastanın 7'sinde (%28) patolojik bulgu saptanmış, bu hastalardan 2'sine (%8) sağ karpal tünel sendromu tanısı konmuştur. Chroni ve ark. tarafından yapılan, literatürde psoriazisli hastalarda periferik sinir fonksiyonunun değerlendirildiği tek çalışmada 32 hastada ulnar ve peroneal motor ileti hızı ile ulnar, sural ve yüzeysel peroneal duyu ileti hızları ölçülmüş ve hastaların hiçbirinde patolojik bulgu tespit edilmemiştir.<sup>8</sup> Narayanaswami ve ark.'nın planladığı retrospektif çalışmada, 2 yıllık periyotta kliniklerinde periferik nöropati tanısı alan toplam 3 PsA'li hasta saptanmış, bu hastalardan 1'inde küçük lifleri tutan distal simetrik duysal nöropati, 1'inde küçük ve büyük lifleri tutan distal simetrik duysal nöropati, 1'inde distal simetrik sensorimotor nöropati olduğu bildirilmiştir.<sup>121</sup> Literatüre bakıldığında, hastaların sinir iletim çalışması ile değerlendirildiği daha önceki çalışmalarda, RA'te %57,4, %17 oranında periferik nöropati görüldüğü belirtilmiştir.<sup>10,135</sup> AS'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada AS'li hastalarda %40,6, sağlıklı kontrollerde ise %3,3 oranında periferik nöropati saptanmıştır.<sup>11</sup> Behçet hastalarının değerlendirildiği benzer bir çalışmada periferik nöropati sıklığı hasta grubunda %14,2, sağlıklı kontrollerde ise %2,4 olarak tespit edilmiştir.<sup>9</sup> Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar sonucu periferik nöropatinin yaşlı erişkinlerde yaklaşık %7, bağ dokusu hastalığı olanlarda ise %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>136,137</sup> Genel popülasyonda karpal tünel sendromu sıklığı İsveç'te yapılan bir çalışmada %2,7, Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada kadınlarda %5,8, erkeklerde %0,6 olarak raporlanmıştır.<sup>138,139</sup> Sivri ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada elektrofizyolojik

değerlendirme ile RA'li hastaların % 6'sında karpal tünel sendromu tespit edildiği bildirilmiştir.<sup>140</sup> Bu oranlar göz önüne alındığında çalışmamızdaki hastalarda artmış sıklıkta periferik sinir disfonksiyonu tespit edildiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda sinir iletim çalışmasında patoloji tespit edilen hastaların yaş ortalamasının patoloji tespit edilmeyen hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde yaş ile periferik nöropati sıklığının arttığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bu ikisi arasında ilişki saptanmayan yayınlar da mevcuttur. Oytun Bayrak ve ark., Biswas ve ark., Lang ve ark. tarafından yapılan RA'li hastalarda periferik nöropatinin araştırıldığı çalışmalarda yaş ile periferik nöropati sıklığının değişmediği, Agarwall ve ark. ile Albani ve ark.'nın yaptığı benzer çalışmalarda yaş arttıkça periferik nöropati görülme oranının arttığı bildirilmiştir.<sup>10,135,141,142,143</sup>

