

Psoriazis ve Psoriatik Artrit (PsA)

Psoriazis

Dr. Serhat İnalöz

PsA'da Patogenezi

Dr. Süleyman Serdar Koca

PsA'da Klinik

Dr. Cemal Bes

PsA'da Tedavi

Dr. Servet Yolbaş

PsA Vaka Örnekleri

Dr. Bünyamin Kısacık



ROMATOLOJİYE KÜÇÜK BİR ESPAS

Novartis, romatoloji alanındaki yeniliklere ve bilgi kaynaklarına öncülük etmeye devam ediyor. Üç romatoloji hekimiyle ve zaman zaman misafir yazarlarıyla birlikte romatoloji alanındaki yeni gelişmeler ve romatolojik hastalıklardaki önemli anahtar noktalar ESPAS dergisiyle gündeme getiriliyor. ESPAS üç ayda bir yeni sayısıyla masanızdaki yerini alıyor. ESPAS ile bir ara verin, romatolojinin bugününe ve geleceğine birlikte bakalım.

Editör: Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Yayına hazırlayan: Fcbhealth Reaktör

Yayın tarihi: Eylül 2020

Bu derginin her türlü yayın hakları saklıdır. Telif hakları yasası uyarınca içerik kısmen veya tamamen basılamaz, kopyalanamaz veya başka teknikte çoğaltılamaz.

Dergideki bilgilerin uygulanması hastanın tedavisini üstlenen hekimin mesleki sorumluluğuna bırakılmıştır.

Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar, vb.) yazarlara aittir.

Dergide T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kullanım için onaylanmamış veya izin verilmemiş endikasyon verileri bulunabilir. Bu bilgi, ruhsatlı ürün bilgilerinde bulunmayan herhangi bir endikasyon, dozaj veya diğer iddiaların tanıtılmasını veya önerilmesini amaçlamamaktadır.

Herhangi bir ürünü reçete etmeden önce, her zaman onaylı Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) bakınız.

Novartis, bireysel hasta tedavi önerileri yapamaz. Tedavi kararı, ilgili fayda ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra durum bazında tedavi eden doktor tarafından verilmek zorundadır.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

İÇİNDEKİLER:

- 4** Psoriasis
Prof. Dr. Serhat İnalöz
- 20** Psoriatik Artrit Patogenezinde
Açığa Çıkarılan Sırlar
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 30** Psoriatik Artritte Klinik
Doç. Dr. Cemal Bes
- 34** Psoriatik Artrit Tedavisi
Dr. Öğr. Üyesi Servet Yolbaş
- 58** PSA Vaka Örnekleri
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Editörden

Herkese merhaba

ESPAS 5 ile karşınızdayız. Bu sayıda dermatoloji ve romatoloji alanlarına hitap etmeyi amaçladık. İş birliğinin önemli olduğu psoriatik artrit ve psoriasis konularını tek bir kaynakta birleştirerek ortak bir bakış açısı geliştirmeye çalıştık. Dermatolojiden Prof. Dr. Serhat İnalöz bizlere psoriasis tarafını detaylı olarak anlattı. Romatoloji bölümünü patogenezezden kliniğe, tedaviden vaka örneklerine kadar doyurucu bir içerik ile hazırladık. Bizi memnun eden bu sayı umarız siz okuyucularımızın da beğenisini kazanır. Bu arada bu sayı ile birlikte çıkarmayı planladığımız spondiloartrit kitabının da büyük bölümünü tamamlamış oluyoruz. Bir sonraki ESPAS 6 sayımızın romatolojide karıştırıcılar ile ilgili olduğunu hatırlatıyor ve sizi ESPAS 5 ile baş başa bırakıyoruz.

İyi okumalar...



Prof. Dr.
Serhat İnalöz

Psoriasis

1. Giriş

Psoriasis tüm dünyada görülme sıklığı %2-3 olan, özellikle deri ve eklemleri etkileyen, genetik alt yapıya sahip, immün aracılı kronik bir hastalıktır.¹ Kronik plak tip psoriasis (psoriasis vulgaris), guttat psoriasis, invers psoriasis, püstüler psoriasis (Hallopeau tipi akrodermatitis continua, palmoplantar püstüloz ve generalize püstüler psoriasis içerir), palmoplantar psoriasis ve eritrodermik psoriasis içeren alt tiplere sahiptir.² Tüm tiplerde ortak bulgular kaşınma, yanma ve ağrıdır. Psoriasisin çoğu tipi tekrarlama eğilimi gösterir, haftalar ya da aylarca sürebilen alevlenme dönemlerini takip eden yatışma ve remisyon evreleri gözlenir.³

Psoriasis kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün sistem hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve adaptif immün sistemin kronik aktivasyonu nedeniyle birçok doku ve organda hasar gelişmektedir. Hastanın yaşam kalitesini düşüren kardiyovasküler, romatolojik, metabolik ve psikiyatrik birçok komorbiditeye yol açabilir.⁴

2. Epidemiyoloji

Psoriazisin dünya genelinde 125 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Erkek ve kadınları eşit oranda etkilemektedir. Tüm yaşlarda görülmekle birlikte, başlangıç yaşı özellikle 18-39 ve 50-69 yaş aralığındadır.¹⁵ Başlangıç yaşında çevresel faktörler ve genetik alt yapının etkili olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda erişkinlere göre, Asya ülkelerinde, özellikle Avrupa ve Amerika kıtasına göre daha az görülmektedir.⁶

Gün geçtikçe psoriasis insidansında artış saptanmaktadır. 100.000 kişilik yetişkin yaş grubunda yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında 1970-1974 döneminde psoriasis insidansı 100.00'de 50.8 olgu olarak saptanırken, bu oran 1995-1999 döneminde 100.5 olarak kaydedilmiştir.⁷ Yine çocuklarda yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında insidansın 100.000 kişide 29.6'dan 62.7'ye çıktığı görülmüştür.⁸

3. Patogenez

Psoriasis etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler birlikte etkilidir. İnflamatuvar süreç sonunda kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve keratinosit fonksiyonunda anormallikler ortaya çıkar. Histopatolojik olarak bu durum akantozis, neovaskülarizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu olarak yansır.

a. İnflamatuvar Hücre ve Sitokinlerin Rolü

Psoriasis endojen tehlike sinyalleri ve sitokin artışı sonrasında gelişen otoimmün hastalık kanıtları taşımaktadır. Doğal immün sistem aktivasyonu ve T hücresi aracılı inflamasyonun gelişim sürecinde etkili olduğu görülmektedir.⁹