Sinir iletim çalışmasında patoloji tespit edilen hastalardan 3'ünün daha önce en az 3 ay süreyle asitretin tedavisi aldığı, 1 hastanın ise 4 aydır biyolojik ajan (infliksimab) almakta olduğu tespit edilmiştir. Literatürde asitretin kullanan psoriasis hastalarında periferik nöropati gelişimi vaka raporları şeklinde bildirilmiştir. Tsambaos ve ark.'nın bildirdiği çalışmada 2 hastada 3 ve 4 aylık asitretin tedavisi sonrasında duysal periferik nöropati geliştiği, tedavi kesildikten 2,5 ay sonra bulguların tamamen düzeldiği raporlanmıştır.<sup>144</sup> Chroni ve ark. tarafından yapılan, 13 hastada asitretinin kısa süreli tedavide periferik sinirler üzerine olan etkisinin klinik ve elektrofizyolojik olarak incelendiği prospektif çalışmada, tedavinin 1. ayında 3 hastada (%23), tedavinin 3. ayında 9 hastada (%69) elektrofizyolojik çalışmada başlıca duysal sinir liflerinde disfonksiyon saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi kesildikten sonra hastalar tekrar değerlendirilmemiştir.<sup>145</sup> Yine aynı araştırmacılar 3 aylık asitretin tedavisi sonrası sensorimotor periferik nöropati gelişen ve tedavi kesildikten 2 ay sonra bulguları normale dönen 1 vaka daha bildirmişlerdir.<sup>146</sup> TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin Guillan-Barre sendromu, demiyelinizan polinöropati, mononöritis multipleks, sensorimotor polinöropati gibi periferik sinir hastalıklarına yol açabildiği daha önce literatürde vaka raporları şeklinde bildirilmiştir.<sup>147</sup> Tektonidou ve ark., romatoid artrit nedeniye infliksimab alan 2 hastadan birinde tedavinin 1. ayında multifokal motor nöropati, diğesinde ise tedavinin 3. ayında duysal polinöropati ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>148</sup> Bizim çalışmamızda, sinir iletim çalışmasında patoloji saptanan hastaların yaş ortalamasının

patoloji saptanmayan hastalardan daha yüksek olması, hastaların yaklaşık yarısının daha önce periferik nöropatiye sebep olduğu bildirilmiş bir ajan olan asitretin tedavisini almış olması, 1 hastanın ise halen yine literatürde periferik nöropati yaptığı bildirilmiş bir ajan olan infliksimab kullanıyor olması dolayısıyla artmış periferik sinir disfonksiyonu sıklığını direk olarak psoriazise bağlayamamaktayız. Ancak yaşın bazı çalışmalarda periferik nöropati için bir risk faktörü olarak bildirilmemesi ve mevcut yayınlarda asitretinin periferik sinirler üzerine olan etkisinin geçici olduğu belirtildiği göz önüne alındığında psoriazis ile periferik sinir disfonksiyonu arasındaki muhtemel ilişki tam olarak dışlanamamaktadır. Bu bağlamda çalışmamız psoriazis ile periferik sinir tutulumu arasında ilişki olabileceğini ortaya koyan öncül bir çalışma özelliği taşımaktadır. Bu ilişkinin varlığını tam olarak belirlemek için daha geniş ve kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda GUESS skoru arttıkça bilateral ulnar ve sağ tibial sinir distal motor latanslarının uzadığı, sol ulnar sinir duyu ileti hızının ise azaldığı tespit edilmiştir. Literatürde daha önce entezopati ile periferik nöropati ilişkisinin bildirildiği herhangi bir çalışma mevcut değildir. Gündüz ve ark. tarafından yapılan AS hastalarında sinir iletim çalışması ile periferik sinirlerin değerlendirildiği çalışmada, kontrol grubuna göre AS'li hastalarda median ve tibial sinir distal motor latansı daha uzun, ulnar, peroneal ve tibial sinir motor, median ve sural sinir duysal amplitüdü daha düşük, ulnar sinir duyu ve peroneal sinir motor ileti hızı daha yavaş olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastalıkla ilgili klinik parametreler olan göğüs ekspansiyonu ve Schober testi ölçümleri azaldıkça tibial ve ulnar motor ileti hızlarının da azaldığı bildirilmiş, ancak bulguların entezopati ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.<sup>11</sup> Romatizmal hastalıklarda periferik nöropati mekanizmalarından biri sinirlerin ödemli eklem yapıları arasında, romatoid sinovit ve nodüller ve kalsifiye ligamentler ile sıkıştırılmasıdır.<sup>11</sup> Entezopatide de sinirlerde, tendonda meydana gelen ödem ve kalınlık artışı, entezofit denilen yeni kemik oluşumlarına bağlı benzer bir kompresyon söz konusu olabilir. Çalışmamızda sadece alt ekstremitte entezlerini değerlendirmiş olmakla beraber, alt ekstremitde yer alan tibial sinire ek olarak üst ekstremitde bulunan ulnar sinir ölçümleri [sağ ulnar latans ( $p = 0,001$ ) ve sol ulnar latans ( $p = 0,01$ ) ile doğru, sol ulnar sinir duyu ileti hızı ( $p = 0,033$ ) ile ters orantılı] ile de GUESS skoru arasında ilişki saptanmıştır. Belki bu