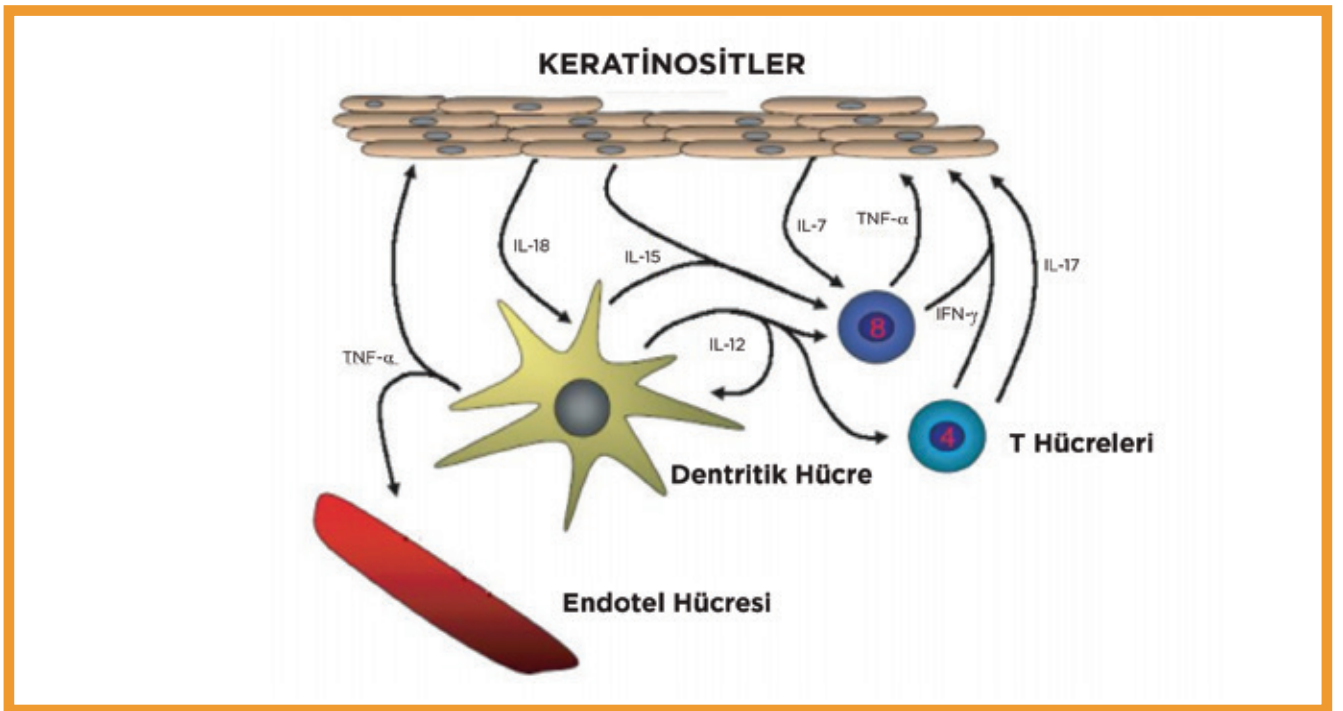
Psoriazise yönelik asıl bulgular keratinositlerin bulunduğu derinin en dış katmanında bulunmaktadır. Süreç ilerledikçe bölgeye doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin göçüyle birlikte inflamasyon epidermisten dermise kadar uzanmaktadır. Kronik plak tip psoriasis patogenezi ilaçlar, travma ve infeksiyonlarla oluşan bir başlangıç fazı ve kronik klinik progresyonla karakterize devam fazından oluşmaktadır.¹⁰ En önemli antijen sunan hücrelerden biri olan dentritik hücreler başlangıç fazında majör role sahiptir. Fakat nasıl ve neden aktive oldukları net açıklanabilmiş değildir. En önemli görüş psoriatik deride aşırı travmaya sekonder olarak çoğalan keratinositlerin ürettiği antimikrobiyal peptidlerin (AMP) dentritik hücreler tarafından tanınmasıyla sürecin başladığı şeklindedir. Psoriazisle ilişkili en önemli AMP'ler LL37, Beta-defensin ve s100 proteinleridir.¹¹ LL37 (katalisidin) psoriaziste patojenik rol oynamaktadır. Hasarlı keratinositlerden salınarak insan genetik materyellerine bağlanır. DNA'ya bağlanan LL37 plazmositer dentritik hücrelerdeki tool-like reseptör (TLR)-9'u, RNA'ya bağlanan LL37 ise TLR-7'yi stimüle eder.¹² DNA'ya bağlı LL37 kronik plak tip psoriasis gelişimi için kilit rol oynar ve Tip 1 İnterferon (IFN) (IFN alfa ve beta) salınımına sebep olur. Tip 1 IFN, miyeloid dentritik hücrelerin matürasyonuna yol açar ki bu durum IFN-gama ve IL-17 salınımına neden olan TH-1 ve TH-17 aktivasyonu ile sonuçlanır.¹³⁻¹⁵ Diğer yandan RNA'ya bağlı LL37 plazmositer dentritik hücrelerdeki TLR-7'ye bağlandığı gibi miyeloid dentritik hücreleri de TLR-8 üzerinde uyarır. Aktive miyeloid dentritik hücreler lenf noduna göç ederek TH-1 ve TH-17'den tümör nekroz faktörü (TNF), IL-12 ve IL-23 salınımına sebep olur. Makrofajlar da LL37-RNA bağlantısına cevap olarak TNF-alfa, IL-12 ve IL-23 üretir.¹⁶

T hücresi aracılı adaptif immün yanıtın uyarılmasıyla da başlangıç fazından sonra süreç devam eder. IL-17, IL-21, IL-22'den oluşan TH-17 sitokinleri epidermiste keratinosit proliferasyonunu aktive eder.¹⁷ TNF-alfa - IL-23 - TH-17 yolağı kronik plak tip psoriaziste esas inflamatuvar yolaktır. IL-17 sitokin ailesi IL-17 a-f'den oluşan 6 üyeye sahiptir. Çeşitli hücrelerden salınırlar ve inflamatuvar cevabın önemli düzenleyicileridir. Psoriazis kliniğinin oluşumundan sorumlu inflamatuvar sinyallerin çoğunu aynı reseptöre bağlanan fakat farklı etkilere sahip olan IL-17a ve IL-17f gerçekleştirir. IL-17a'nın daha güçlü inflamatuvar yanıtı sebep olduğu bilinmektedir. Reseptörlerine bağlanan IL-17 sitokin ailesi hücre içi çeşitli sinyal yollarını aktive eder ve inflamasyonun ilerlemesine sebep olur.^{18,19}

TNF-alfa - IL-23 - TH-17 yolağı kronik plak tip psoriaziste majör role sahipken, püstüler psoriazis varyantlarında patogeneze

doğal immün sistem daha baskın olarak rol oynamaktadır.⁹ Guttat psoriaziste ise streptokokal süperantijenlerin deride T hücresi ekspansiyonunu indüklemesi etkilidir. İnsan keratin 17 proteiniyle streptokokal M proteini homolog ortak sekanslar içermekte ve çapraz reaksiyona sebep olmaktadır.^{20,21}

Püstüler psoriaziste psoriazis vulgaris ile karşılaştırıldığında hastalık gelişiminde IL-1 beta, IL-36 alfa ve IL-36 gama'nın ekspresyonunda artışın etkili olduğu görülmektedir. Ancak IL-36 mutasyonu bulunan hastalarda anti IL-17 tedavilerin etkili olması, IL-17'nin de bir o kadar önemli olduğunu kanıtlamaktadır.^{22,23} Tırnak psoriazisi ve psoriatik artrit de dokuda TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 artışı görülmektedir. Psoriaziste olduğu gibi psoriatik artrit de proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'nın sinoviyal sıvıda artışı patofizyolojide önem arz eder.^{24,25}



T Hücresi - Endotel - Sitokin İlişkisi

b. Otoimmünite

Psoriasis açık olarak otoimmün ilişkili patogeneze göstermektedir. LL37 psoriastada en bilinen T hücresi otoantijenlerinden biridir. LL37 CD4+ ve CD8+ T hücrelerine bağlanarak IFN gama, IL-17, IL-21 ve IL-22 salınımına neden olur. LL37 spesifik T hücreleri, hastalık aktivitesiyle korele olarak lezyon bölgesinde ve kanda saptanabilir.²⁶

c. Genetik

Psoriasis ailesel geçiş eğilimi gösteren genetik komponente sahiptir. 1. ve 2. derece akrabalarında psoriasis öyküsü olanlarda psoriasis insidansı artmıştır. Monozigotik ikizler dizigotik ikizlere göre psoriasis açısından 2-3 kat daha riskli bulunmuştur.²⁷

Psoriasis tanılı hastalar ve ailelerinde yapılan genom çalışmalarında 60'tan fazla psoriasis ilişkili gen bölgesi saptanmış olup, bunların en önemlisi kalıtsal psoriasis hastalarının yaklaşık %50'sini etkileyen kromozom 6p21 yerleşimli PSORS1'dir.²⁸ PSORS1 HLA-B'nin sınıf 1 telomerik bölgesini ve HLA-CW6'yı içerir. HLA CW6 erken ve akut başlangıçlı psoriasis ile ilişkilidir.²⁹

IL-23 polimorfizmleri de güçlü şekilde psoriasis ile ilişkilidir. IL-23, IL-12 ile ortak subunit içerir ve IL-23 reseptörleri hem doğal hem adaptif immün sistem hücrelerinde bulunur.³⁰ SNP'ler IL-23 sitokin reseptörü gen bölgesinde psoriasis ile ilişkili bulunmuş bir kod bölgesidir. Aynı zamanda Crohn hastalığı, ankilozan spondilit ve psoriatik artritle de ilişkilidir.^{30,31}

Psoriasis gelişiminde genetik bağlantılar hakkında kanıtlar olsa da hastalık gelişimiyle ilgili tek bir genetik varyanttan bahsedilemez. Etiyolojinin çevresel faktörler

ve genetik mutasyonları da içeren birçok etmenin biraraya gelmesiyle oluştuğu unutulmamalıdır.³²

d. Mikrobiyom

Deri mikrobiyomu biyofilm tabakası oluşturmada ve antibakteriyel peptidlerin salınmasıyla immün düzenlemede ve patojenlere karşı savaşta önemli rol oynar. Atopik dermatit, psoriasis ve akne vulgaris gibi birçok deri hastalığında normal sağlıklı deriye göre mikrobiyomda farklı kolonizasyonlar olduğu gözlenmiştir.^{33,34} Özellikle otoimmün hastalık patogeneğinde deri mikrobiyomunda değişimlerin önemli role sahip olduğu görüşü günümüzde artmaktadır.³⁵

4. Klinik ve Tanı

Psoriasisli hastaların büyük çoğunluğu kutanöz bulgularla prezente olurken, yaklaşık %15 oranında hastanın sadece şişlik ve ağrı gibi eklem şikayetleri vardır. Psoriasis tanısı büyük çoğunlukla klinik bulgularla konur, az sayıda vakada histopatolojik inceleme gibi ileri tetkiklere ihtiyaç duyulabilir.³⁶ Klinik tipler başlıca şu şekilde sınıflandırılabilir:

Psoriasis vulgaris: Aynı zamanda kronik plak tip psoriasis olarak da adlandırılmaktadır. En sık görülen tip olup tüm psoriasis tipleri arasında görülme oranı %90'dır. Klasik görünüm simetrik, keskin sınırlı, eritemli, gümüşü skuamla kaplı, kaşıntılı plaklar şeklindedir. En sık görülen yerler gövde, özellikle diz ve dirsek olmak üzere ekstremiteler distalleri ve saçlı deridir.³⁷

İnvers psoriasis: İntertrijinal bölgeleri tutan eroziv eritematöz plaklarla karakterizedir.

Guttat psoriasis: Küçük eritematöz plaklarla karakterize akut başlangıçlı formdur. Çoğunlukla çocuk ve adölesanları etkiler ve A grubu β -hemolitik streptokok tonsilliti sonrası gözlenir. Hastaların az bir kısmı yetişkin dönemde kronik plak tip psoriasis geliştirebilir.³⁸

Püstüler psoriasis: Lokalize ya da jeneralize multipl steril püstüllerin gözleendiği tiptir. Hallopeau tipi akrodermatitis continua ve palmoplantar püstüloz olmak üzere 2 tip lokalize formu tanımlanmıştır. Her ikisi de el ve ayakları etkiler. Jeneralize püstüler psoriasis sistemik semptomların eşlik ettiğini, hızlı gelişen ve ilerleyici diffüz eritem ve subkorneal püstüllerle karakterize klinik formdur.³⁹

Eritrodermik psoriasis: Acil tedavi gerektiren ve herhangi bir psoriasis tipiyle ilişkili olabilen formdur.

Psoriasis çeşitli inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik hastalıklardan oluşan geniş bir yelpazede hastalıkla ayırıcı tanıya girer. Atopik dermatit, pityriasis rubra pilaris, lupus eritematozis, sarkoidozis, numuler egzama, kontakt dermatit, pityriasis rosae, liken planus, sifiliz, tinea, mikozis fungoides, ilaç reaksiyonları bunlardan bazılarıdır. Psoriasis tanısı için genellikle histopatolojik inceleme gereklidir. Psoriasisın önemli patolojik bulguları parakeratozis, akantozis, epidermiste nötrofil topluluklarıyla karakterize munro mikroabseleri, mononükleer hücre infiltrasyonu olarak sayılabilir.⁵

Klinik şiddeti derecelendirmek için çeşitli skalalar oluşturulmuştur. Ulusal Psoriasis Vakfı Puan Sistemi, psoriasis vücut yüzey alanı tutulumuna göre hafif,

orta ve şiddetli olarak sınıflamaktadır. %3'ten daha az tutulum hafif, %3-10 orta, %10'dan daha fazla alan tutulumu şiddetli olarak kabul edilmektedir. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Hekim Global Değerlendirme (PGA) sistemi diğer önemli sınıflandırma yöntemleri olarak sayılabilir. Yüzey alan tutulumu ve PGA günlük pratikte sıkça kullanılırken, PAŞİ daha çok klinik çalışmalarda tercih edilir. PAŞİ gövde, alt ve üst ekstremiteler ve saçlı deri yerleşimli lezyonların eritem, indürasyon ve skuam derecelerine göre puanlandığı skorum sistemidir. PGA da aynı ölçütleri ele alır.^{40,41}

Hastalık Şiddetinin Derecelendirilmesi

Hafif Plak Psoriasis

VYA ≤ 10 ve/veya PASI ≤ 10 ve DYKİ ≤ 10 ise

Orta-şiddetli Plak Psoriasis

PASI ≤ 10 ve/veya VYA ≤ 10 ve DYKİ ≥ 10 ise ya

Görünür alanların tutulumu

Saçlı deride şiddetli tutulum

Genital tutulum

Avuç içi/ayak tabanı tutulumu

En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi

Kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı

Rekalsitran plakların varlığı

Artrit varlığı

VYA > 10 ve/veya PASI > 10 ve DYKİ > 10 ise

Şiddetli Plak Psoriasis

VYA > 10 ve/veya PASI > 10 ve DYKİ > 10 ise

6. Komorbiditeler

Psoriasis tipik olarak deriyi etkilese de deriye sınırlı olmayıp; özellikle eklemleri olmak üzere birçok organ ya da dokuyu etkileyebilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Mevcut komorbiditeler içinde en sık psoriatik artrit gözlenmektedir. Psoriatik artrit görülme sıklığı tüm dünyada %0.3 ile %1 arasında değişmektedir.⁴² Değişik çalışmalarda psoriasisli hastalarda görülme sıklığı %15-40 olarak ölçülmüştür.⁴³ Psoriatik artrit kadınları ve erkekleri eşit oranda etkiler ve en sık görüldüğü yaş aralığı 35-45'tir. En sık, en az 10 yıl süreyle kutanöz psoriasis lezyonları olan hastalarda gelişmekle birlikte, %15 oranında deri lezyonu olmadan da görülebilmektedir. Psoriasisli hastalarda psoriatik artrit gelişimi açısından risk faktörleri yaygın deri lezyonları, tırnak tutulumu HLA allel gen varlığı, serumda artmış akut faz reaktanları ve matriks metalloproteinaz-3 düzeyleri olarak sayılabilir.⁴⁴ Tutulum poliartiküler ya da oligortiküler olabilmekle birlikte, en sık asimetrik oligoartiküler tutulum gözlenir. Etkilenen eklemde 45 dakikadan fazla süren sabah tutukluğuyla birlikte, inflamatuvar ağrı ve eritem meydana gelir. Eklem bulguları genellikle dinlenmekle kötüleşir, hareketle azalır. Herhangi bir eklemi tutabilmekle birlikte, en sık el, ayak, diz ve ayak bileği tutulur. Hastaların %50'sinde hem periferik hem aksiyel eklem tutulumu gözlenir. Aksiyel inflamasyon bel hareketlerini kısıtlayıcı özelliğindedir. Diğer yandan hastaların %2-4'ünde sadece aksiyel tutulum mevcuttur. Psoriatik artrit diğer karakteristik özellikleri entezit ve daktilittir.⁴⁵ Psoriatik artrit sınıflama kriterleri (CASPAR) hem akut hem kronik tiplerde tanıda %91 duyarlılık ve %99 spesifiteye sahiptir ve hekimi kolayca tanıya götürebilir.⁴⁶

Psoriatik Artrit Sınıflama Kriterleri (CASPAR)

Daktilit, entezit ve spondilit varlığıyla birlikte aşağıdaki kriterlerden alınacak en az 3 puan;

1. Kutanoz Psoriasis lezyonlarının varlığı (2 puan) veya kişisel ya da ailesel (1. veya 2. derece akrabalarla) psoriasis hikâyesi
2. Aktif daktilit ya da daktilit hikâyesi varlığı (1 puan)
3. Radyolojik olarak eklem çevresinde yeni kemik formasyonu kanıtları (1 puan)
4. Romatoid faktör negatifliği (1 puan)
5. Aktif olarak pitting, onikoliz ve hiperkeratozu içeren tırnak distrofisi varlığı (1 puan)

Psoriatik artrit eğer tedavide geç kalınırsa eklemlerde erozyon ve fibroze ve hareket kısıtlılığına yol açabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem arz eder.⁴⁷

Psoriasis hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, tip 2 diyabet ve obezite görülme sıklığını arttırmaktadır. Metabolik sendrom normal hastalara göre psoriasisli hastalarda 2 kat fazla görülmektedir.⁴⁸ Ayrıca koroner plaklar normal popülasyona göre yine 2 kat fazla oluşmaktadır.⁴⁹ Birçok geniş çalışma diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların psoriasisli hastalarda artmış prevalansını ortaya koymuştur. 10 yıllık süreyle kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede kullanılan Framingham Risk Sınıflaması'na⁵⁰ göre psoriasis kardiyovasküler hastalık riskini %6 arttırmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Çalışma Grubu'na göre sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve aile hikâyesi gibi geleneksel risk

faktörlerinin yanı sıra psoriasis de risk faktörü olarak sınıflanmaktadır. Fakat 2013'te yayınlanan Amerikan Kardiyoloji Enstitüsü ve Amerikan Kalp Kurumu kılavuzları psoriazisi miyokard enfarktüsü için bir risk olarak kabul etmemektedir.⁵¹ Tüm bunların yanı sıra başta anksiyete, depresyon, sosyal çekilme olmak üzere psoriasis direkt olarak psikiyatrik bozukluklarla ilişkili görülmektedir.⁵²

Psoriazis ile ilişkili komorbiditeler

- Psoriatik artrit
- Otoimmün hastalıklar
- Obezite
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Metabolik sendrom
- Uyku apnesi
- Karaciğer hastalıkları
- Psikiyatrik instabilite
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

7. Tedavi

Psoriasis uzun dönem tedavi gerektiren kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. Tedavi seçimi hastalık şiddetine, komorbiditelere, hastanın yaşına ve yaşam beklentilerine göre seçilir. Psoriazisli hastalar lezyonların klinik şiddeti, etkilenen vücut yüzey alanı ve hastanın yaşam kalitesine göre hafif ve orta-şiddetli olmak üzere 2 sınıfta kategorilendirilir.⁵³ Hafif şiddetli psoriasis topikal tedavi ve/veya fototerapiyle tedavi edilebilir. Orta ve şiddetli psoriasis vakaları genellikle sistemik tedavi gerektirir. Başta psoriatik artrit ve tırnak tutulumu olmak üzere komorbiditelerin varlığı sistemik tedavi için yönlendiricidir.

a) Topikal tedavi

Psoriatik artrit olmaksızın hafif veya orta şiddetli psoriasis varlığında (vücut yüzey alanı tutulumu <%10) topikal tedavi genellikle yeterlidir. En sık topikal steroidler olmak üzere, D vitamini analogları, tazaroten başta olmak üzere topikal retinoidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri psoriasis tedavisinde sıkça kullanılan ajanlardır.⁵⁴