hastaların üst ekstremitelerde de alt ekstremitelere benzer değişiklikler mevcut olabilir. Sonuç olarak çalışmamız entezopati ile periferik sinir disfonksiyonu arasında ilişki olabileceğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu ilişkinin etyolojisini belirlemek için daha çok hastanın dahil edildiği kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kas-iskelet sistemi USG klinik pratikte entezopati tanısında kullanılabilir, ucuz ve kolay ulaşılabilir, radyasyon içermeyen, karşılaştırmalı dinamik değerlendirme yapılabilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.
2. Psoriazisli hastalarda entezopatinin en sık görüldüğü bölge Aşil entezidir. Bu nedenle psoriazisi olan tüm hastalar topuk semptomu açısından sorgulanmalı ve hastalara Aşil entez muayenesi yapılmalıdır. Yine psoriazisli hastalarda USG ile entezopati incelemesi için seçilecek ilk bölge Aşil entezi olmalıdır.
3. Psoriazisli hastalarda en sık saptanan entezopati bulgusu entezofit, entezofitin en sık görüldüğü yer kalkaneusun arka kutbudur.
4. Entezopati ile psoriazisin şiddeti arasında ilişki mevcut değildir. Bu nedenle entezopati değerlendirmesi sadece şiddetli hastalarda değil hafif şiddetli psoriazisi olan hastalarda da yapılmalıdır.
5. Tırnak tutulumu olan psoriazis hastalarında entezopati daha sık görülmektedir. Ancak entezopati ile tırnak tutulumunun şiddeti arasında ilişki mevcut değildir. Tırnak tutulumunun şiddetine bakılmaksızın, tırnak tutulumu olan tüm hastalar entezopati varlığı açısından değerlendirilmeli, PsA gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.
6. Herhangi bir artiküler semptomu ve fizik muayenede herhangi bir bulgusu olmayan psoriazisli hastalarda da entezopati sık görülmektedir. Psoriazisli hastalarda görülen bu asemptomatik entezopatinin PsA gelişim riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ancak entezopati tespit edilen hastaların PsA'ye erken dönemde tanı konulabilmesi için takip edilmesi gerekmektedir.
7. Sistemik tedavi alan hastalarda kalıcı bulgular olan erozyon ve entezofit tespit edilmiştir. Tedavinin entezopati bulgularına olan etkisi, hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği çalışmalarla saptanabilir.
8. Çalışmamızda psoriazis hastalarında artmış sıklıkta periferik sinir disfonksiyonu saptanmıştır. Ancak hastalarda ileri yaş, asitretin ve infliksimab kullanımı gibi sonuçları etkileme potansiyeli olan faktörler mevcut olduğundan bu artmış sıklık direk olarak psoriazise bağlanamamış olmakla birlikte çalışmamız psoriazis ile periferik sinir tutulumu arasında ilişki olabileceğini ortaya koyan öncül bir



çalışma özelliği taşımaktadır. Bu ilişkinin varlığını tam olarak belirlemek için daha geniş ve kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