Psoriaziste Topikal Tedavi Seçenekleri

Birinci seçenek ilaçlar	Kortikosteroidler Kalsipotriol Kalsipotriol + Betametazon dipropiyonat Kalsinörin inhibitörleri Tazaroten
İkinci seçenek ilaçlar	Antralin Salisilik asit
Destek tedaviler	Nemlendiriciler

b) Fototerapi

Fototerapi tipik olarak vücut yüzey alanının %10'dan fazlasını tutan, psoriatik artritin eşlik etmediği, lezyon genişliğinden dolayı topikal tedavi uygulamanın güçleştiği, orta ve şiddetli psoriasis hastalarında tercih edilir. Geniş bant UVB, dar bant UVB ve psoralenli UVA (PUVA) en sık kullanılan tedavi modaliteleridir.⁵⁵

c) Sistemik Tedavi

Sistemik tedavi ajanları son yıllarda hedefe yönelik tedaviler başta olmak üzere hızlı gelişim göstermiştir. Metotreksat, siklosporin ve retinoidlerden oluşan geleneksel tedavilerin yanında biyolojik ajanlar psoriaziste sistemik tedavinin yapı taşlarını oluşturur.

c.1. Geleneksel sistemik tedavi ajanları

Metotreksat (MTX)

MTX, timidin ve pürin biyosentezini bloke ederek DNA sentezini inhibe eden bir folik asit analogudur. Haftalık 7.5-10 mg önerilen ilk doz, haftada maksimum 25 mg'a çıkarılabilir.⁵⁶ Yakın tarihli bir retrospektif çalışma, başarılı tedavi yanıtına (PAŞİ'nin %50 ila %75 azalmasıyla tanımlanan) hastaların üç, altı ve 12. ayda sırasıyla %33, %47 ve %64 oranında ulaştığını bildirmiştir.⁵⁷ Psoriatik artritte MTX etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar vardır. Yakın tarihli bir yayın, hastaların %22.4'ünün minimal artrit hastalık aktivitesi elde ettiğini ve %27.2'sinin 12. haftada PAŞİ 75'e ulaştığını bildirmiştir.⁵⁸ Ayrıca, HLA-Cw6'nın MTX tedavisinden yararlanabilecek hastalar için potansiyel bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür.⁵⁹ En yaygın yan etkiler bulantı, lökopeni ve karaciğer transaminaz yükselmesini içerir. Potansiyel yan etkilere ve teratoksitesine rağmen, düşük maliyetli etkin bir birinci basamak ilaç olarak tercih edilmektedir. Karaciğer fonksiyonunun ve tam kan sayımının yakından izlenmesiyle uzun süreli bir uygulamayı mümkün kılar.

Siklosporin

Siklosporin, kalsinörin inhibitörleri grubundan bir T hücresi inhibe edici immünosupresan ilaçtır. Hızlı etkili olup kesildiğinde klinikte aynı anda kötüleşme gözlemlenebilir; bu nedenle dozun basamaklı azaltılarak kesilmesi önerilir. Hipertansiyon, böbrek toksisitesi ve melanom dışı cilt kanseri önemli potansiyel yan etkilerdir. Nefrotoksiste, tedavi süresi ve doz ile ilgilidir. Siklosporin aralıklı kısa süreli bir tedavi olarak kullanılır. Doz, 10 ila 16 haftaya kadar 2.5 ila 5.0 mg/kg olarak ayarlanır.⁶⁰

Retinoidler

Retinoidler doğal veya sentetik A vitamini prekürsörleridir. Asitretin, psoriasis tedavisinde kullanılan retinoiddir. Nükleer reseptörler aracılığıyla etki yaparak transkripsiyonel süreçleri etkiler ve keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını normalleştirir.⁶¹ Asitretin başlangıçta günde 0.3-0.5 mg/kg vücut ağırlığında uygulanır. Maksimum doz günlük 1 mg/kg vücut ağırlığıdır. Keilit, tüm hastalarda doza bağlı olarak ortaya çıkan en yaygın yan etkidir.

Apremilast

Bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan apremilast, ikinci haberci cAMP'nin hidrolizasyonunu inhibe eder. Bu, proinflamatuvar sitokinlerin TNF-alfa, IFN-γ ve IL-12 ekspresyonunun azalmasına ve IL-10 seviyelerinin artmasına yol açar. Apremilastın keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde geniş antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir.^{62,63} Apremilast takibinde hematolojik parametrelerin rutin olarak izlenmesine gerek olmaması diğer küçük molekülü ilaçlara kıyasla büyük bir avantaj olarak göze çarpmaktadır. Psoriatik artrite ek olarak palmoplantar, saçlı deri ve tırnak psoriasisinde de etkilidir.⁶⁴ En yaygın yan etkiler gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı ve ishal) ve nazofarenjitir.

Geleneksel sistemik ilaçlar, apremilast hariç, esas olarak böbrek ve karaciğeri içeren yaygın yan etkiler nedeniyle yakın klinik izleme gerektiren immünomodülatörlerdir. Metotreksat ve siklosporin, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Temel İlaçlar Model Listesinde yer alan sistemik tedavilerdir. Apremilastın potansiyel yan etkileri genellikle yaşamı tehdit etmez.

c.2. Biyolojik ajanlar

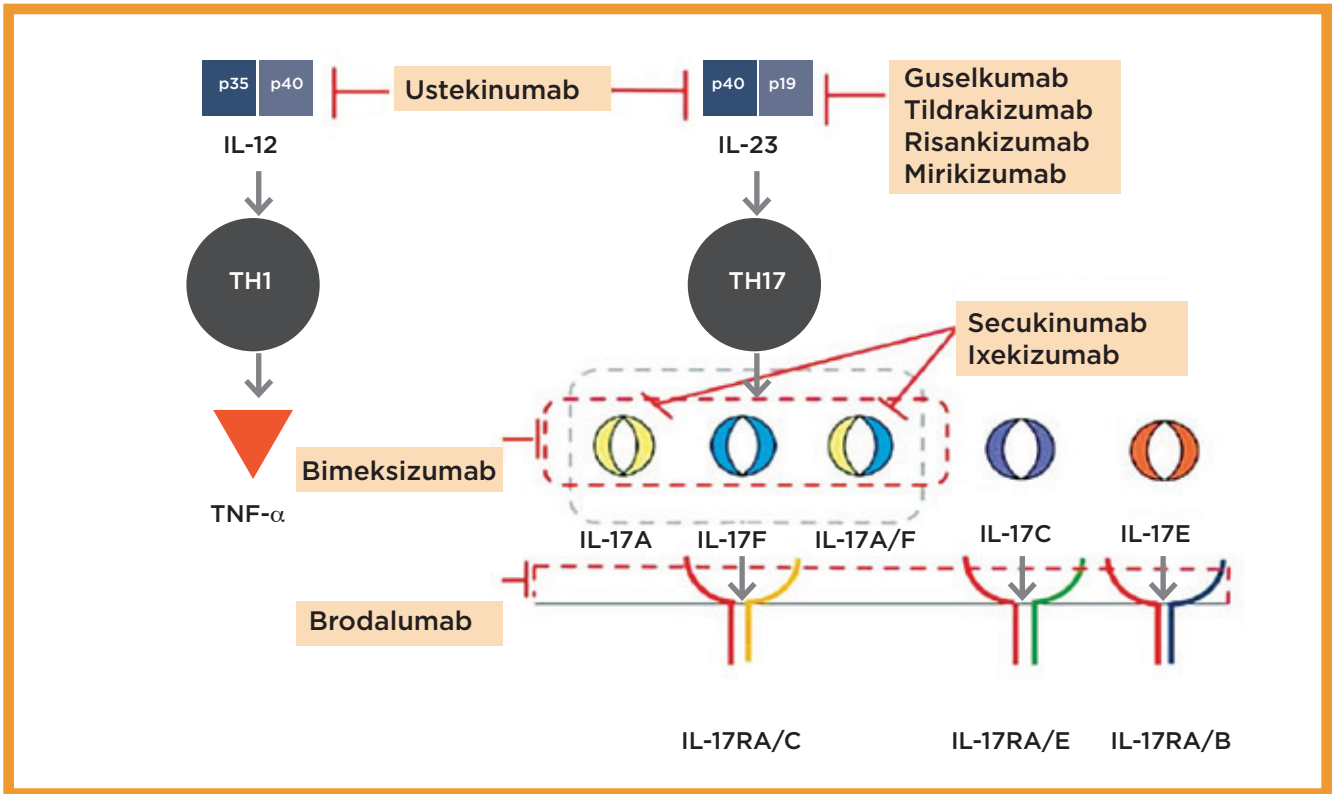
Biyolojik ajanlar, monoklonal antikorlar ve reseptör füzyon proteinleri dahil olmak üzere karmaşık tasarlanmış molekülleri ifade eder. Biyolojik ajanlar, psoriaziste kullanılan geleneksel sistemik terapilerden farklıdır çünkü spesifik inflamatuvar yolları hedefler ve farklı haftalık dozlarda subkutan veya intravenöz olarak uygulanır. Biyolojik ajanlar psoriasis tedavisinde iki yolu hedeflemektedir: IL-23/Th17 eksen ve TNF-alfa.

c.2.1. TNF-alfa inhibitörleri

TNF-alfa inhibitörleri on yıldan uzun bir süredir mevcuttur. Birinci kuşak biyolojik ajanlar olarak kabul edilirler ve kronik plak tip psoriasis ve psoriatik artritte etkilidirler. TNF-alfa inhibitörleri hâlâ psoriasis

klirik araştırmalarında ilaç etkinliğini değerlendirmek için kullanılan standart tedavilerdir. řu anda bu kategoride dört ilaç vardır: Etanersept, infliksimab, adalimumab ve sertolizumab.

Etanersept, bir monoklonal antikor değil, daha çok bir rekombinant insan füzyon proteini olması bakımından biyolojik kategoride benzersizdir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından psoriasis için onaylanan ilk TNF-alfa inhibitörüdür. İnfliksimab kimerik bir monoklonal IgG1 antikorudur. Çözünebilir ve membrana bağlı formuna bağlanarak TNF-alfa aktivitesini nötralize ederler. Bu ilaçlar özellikle psoriatik artrit tedavisinde kullanılır. TNF-alfalar psoriasis tedavisinde farklı PAřI 75 yanıt



Psoriasis Tedavisinde Kullanılan Başlıca Biyolojik Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

oranları gösterir: Etanersept için %52, adalimumab için %59 ve infliksimab için %80 yanıt alınmıştır. Sertolizumab pegol, TNF-alfaya karşı insanlaştırılmış bir monoklonal antikorun pegile edilmiş bir Fab fragmanıdır.^{65,66} Sertolizumab ilk olarak Crohn hastalığını tedavi etmek için onay almış, daha sonra psoriatik artrit ve son zamanlarda plak tip psoriaziste de kullanılmaya başlanmıştır. Sertolizumab %83 PAŞİ 75 yanıtı göstermiştir. Diğer anti-TNF-a ajanlarının aksine, Fc alanı yoktur ve bu nedenle plasenta boyunca aktif olarak taşınmaz. Bu nedenle, sertolizumab pegol hamilelik ve emzirme döneminde kullanılabilir.⁶⁶

c.2.1 IL-17/TH-17 Aks İnhibitörleri

Daha önce belirtildiği gibi, IL-23, IL-17A, IL-17F ve IL-22'nin salınımına neden olan Th17 aktivasyonuna sebep olur.

IL-23 inhibitörleri

IL-23, p40 ve p19 subunitlerinden oluşan bir dimerdir. TNF-alfa inhibitörlerinden sonra psoriazis vulgaris için onaylanan ilk biyolojik ajan, p40 alt birimine yönelik bir monoklonal antikor olan ustekinumab idi. P40 IL-23'e özgül olmayıp IL-12 ile ortak bir yapı taşıdır. IL-12, p40 ve p35'ten oluşan bir dimerdir ve saf T hücrelerinin TH-1 hücrelerine farklılaşmasında rol oynar. P40'ı hedefleyen ustekinumab, iki farklı T hücresi aktivasyon mekanizmasını, yani TH-1 ve TH-17 seçimini bloke eder. Ustekinumab, PsA ve Crohn hastalığının tedavisinde etkilidir. 100 kg'lık bir eşik vücut ağırlığına bağlı olarak 45 mg ve 90 mg'lık iki dozajda mevcuttur. Ustekinumabın kapsamlı güvenlik verileri, az sayıda yan etkisi, iyi klinik etkinliği ve uzun süreli ilaç sağkalımı rapor edilmiştir. Bir çalışmada 90 mg dozda % 72.4, 45 mg'da %61.2 PAŞİ 75 yanıtı gösterdiği belirtilmiştir.⁶⁷

Gerçek yaşam verileri kullanılan çalışmalarda anti-TNF-alfa ajanlarla karşılaştırıldığında; ustekinumabın anlamlı derecede daha uzun ilaç sağkalımına sahip olduğu bulundu.⁶⁸ Sık görülen yan etkiler arasında nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonları, yorgunluk ve baş ağrısı bulunur. Ustekinumabın klinik etkinliği ve etki mekanizmasının daha fazla açıklığa kavuşturulması, IL-23'ün Th17 yanıtını şekillendirmedeki önemli rolünü vurguladı. IL-23'e özel alt birim olan p19'u hedefleyen ilaçların geliştirilmesi sonraki süreçte hızlanmıştır. Bu daha spesifik moleküler hedefleme yaklaşımı aynı zamanda başarılı klinik sonuçlar elde etmiştir. P19 spesifikliğine sahip üç insan monoklonal antikoru mevcuttur: Guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab. Guselkumab psoriazis için lisanslıdır ve adalimumab ile karşılaştırıldığında klinik üstünlük göstermiştir, hastaların %85,1'i PAŞİ 75'e ulaşmıştır ve %73,3'ü 16. haftada PAŞİ 90 yanıtı almıştır.⁶⁹ Tildrakizumab alan hastalar 16. haftada %74 PAŞİ 75 ve %52 PAŞİ 90 gelişimi göstermiştir.⁷⁰ IL-23 inhibisyonunun, sonraki ilaç alımından sonra hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli olup olmadığı şu anda araştırılmaktadır.

IL-17 inhibitörleri

IL-17'yi hedefleyen üç insan monoklonal antikoru mevcuttur. Secukinumab ve ixekizumab blok IL-17A; brodalumab, IL-17 reseptörü A'ya yöneliktir. IL-17 hedefli biyolojikler, tedavinin ilk haftasından itibaren etki gösteren hızlı etkili ajanlardır. Ixekizumab ayrıca plaseboya kıyasla ilk haftada oldukça hızlı bir etki başlangıcı göstermiştir: Dördüncü haftada %50 PAŞİ 75 yanıtı ve 8. haftada %50 PAŞİ 90 yanıtı alınmıştır. 12. haftada yanıt oranları PAŞİ 75 için %89.1 ve PAŞİ 100 için %35.3 olarak kaydedilmiştir. Secukinumab ve

ixekizumab'ın, geleneksel topikal tedavilere dirençli iki klinik varyant olan saçlı deri ve tırnak psoriasis için etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁷¹

Brodalumab, IL-17 reseptör A tipini hedefleyen, böylece IL-17A, IL-17F, interlökin-17A/F ve interlökin-17E'nin (interlökin-25 olarak da adlandırılır) biyolojik aktivitesini inhibe eden bir insan monoklonal antikordur. Brodalumab, 12. haftada %83.3 PAŞİ 75, %70.3 PAŞİ 90 ve %41.9 PAŞİ 100 yanıt oranı ve tatmin edici bir güvenlik profili olan biyolojik ajandır.⁷¹ IL-17 blokajı altında sık görülen olumsuz etkiler arasında nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve artraljidir. Ayrıca, IL-17 sinyali hücre dışı bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına karşı akut savunma için kritiktir. Anti-IL17 biyolojik secukinumab ve ixekizumab alan hastalarda kandida enfeksiyonları etanersept göre daha sıktır.⁷² Bununla birlikte, kandida enfeksiyonları şiddetli değildir ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anti-TNF-alfa dışındaki biyolojik tedaviler altında tüberküloz reaktivasyonu riski düşük kabul edilmektedir. Anti-IL-17 ajanları, Crohn hastalığından muzdarip psoriasis hastalarında kullanılmamalıdır.⁷³

Secukinumab, 2015 yılında psoriasis için onaylanan ilk IL-17A inhibitörüdür. Bir yıl sonra, PsA ve ankilozan spondilit için de onay almıştır. 12. haftada secukinumab kullanan hastaların %81.6'sı PAŞİ 75 yanıtına, %28.6'sı PAŞİ 100 yanıtına ulaşmıştır.⁷⁴ 52. haftada %80'den fazlası PAŞİ 75'i korumuştur. Secukinumab, hızlı bir etki göstererek, ustekinumab ile karşılaştırıldığında tedavinin ilk haftasında PAŞİ 75'e ulaşma ve 16. haftada dahi klinik olarak üstün olma özelliği taşımaktadır.⁷⁵

Secukinumab, IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak reseptörüyle etkileşimini engelleyen monoklonal immünoglobülin G1 antikordur. Tam tedavi dozunda IL-17F ve TH-17 fonksiyonunu etkilemeden IL-17A'yı tamamen nötralize eder. Bu spesifik hedefe yönelik özelliği sayesinde diğer güncel tedavi ajanlarına kıyasla daha az yan etki potansiyeline sahiptir. Secukinumab FDA tarafından 2015 yılında ilk olarak şiddetli plak tip psoriasis tedavisi için onay almış olup, 2016'da bu endikasyon skalasına psoriatik artrit ve ankilozan spondilit eklenmiştir. Kronik plak tip psoriasisde önerilen doz şeması; 0, 1, 2, 3, 4. haftalarda 150 mg iki subkutanöz enjeksiyon (300 mg) ve ardından her 4 haftada bir 300 mg enjeksiyon şeklindedir. Psoriatik artrit tedavisinde de aynı tedavi şeması kullanılır.^{76,77}