9. Entezopati skoru ile tibial ve ulnar latansın doğru, ulnar duyu ileti hızının ters orantılı olduğu saptanmıştır. Çalışmamız entezopati ile periferik sinir disfonksiyonu arasında ilişki olabileceğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu ilişkinin etyolojisini belirlemek için daha çok hastanın dahil edildiği kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji*. 3. Baskı, 2008; 745–64.
2. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed, 2008; 115–36.
3. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 26-30.
4. Kaeley GS. Review of the use of ultrasound for the diagnosis and monitoring of enthesitis in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:338-345.
5. Girolomoni G, Gisondi P. Psoriasis and systemic inflammation: underdiagnosed enthesopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(Suppl. 1): 3-8.
6. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 905-10.
7. Buschbacher RM. Rehabilitation of patients with peripheral neuropathies. In: Braddom RL, Buschbacher RM, Chan L, Kowalske KJ, Laskowski ER, Matthews DJ, Ragnarsson KT. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*. 1<sup>st</sup> ed, 1996; 972-87.
8. Chroni E, Georgiou S, Polychronopoulos P et al. Peripheral large nerve fibre function in patients with chronic plaque psoriasis. *Eur J Neurol* 2007, 14: 18-20.
9. Akbulut L, Gür G, Bodur H, Allı N, Borman P. Peripheral neuropathy in Behçet's disease: an electroneurophysiological study. *Clin Rheumatol* 2007; 26(8): 1240-4.
10. Agarwal V, Singh R, Wiclaf-Chauhan S, et al. A clinical, electrophysiological and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7): 841-4.
11. Gündüz OH, Kiralp MZ, Özçakar L, et al. Nerve conduction studies in patients with ankylosing spondylitis. *J Natl Med Assoc* 2010; 102(3): 243-6.

12. Farber EM, Bright RD, Nall ML. Epidemiology: Natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI, editors. Psoriasis. 3rd edition 1998: 107-58.
13. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-7.
14. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. Braun-Falco's Dermatology. 3<sup>rd</sup> ed, 2009; 506-26.
15. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 314-20.
16. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Lowell AG, Stephen I, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed, 2008; 169-94.
17. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 42-51.
18. Roberson ED, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet* 2010; 26: 415-23.
19. Elder JT. PSORS1: linking genetics and immunology. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1205-6.
20. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2012; 7: 385-422.
21. Wu D, Wu Y, Liu JL, Wang B, Zhang XD: Association between HLA-Cw\*0602 polymorphism and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2011 15; 10:3109-20.
22. Liu Y, Helms C, Liao W, et al: A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PloS Genet* 2008; 4: e1000041.
23. Smith SF, Feldman SR: Tattoo sites and psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1199-200.
24. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H: Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2003; 149: 530-4.

25. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB: HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features and management. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:470-8.
26. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD: Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and postpartum. *Arch Dermatol* 2005;141:601-6.
27. Boyd AS, Morris LF, Philips CM, Menter M: Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996; 35: 169-72.
28. Tauscher A, Fleischer A, Phelps K: Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 561-70.
29. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK: The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1351-61.
30. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA: Alcohol, psoriasis, liver disease and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1323-31.
31. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV: Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1162-8.
32. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al: Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010;130:1213-26.
33. Le Bon A, Etchart N, Rossmann C, et al: Cross-priming of CD8+ T cells stimulated by virus-induced type I interferon. *Nat Immunol* 2003; 4: 1009-15.
34. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al: Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202:135-43.
35. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al: Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; 181: 4733-4.
36. Norris DA, Travers JB, Leung DY. Lymphocyte activation in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 1-4.
37. Bhalerao J, Bovvcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1537-45.

38. Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmun* 2005; 25: S69-73.
39. Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST: Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2012; 65: 4-11.
40. Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO: The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 2007; 28: 51-7.
41. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B: Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 691-705.
42. Vissers WH, Arndtz CH, Muys L et al: Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the border zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol* 2004; 150: 852-59.
43. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 341-9.
44. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1- 23.
45. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S 94-100.
46. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 257-70.
47. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64: ii30-6.
48. Jarivvala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 359-66.
49. Clark RA, Kupper TS. Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 2084-7.
50. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 350-63.
51. Godic A. New approaches to psoriasis treatment. A review. *Acta Derm Venereol* 2004;13:50-7.

52. Krueger JG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;94:135S-40S.
53. Hedrick MN, Lonsdorf AS, Shirakawa AK, et al: CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 2317-29.
54. Nestle FO, Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 14-15.
55. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, Genovese A, Marone G. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo* 2007; 59: 28-39.
56. Mease PJ. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 298-304.
57. Mease P. TNF alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 755-8.
58. Schaubert J, Gallo RL: Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 510-2.
59. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol* 2006; 24: 438-47.
60. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059-68.
61. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: Key roles for IL-23, IL-17A and TGF- $\beta$ 1. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2: 69-78.
62. Ko HC, JWA SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol* 2010; 37: 894-899.
63. Mallon E, Bunce M, Savoie H et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1177-1182.
64. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 55-59.