Sağlıklı gönüllülerde Secukinumab hem subkutanöz hem intravenöz uygulamalarda enjeksiyondan 5-6 gün sonra pik ilaç konsantrasyonuna ulaşmıştır. Aylık tekrarlayan dozlar sonrasında 20. haftada ikinci pik gözlenmiş olup ortalama eliminasyon yarı ömrünün 27 gün olduğu saptanmıştır. Ortalama biyoyararlanımı %73 olarak bulunmuştur. Secukinumab intraselüler katabolizmaya uğrar ve küçük peptid ve aminoasitlere yıkılır. Vücuttan atılımı doza ve zamana bağımlıdır, atılımın yaş, böbrek ya da karaciğer fonksiyonlarından etkilenmesi beklenmez.⁷⁸

Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında hem plasebo grubuna hem etanersept ve ustekinumaba göre kayda değer bir üstünlük sağlamıştır. Secukinumab tedavisinin hızlı klinik iyileşme sağladığı, 4 haftanın sonunda PAŞİ 50/75 yanıtının elde edildiği ve bu tedavi yanıtının 52 hafta boyunca sürdüğü gözlenmiştir.^{79,80}

Diğer biyolojik ajanlarla kıyaslandığında secukinumab sonrası hastaların büyük kısmında PAŞİ 90 ve 100 tedavi yanıtına ulaşılmıştır.⁸¹ Kronik plak tip psoriasis ve psoriatik artrit esas kullanım alanları olsa da jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplantar psoriasis gibi diğer psoriasis tiplerinde de etkinliği gösterilmiştir.⁸²

Psoriasis kardiyovasküler, metabolik, psikiyatrik ve romatolojik önemli komorbiditeleri olan bir hastalıktır. Verilen tedavilerin bu komorbiditelere etkisi önem arz etmektedir. CRP yüksekliği, hiperürisemi, obezite, hiperkolesterolemi aynı zamanda metabolik sendrom komponentleri olup kardiyovasküler hastalık için risk teşkil etmektedirler. 52 haftalık secukinumab çalışmasında tedavi sürecinde vücut ağırlığında hafif düzeyde düşme eğilimi saptanmıştır. Aynı zamanda kilo kaybının metabolik sendromlu hastalarda secukinumab tedavi etkinliğini de arttırdığı gözlenmiştir. Anti-TNF ajan alan hastalarda daha önceki çalışmalarda kilo artışı saptanması; obezitenin hem kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı hem de psoriasis tedavisinde negatif yönde rol oynadığı düşünüldüğünde; secukinumab tedavisinin anti-TNF'lere göre bir avantajı olarak görülebilir.^{83,84} Aynı hasta grubunda 52 hafta sonunda ürik asit seviyelerinde düşme gözlenmiştir.⁸⁵ Bir diğer kardiyovasküler ve metabolik sendrom risk faktörü olan CRP seviyelerinde tüm sistemik tedavi ajanlarında olduğu gibi secukinumab tedavisi sonrası da düşme saptanmıştır.⁸⁶

Daha önce anti-TNF ajanlarla yapılan çalışmalarda özellikle etanersept tedavisi altında karaciğer enzimlerinin (ALT VE AST) 16. haftada arttığı saptanmış olup;

52 haftalık secukinumab çalışmasında karaciğer enzimlerinin stabil kaldığı gözlenmiştir. Secukinumab tedavisi altında lipid parametrelerinde değişim saptanmamış, dislipidemi gözlenmemiştir.⁸⁷

Tüm bunlara rağmen psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların metabolik ve kardiyovasküler parametrelere etkisi konusunda veriler yetersizdir. 21 hastadan oluşan bir adalimumab çalışmasında 12 haftanın sonunda E-selektin ve IL-22 seviyelerinde kayda değer bir düşüş gözlenmiş olmakla birlikte, adalimumabın vasküler inflamasyona herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.^{88,89} Yine IL-17'yi hedefleyen ixekizumab'ın metabolik parametrelere nötral bir etki gösterdiği saptanmıştır.⁹⁰ Secukinumabın metabolik parametrelerde değişime yol açmadığına yönelik çalışmalar da mevcuttur. 28 hastadan oluşan bir secukinumab gözlem çalışmasında 6 ayın sonunda resistin, adiponektin ve CRP düzeylerinde anlamlı azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir.⁹¹

Secukinumab diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında genellikle iyi tolere edilebilir ve iyi bir güvenlilik profiline sahiptir. 52 haftalık gözlem sonunda diğer birçok biyolojik ajanda olduğu gibi en sık görülen yan etkiler nazofarenjit ve baş ağrısı olmuştur. Diğer nadir görülen yan etkileri pruritis, diyare, hipertansiyon, ürtiker, öksürük ve artralji olarak sıralanabilir. Tüm bu yan etkilerin etanersept ile karşılaştırıldığında benzer oranlarda olduğu görülmüştür. 150 mg ve 300 mg dozlarında bu yan etkilerin görülme sıklığı benzer oranlardadır. Ciddi yan etkilere bakıldığında malignite, nötropeni ve kandida gibi ciddi infeksiyon görülme sıklığının diğer biyolojik ajanlara benzer olduğu; ancak

inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda hastalığı şiddetlendirme oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle secukinumabın ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı olanlara verilmemesi, bu hasta grubunda diğer biyolojik ajanlara yönelmesi önerilmektedir. Özetle secukinumab uzun dönem etkinliği ve güvenliliği açısından mutlaka psoriasis tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir yeni ajandır.⁹²⁻⁹⁴

Kaynaklar

1. Lebwohl, M. Psoriasis. Lancet 361, 1197-1204 (2003). This is a concise, yet comprehensive summary of the understanding of psoriasis pathophysiology and of the topical, light-based and biologic therapies that are used to treat the disease.
2. Gudjonsson, J. E. & Elder, J. T. in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th edn (eds Goldsmith, L. A. et al.) 197-231 (McGraw-Hill Education, 2012). This is a widely cited textbook chapter on psoriasis.
3. Gelfand, J. M. et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. J. Am. Acad. Dermatol. 51, 704-708 (2004).
4. Kim, N., Thrash, B. & Menter, A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin. Cutan. Med. Surg. 29, 10-15 (2010).
5. Parisi, R. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J. Invest. Dermatol. 133, 377-385 (2013). This systematic review summarizes the global incidence and prevalence of psoriasis.
6. Parisi, R.; Symmons, D.P.; Griffiths, C.E.; Ashcroft, D.M. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. J. Invest. Dermatol. 2013, 133, 377-385.
7. Icen, M. et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. J. Am. Acad. Dermatol. 60, 394-401 (2009).
8. Tollefson, M. M., Crowson, C. S., McEvoy, M. T. & Maradit Kremers, H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J. Am. Acad. Dermatol. 62, 979-987 (2010).
9. Liang, Y.; Sarkar, M.K.; Tsoi, L.C.; Gudjonsson, J.E. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. Curr. Opin. Immunol. 2017, 49, 1-8.
10. Di Meglio, P.; Villanova, F.; Nestle, F.O. Psoriasis. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4, 6.
11. Morizane, S.; Gallo, R.L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J. Dermatol. 2012, 39, 225-230.
12. Morizane, S.; Yamasaki, K.; Muhleisen, B.; Kotol, P.F.; Murakami, M.; Aoyama, Y.; Iwatsuki, K.; Hata, T.; Gallo, R.L. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. J. Invest. Dermatol. 2012, 132, 135-143.
13. Nestle, F.O.; Conrad, C.; Tun-Kyi, A.; Homey, B.; Gombert, M.; Boyman, O.; Burg, G.; Liu, Y.J.; Gilliet, M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. J. Exp. Med. 2005, 202, 135-143.
14. Gregorio, J.; Meller, S.; Conrad, C.; Di Nardo, A.; Homey, B.; Lauerma, A.; Arai, N.; Gallo, R.L.; Digiovanni, J.; Gilliet, M. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. J. Exp. Med. 2010, 207, 2921-2930.
15. Santini, S.M.; Lapenta, C.; Donati, S.; Spadaro, F.; Belardelli, F.; Ferrantini, M. Interferon-α-conditioned human monocytes combine a TH1-orienting attitude with the induction of autologous TH17 responses: Role of IL-23 and IL-12. PLoS ONE 2011, 6, e17364.
16. Hansel, A.; Gunther, C.; Ingwersen, J.; Starke, J.; Schmitz, M.; Bachmann, M.; Meurer, M.; Rieber, E.P.; Schakel, K. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 127, 787-794.
17. Nestle, F.O.; Turka, L.A.; Nickoloff, B.J. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. J. Clin. Invest. 1994, 94, 202-209.
18. Matsuzaki, G.; Umemura, M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: Role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. Microbiol. Immunol. 2018, 62, 1-13.
19. Lee, J.S.; Tato, C.M.; Joyce-Shaikh, B.; Gulen, M.F.; Cayatte, C.; Chen, Y.; Blumenschein, W.M.; Judo, M.; Ayanoglu, G.; McClanahan, T.K.; et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. Immunity 2015, 43, 727-738.
20. Leung, D.Y.; Travers, J.B.; Giorno, R.; Norris, D.A.; Skinner, R.; Aelion, J.; Kazemi, L.V.; Kim, M.H.; Trumble, A.E.; Kotb, M.; et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. J. Clin. Invest. 1995, 96, 2106-2112.
21. Johnston, A.; Gudjonsson, J.E.; Sigmundsdottir, H.; Love, T.J.; Valdimarsson, H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8+ T cells. Clin. Exp. Immunol. 2004, 138, 83-93.

22. Bissonnette, R.; Fuentes-Duculan, J.; Mashiko, S.; Li, X.; Bonifacio, K.M.; Cueto, I.; Suarez-Farinas, M.; Maari, C.; Bolduc, C.; Nigen, S.; et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J. Dermatol. Sci.* 2017, 85, 20–26.
23. Wilschmann-Theis, D.; Schnell, L.M.; Ralsner-Isselstein, V.; Bieber, T.; Schon, M.P.; Huffmeier, U.; Mossner, R. Successful treatment with interleukin-17a antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J. Dermatol.* 2018, 45, 850–854.
24. Boutet, M.A.; Nerviani, A.; Gallo Afflitto, G.; Pitzalis, C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 530. [
25. Sakkas, L.I.; Bogdanos, D.P. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun. Rev.* 2017, 16, 10–15.
26. Lande, R.; Botti, E.; Jandus, C.; Dojcinovic, D.; Fanelli, G.; Conrad, C.; Chamilos, G.; Feldmeyer, L.; Marinari, B.; Chon, S.; et al. The antimicrobial peptide Il37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* 2014, 5, 5621.
27. Farber, E.M.; Nall, M.L.; Watson, W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch. Dermatol.* 1974, 109, 207–211.
28. Trembath, R.C.; Clough, R.L.; Rosbotham, J.L.; Jones, A.B.; Camp, R.D.; Frodsham, A.; Browne, J.; Barber, R.; Terwilliger, J.; Lathrop, G.M.; et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum. Mol. Genet.* 1997, 6, 813–820.
29. Nair, R.P.; Stuart, P.E.; Nistor, I.; Hiremagalore, R.; Chia, N.V.; Jenisch, S.; Weichenthal, M.; Abecasis, G.R.; Lim, H.W.; Christophers, E.; et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 78, 827–851.
30. Parham, C.; Chirica, M.; Timans, J.; Vaisberg, E.; Travis, M.; Cheung, J.; Pflanz, S.; Zhang, R.; Singh, K.P.; Vega, F.; et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J. Immunol.* 2002, 168, 5699–5708.
31. Andres, R.M.; Hald, A.; Johansen, C.; Kragballe, K.; Iversen, L. Studies of jak/stat3 expression and signalling in psoriasis identifies STAT3-SER727 phosphorylation as a modulator of transcriptional activity. *Exp. Dermatol.* 2013, 22, 323–328.
32. Grjibovski, A.M.; Olsen, A.O.; Magnus, P.; Harris, J.R. Psoriasis in norwegian twins: Contribution of genetic and environmental effects. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007, 21, 1337–1343.
33. Byrd, A.L.; Belkaid, Y.; Segre, J.A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018, 16, 143–155
34. Fahlen, A.; Engstrand, L.; Baker, B.S.; Powles, A.; Fry, L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch. Dermatol. Res.* 2012, 304, 15–22.
35. Miyoshi, J.; Chang, E.B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl. Res.* 2017, 179, 38–48.
36. Gladman, D. D. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 41, 569–579 (2015).
37. Ortonne, J.; Chimenti, S.; Luger, T.; Puig, L.; Reid, F.; Trueb, R.M. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009, 23, 1435–1444. [CrossRef] [PubMed] 7. Nestle, F.O.; Kaplan, D.H.; Barker, J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 496–509.
38. Ko, H.C.; Jwa, S.W.; Song, M.; Kim, M.B.; Kwon, K.S. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J. Dermatol.* 2010, 37, 894–899.
39. Navarini, A.A.; Burden, A.D.; Capon, F.; Mrowietz, U.; Puig, L.; Koks, S.; Kingo, K.; Smith, C.; Barker, J.N.; Network, E. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31, 1792–1799.
40. Martin, B.A.; Chalmers, R.J.; Telfer, N.R. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch. Dermatol.* 1996, 132, 717–718.
41. Mensah, K.A.; Schwarz, E.M.; Ritchlin, C.T. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2008, 10, 311–317.
42. Zachariae, H. et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm. Venereol.* 82, 108–113 (2002).
43. Ogdie, A.; Langan, S.; Love, T.; Haynes, K.; Shin, D.; Seminara, N.; Mehta, N.N.; Troxel, A.; Choi, H.; Gelfand, J.M. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology* 2013, 52, 568–575.
44. Haroon, M., Kirby, B. & FitzGerald, O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 736–740 (2013).
45. Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O. & Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* 64 (Suppl. 2), ii14–ii17 (2005).
46. Taylor, W. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 54, 2665–2673 (2006).
47. Haroon, M., Gallagher, P. & FitzGerald, O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1045–1050 (2015).
48. Navarini, A.A.; Burden, A.D.; Capon, F.; Mrowietz, U.; Puig, L.; Koks, S.; Kingo, K.; Smith, C.; Barker, J.N.; Network, E. European consensus statement

- on phenotypes of pustular psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31, 1792-1799.
49. Ludwig, R.J.; Herzog, C.; Rostock, A.; Ochsendorf, F.R.; Zollner, T.M.; Thaci, D.; Kaufmann, R.; Vogl, T.J.; Boehncke, W.H. Psoriasis: A possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br. J. Dermatol.* 2007, 156, 271-276.
 50. Wilson, P. W. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97,1837-1847 (1998).
 51. Goff, D. C. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129, S49-S73 (2014).
 52. Dalgard, F. J. et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J. Invest. Dermatol.* 135, 984-991 (2015).
 53. Mrowietz, U.; Kragballe, K.; Reich, K.; Spuls, P.; Griffiths, C.E.; Nast, A.; Franke, J.; Antoniou, C.; Arenberger, P.; Balieva, F.; et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch. Dermatol. Res.* 2011, 303, 1-10.
 54. Rizova, E. & Corroller, M. Topical calcitriol — studies on local tolerance and systemic safety. *Br. J. Dermatol.* 144 (Suppl. 58), 3-10 (2001).
 55. Pittelkow, M. R. et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch. Dermatol.* 117, 465-468 (1981).
 56. Revicki, D.; Willian, M.K.; Saurat, J.H.; Papp, K.A.; Ortonne, J.P.; Sexton, C.; Camez, A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: Results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 549-557.
 57. Lindqvist, T.; Salah, L.A.; Gillstedt, M.; Wennberg, A.M.; Osmancevic, A. Methotrexate management in psoriasis: Are we following the guidelines? *Acta Derm. Venereol.* 2018, 98, 449-451.
 59. Coates, L.C.; Helliwell, P.S. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J. Rheumatol.* 2016, 43, 356-361.
 60. West, J.; Ogston, S.; Berg, J.; Palmer, C.; Fleming, C.; Kumar, V.; Foerster, J. Hla-cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017, 42, 651-655.
 61. Ho, V.C.; Griffiths, C.E.; Berth-Jones, J.; Papp, K.A.; Vanaclocha, F.; Dauden, E.; Beard, A.; Puvanarajan, L.; Paul, C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: 2-year cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, 44, 643-651.
 62. Brand, N.; Petkovich, M.; Krust, A.; Chambon, P.; de The, H.; Marchio, A.; Tiollais, P.; Dejean, A. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature* 1988, 332, 850-853.
 63. Schafer, P.H.; Parton, A.; Gandhi, A.K.; Capone, L.; Adams, M.; Wu, L.; Bartlett, J.B.; Loveland, M.A.; Gilhar, A.; Cheung, Y.F.; et al. Apremilast, a camp phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br. J. Pharmacol.* 2010, 159, 842-855.
 64. Rich, P.; Gooderham, M.; Bachelez, H.; Goncalves, J.; Day, R.M.; Chen, R.; Crowley, J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase iii randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016, 74, 134-142.
 65. Lucka, T.C.; Pathirana, D.; Sammain, A.; Bachmann, F.; Rosumeck, S.; Erdmann, R.; Schmitt, J.; Orawa, H.; Rzany, B.; Nast, A. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 26, 1331-1344.
 66. Pasut, G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: Pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs* 2014, 28 (Suppl. 1), S15-S23.
 67. Kimball, A.B.; Gordon, K.B.; Fakharzadeh, S.; Yeilding, N.; Szapary, P.O.; Schenkel, B.; Guzzo, C.; Li, S.; Papp, K.A. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the phoenix 1 trial through up to 3 years. *Br. J. Dermatol.* 2012, 166, 861-872.
 68. Gniadecki, R.; Bang, B.; Bryld, L.E.; Iversen, L.; Lasthein, S.; Skov, L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2015, 172, 244-252.
 69. Blauvelt, A.; Papp, K.A.; Griffiths, C.E.; Randazzo, B.; Wasfi, Y.; Shen, Y.K.; Li, S.; Kimball, A.B. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase iii, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled voyage 1 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, 76, 405-417.
 70. Reich, K.; Papp, K.A.; Blauvelt, A.; Tying, S.K.; Sinclair, R.; Thaci, D.; Nograles, K.; Mehta, A.; Cichanowitz, N.; Li, Q.; et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (resurface 1 and resurface 2): Results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2017, 390, 276-288.
 71. Gordon, K.B.; Colombel, J.F.; Hardin, D.S. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 2102.
 72. Papp, K.A.; Reich, K.; Paul, C.; Blauvelt, A.; Baran, W.; Bolduc, C.; Toth, D.; Langley, R.G.; Cather, J.; Gottlieb, A.B.; et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2016, 175, 273-286.