65. Meeuwis KAP, De Hullu JA, Massuger LFAG, Van de Kerkof PCM. Genital Psoriasis: A systematic literature review on this disease. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 5-11.
66. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7: 317-21.
67. Dauden E, Casteneda S, Suarez C, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 1-18.
68. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-85.
69. Pearce DJ, Spencer L, Hu J, et al. Class I topical corticosteroid use by psoriasis patients in an academic setting. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 235-8.
70. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
71. Stern RS. Psoriasis. *Lancet* 1997; 350: 349-53.
72. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate or severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
73. Roelofzen JH, Aben KK, van der Valk PG, et al. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 329-34.
74. Stein Gold L, Corvari L. The roles of safety and compliance in determining effectiveness of topical therapy for psoriasis. *Cutis* 2007; 79(suppl 1 (ii)): 32-8.
75. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman S, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 723-30.
76. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 731-8.

77. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 51-9.
78. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454-459.
79. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008; 26: 464-76.
80. Dogra S, De D. Narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis: The journey so far! *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 652-61.
81. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 35S-45S.
82. Pişkin G, Türsen U, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. Clinical improvement in chronic-plaque type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol* 2004; 13: 764-72.
83. Johnson-Huang LM, Suarez-Farinas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2654-63.
84. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, Krueger JM. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999; 189: 711-8.
85. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
86. Sethi G, Sodhi A. Role of p38 mitogen-activated protein kinase and caspases in UV-B induced apoptosis of murine peritoneal macrophages. *Photochem Photobiol* 2004; 79: 48-54.
87. Kammeyer A, Teunissen MB, Pavel S, de Rie MA, Bos JD. Photoisomerisation spectrum of urocanic acid in human skin and in vitro: effects of simulated solar and artificial ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1995; 132: 884-91.



88. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343-50.
89. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 936-49.
90. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 159: 931-5.
91. Mucida D, Park Y, Kim G, et al: Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260.
92. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.
93. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-485.
94. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (Suppl 2): S1-104.
95. Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, Hooft-Benne K, Ysselmuiden OE, Benner R: Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 947-953.
96. Alper S, Akyol M, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012. Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012. *Turkderm* 2012: 1-36.
97. Levine D, Strober BE. The Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Prescreening and Monitoring Psoriatic Patients on Biologics. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 28-34.
98. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 618-25.

99. Lecluse LL, Pişkin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159: 527-36.
100. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 105-11.
101. Nast A, Kopp I, Augustin M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111-38.
102. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010; 13: 300-17.
103. Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony HP. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clin Dermatol* 2007; 25: 519-23.
104. Rahman P, Elder JT. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2012; 39: 431-3.
105. Coates LC, Helliwell PS. Classification and categorisation of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1211-6.
106. Amherd-Hoekstra A, Naher H, Lorenz HM, Enk AH. Psoriatic arthritis: a review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 332-9.
107. Mease PJ. Distinguishing Inflammatory from Noninflammatory Arthritis, Enthesitis, and Dactylitis in Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2012; 39: 415-7.
108. Wollina U, Unger L, Heinig B, Kittner T. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 123-36.
109. Laws P, Barton A, Warren RB. Psoriatic arthritis- what the dermatologist needs to know. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1270-7.
110. McGonagle D, Benjamin M. Enthesopathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4<sup>th</sup> ed.; 2008: 1197-1204.

111. Eder L, Barzilai M, Peled N, et al. The use of ultrasound for the assessment of enthesitis in patients with spondyloarthritis. *Clin Radiol* 2012; 1-5.
112. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Clin Rheumatol* 2006; 20; 473-86.
113. Alparslan L, Yu JS, Weissman BN. Imaging Modalities in Rheumatic Disease. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed.; 2006: 739-97.
114. de Miguel E, Munoz-Fernandez S, Castillo C, et al. Diagnostic accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 434-9.
115. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(Suppl. 1): 9-13.
116. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage- Implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009; 218; 97-102.
117. McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 340-7.
118. McGonagle D, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology* 2012; 225: 100-9.
119. De Filippis LG, Caliri A, Lo Gullo R, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of psoriasis-associated enthesopathy. *Int J Tissue React* 2005; 27: 159-62.
120. Naredo E, Moller I, de Miguel E, et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology* 2011; 50: 1838-48.

121. Narayanaswami P, Chapman KM, Yang ML, Rutkove SB. Psoriatic arthritis-associated polyneuropathy: a report of three cases. *J Clin Neuromusc Dis* 2007; 9: 248-51.
122. Akyüz M. Elektrodiagnoz. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon* 2. Baskı, 2004; 281-309.
123. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-34.
124. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (Suppl 1): 15-21.
125. Ash ZR, Tinazzi I, Castillo-Gallego C, et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 553-6.
126. Oh SJ. Nerve conduction techniques, in Oh SJ(ed): *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies* (ed 2). Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1993, 39-55.
127. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: An ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 407-12.
128. De Simone C, Guerriero C, Giampietruzzi AR, et al. Achilles tendinitis in psoriasis: Clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 217-22.
129. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population base study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 233-9.
130. Scarpa R, Soscia E, Peluso R, et al. Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1315-9.
131. Özçakar L, Çetin A, İnanıcı F. Ultrasonographical evaluation of the Achilles' tendon in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2005; 44: 930-2.

132. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 1387-94.
133. Genç H, Duyur Çakıt B, Nacir B, et al. The effects of sulfasalazine treatment on enthesal abnormalities of inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1104-10.
134. Naredo E, Batlle-Gualda E, Garcia-Vivar ML, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol* 2010; 37: 2110-7.
135. Oytun Bayrak A, Durmuş D, Durmaz Y, et al. Electrophysiological assessment of polyneuropathic involvement in rheumatoid arthritis: relationships among demographic, clinical and laboratory findings. *Neurol Res* 2010; 32: 711-4.
136. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, et al. ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurol* 2007; 68(18): 1460-7.
137. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(4): 310-8.
138. Atroshi I, Gummesson C, Johnson R, et al. Prevalance of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999; 281(2): 153-8.
139. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, et al. Carpal tunnel syndrome: prevalance in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 373-6.
140. Sivri A, Güler-Uysal F. The electroneurophysiological findings in RA patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39: 387-91.
141. Biswas M, Chatterjee A, Ghosh SK, et al. Prevelance, types, clinical associations and determinants of peripheral neuropathy in rheumatoid patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14(3): 194-7.
142. Lang AH, Kalliomaki JL, Puusa A, et al. Sensory neuropathy in rheumatoid arthritis: An electroneurographic study. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 81-4.

143. Albani G, Ravaglia S, Cavagna L, et al. Clinical and electrophysiological evaluation of peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Peripher Nerve Syst* 2006; 11: 174-5.
144. Tsambaos D, Sakkis T, Chroni E, et al. Peripheral sensory neuropathy associated with short-term oral acitretin therapy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16(1): 46-9.
145. Chroni E, Georgiou S, Monastirli A, et al. Effects of short term oral acitretin therapy on peripheral nerve function: a prospective neurologic and neurophysiologic study. *Acta Dermatol Venereol* 2001; 81: 423-5.
146. Chroni E, Monastirli A, Pasmazi E, et al. Sensorimotor polyneuropathy after a three-month oral acitretin therapy. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25(6): 310-2.
147. Stübgen JP. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37: 281-92.
148. Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 258-60.

## 8. EKLER

### EK 1. Hasta Takip Formu

Ad-soyad:

Dosya no:

Telefon no:

Yaş:

Cinsiyet:

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Aile öyküsü:

Eşlik eden hastalık:

Diabetes mellitus:

Hiperlipidemi:

Hipertansiyon:

İskemik kalp hastalığı:

Diğer:

Daha önce aldığı tedaviler ve süresi:

Topikal tedavi (steroid,kalsipotriol)

Asitretin

Metotreksat

Siklosporin

Fototerapi

Biyolojik ajan

Şu an aldığı tedavi ve ne kadar süredir aldığı:

Dermatolojik inceleme:

Saçlı deri tutulumu: var / yok

İnterluteal bölge tutulumu: var/yok

Genital bölge tutulumu: var/ yok

Tırnak tutulumu: var/yok

PASI:

	Eritem (0-4)	Endürasyon (0-4)	Kabuklanma (0-4)		Tutulmuş yüzdesi (0-6)		Katsayı
Baş				X		X	0,1
Üst ekstremiteler				X		X	0,2
Gövde				X		X	0,3
Alt ekstremiteler				X		X	0,4

Total PASI skoru:



NAPSI:



- |   |              |
|---|--------------|
| 0 | yok          |
| 1 | ¼ ünde var   |
| 2 | 2/4 ünde var |
| 3 | ¾ ünde var   |
| 4 | 4/4 ünde var |

	TIRNAK YATAĞI TUTULUMU				TIRNAK MATRİKS TUTULUMU			
	Onikoliz	Splinter hemoraji	Hiperkeratoz	Oil drop	Pitting	Lökonişi	Lunulada kırmızı noktalar	Tırnak plağında ufalanma
<b>Sağ el</b>								
1								
2								
3								
4								
5								
<b>Sol el</b>								
1								
2								
3								
4								
5								
<b>Sağ ayak</b>								
1								
2								
3								
4								
5								
<b>Sol ayak</b>								
1								
2								
3								
4								
5								

Total NPSI skoru:

Tanısı konulmuş psoriatik artriti var mı? Var Yok

Psoriatik artriti varsa kaç yıldır tanısı mevcut? .....

Psoriatik artrit için şu an aldığı tedavi:

NSAİİ

Metotreksat

Salazoprin

Biyolojik ajan

Diğer

Diz ekleminde yakınması var mı?

Ağrı VAR YOK

Şişlik VAR YOK

Topukta yakınması var mı?

Ağrı VAR YOK

Şişlik VAR YOK

Diz muayenesinde:

Ağrı-hassasiyet VAR YOK

Şişlik VAR YOK

Hareket kısıtlılığı VAR YOK

Aşil muayenesinde:

Ağrı-hassasiyet VAR YOK

Şişlik VAR YOK

Hareket kısıtlılığı VAR YOK

Boy:

Vücut ağırlığı:

BMI:

CRP:

ESR:

USG BULGULARI	Sağ	Sol
Patella üst kutbu- quadriseps tendonunun entezi		
Quadriseps tendon kalınlığı $\geq 6,1$ mm		
Suprapatellar bursit		
Patellanın üst kutbunda erozyon		
Patellanın üst kutbunda entezofit		
Patella alt kutbu- patellar ligamanın proksimal entezi		
Patellar ligaman kalınlığı $\geq 4$ mm		
Patellanın alt kutbunda erozyon		
Patellanın alt kutbunda entezofit		
Tibial tüberosite- patellar ligamanın distal entezi		
Patellar ligaman kalınlığı $\geq 4$ mm		
İnfrapatellar bursit		
Tibial tüberositede erozyon		
Tibial tüberositede entezofit		
Kalkaneusun üst kutbu- aşil tendon entezi		
Aşil tendon kalınlığı $\geq 5,29$ mm		
Retrokalkaneal bursit		
Kalkaneusun arka kutbunda erozyon		
Kalkaneusun arka kutbunda entezofit		
Kalkaneusun alt kutbu- plantar aponöroz entezi		
Plantar aponöroz kalınlığı $\geq 4,4$ mm		
Kalkaneusun alt kutbunda erozyon		
Kalkaneusun alt kutbunda entezofit		

Sinir iletim çalışması bulguları:

		Duyu ileti hızı	Motor ileti hızı	Latans
Sağ üst ekstremité	Median sinir			
	Ulnar sinir			
Sol üst ekstremité	Median sinir			
	Ulnar sinir			
Sağ alt ekstremité	Peroneal sinir	x		
	Tibial sinir	x		
	Sural sinir		x	