73. Cantini, F.; Nannini, C.; Niccoli, L.; Petrone, L.; Ippolito, G.; Goletti, D. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediat. Inflamm.* 2017, 2017, 8909834.
74. Langley, R.G.; Elewski, B.E.; Lebwohl, M.; Reich, K.; Griffiths, C.E.; Papp, K.; Puig, L.; Nakagawa, H.; Spelman, L.; Sigurgeirsson, B.; et al. Secukinumab in plaque psoriasis—Results of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 326–338.
75. Thaci, D.; Blauvelt, A.; Reich, K.; Tsai, T.F.; Vanaclocha, F.; Kingo, K.; Ziv, M.; Pinter, A.; Hugot, S.; You, R.; et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Clear, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015, 73, 400–409.
76. Cosentyx. Prescribing information. Switzerland: Novartis Pharmaceutical Corporation, <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/cosentyx.pdf> (2016, accessed 28 Jun 2017).
77. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Advisory committee briefing material for Cosentyx 2014. Switzerland: Novartis Pharmaceuticals Corporation, <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/UCM419023.pdf> (accessed 28 Jun 2017).
78. Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol* 2013; 168: 402–411.
79. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–338.
80. Ohtsuki M, Morita A, Abe M, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebocontrolled, phase 3 study. *J Dermatol* 2014; 41: 1039–1046.
81. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 60–69. e9.
82. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 70–80.
83. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther* 2011; 24: 446–451.
84. Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factoralpha inhibitors in patients with psoriasis. *Aust J Dermatol* 2013; 54:259–263.
85. Jin M, Yang F, Yang I et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci* 2012; 17: 656–669.
86. Montaudie H, Albert-Sabonnadiere C, Acquacalda E et al. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1186–1191.
87. van Denderen JC, Blom GJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Elevated liver enzymes in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1677–1682.
88. Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakioti P, Potockova J, Arenberger P, Kraml P. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: results of a pilot study. *J Dermatol* 2017; 44:363–369.
89. Bissonnette R, Harel F, Krueger J et al. TNFα antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: a randomized PBO controlled study. *Am Acad Dermatol* 2017; 137: 1638–1645.
90. Egeberg A, Wu JJ, Korman N et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 104–109.
91. Fassio A, Gatti D, Gisondi P et al. Effects of secukinumab on serum adipocytokines: preliminary data. *Reumatismo* 2017; 69: 105–110.
92. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83–98. e4.
93. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol* 2016; 43: 1011–1017.
94. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693–1700.



Prof. Dr.
Süleyman Serdar Koca

Psoriatik Artrit Patogenezinde Açığa Çıkarılan Sırlar

1. Giriş

Spondilit, sakroiliit, sinovit, daktilit ve entezite neden olabilen psoriatik artrit (PsA) spondilartrit (SpA) grubu hastalıklardan biridir. PsA'nın kas-iskelet sistemi bulguları heterojen olduğu gibi, kas-iskelet sistemi dışında birçok doku ve organ sistemini de etkileyebilmektedir. Deri, göz ve intestinal sistem PsA'nın etkilediği alanlardır. Ek olarak, PsA'da aterosklerozdan obeziteye birçok metabolik hastalığın da sık görüldüğü, PsA'nın metabolik hastalıkların sıklığını artırdığı iyi bilinmektedir. PsA'nın bu heterojen klinik seyri, patojenik sırların uzun zaman açığa çıkarılmasını zorlaştırmıştır. Ancak son yıllarda PsA ve psoriasis patogenezi konusunda baş döndürücü gelişmelere şahit olunmuştur. Bu makalede, PsA patogenezinde ulaşılan güncel bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

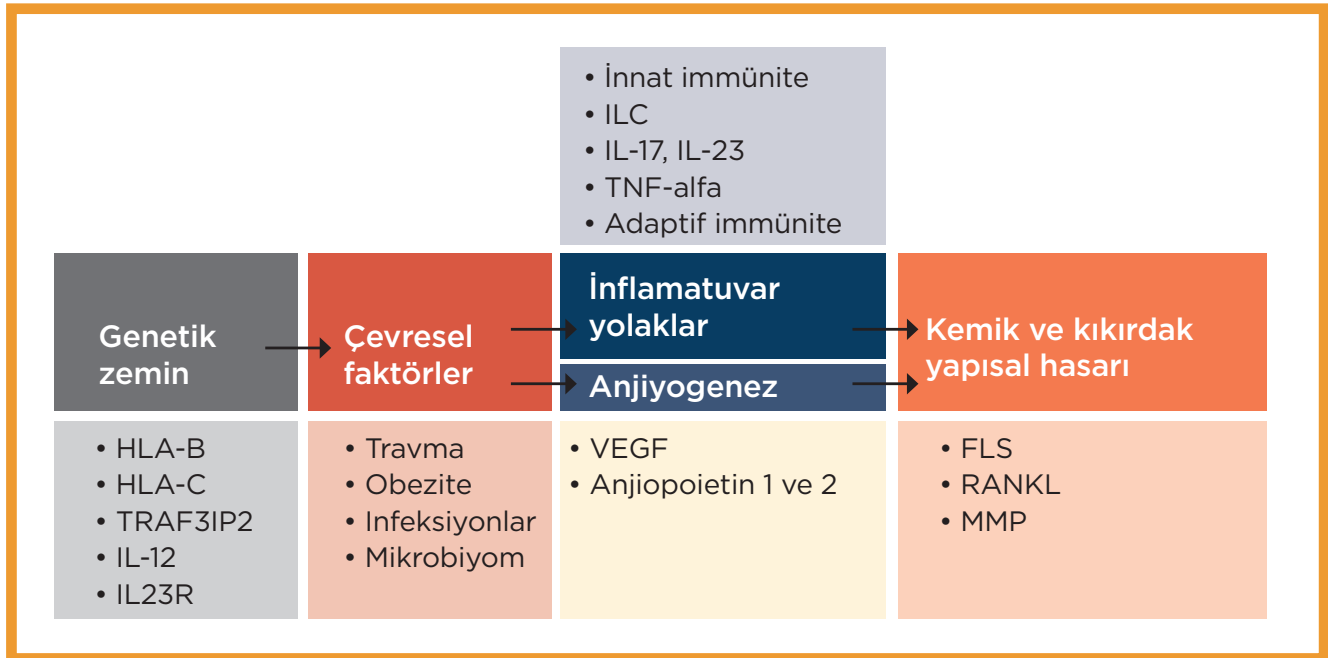
PsA patojenik serüvenini dört basamakta özetlemek uygun olacaktır. Genetik zemin, tetikleyici çevresel faktörler, inflamatuvar yollar ve kemik ve kıkırdakta yapısal hasar PsA patogenezinin temel yapı taşlarıdır (Şekil 1).^{1,2}

Genetik Zemin:

PsA hastalarının aile öyküsünde sıklıkla PsA, psoriasis veya SpA ile ilişkili hastalıklar olduğuna şahit oluruz. İkiz çalışmalarında PsA ve psoriasis konkordansının yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Ek olarak, monozigotik ikizlerin riski dizigotik ikizlerin riskinden 3 kat daha yüksektir.³ Kardeşinde psoriasis olanların psoriasis riski 4-10 kat artıyorken, PsA için bu risk daha yüksektir (55 kat

artmış risk).⁴ PsA için ailesel yığılmanın değerlendirildiği bir çalışmada, PsA için hesaplanan rölatif riskler: Birinci derece akrabasında olanlarda 39, ikinci derece akrabasında olanlarda 12, üçüncü derece akrabasında olanlarda 3.6 ve dördüncü derece akrabasında olanlarda 2.3'tür.⁵

PsA ile ilişkisi saptanan birçok genin MHC I ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. SpA grubu hastalıklarla ilişkisi açık olan HLA-B27'nin PsA'ya katkısı kısıtlıdır.⁶ Psoriasis hastalarından HLA-B27*0502 alleleline sahip olanlarda spondilit, sakroiliit, daktilit ve entezit olasılığı artıyorken; HLA-Cw*0602 alleleline sahip olanlarda deri bulguları daha şiddetli oluyor. HLA-Cw*06 taşıyanlarda artropatinin daha geç ortaya çıktığı ve



Şekil 1. PsA patogenezi evreleri

HLA: İnsan lökosit antijeni, TRAF3IP2: TNF receptor-associated factor 3 interacting protein 2, IL: İnterlökin, ILC: İnnat lenfoid hücre, TNF: Tümör nekroz faktörü, VEGF: Vasküler endotelial faktör,

FLS: Fibroblast benzeri sinoviyositler, RANKL: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), MMP: Matriks metalloproteinaz

çıkanlarda da daha hafif seyir gösterdiği bildirilmiştir.⁷ En çok çalışılan ve hakkında çelişkili yayınların bulunduğu HLA-Cw*0602 allelinin daha erken artropati gelişimiyle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. HLA-Cw*0602 alleli hem psoriasis hem de PsA sıklığıyla yakından ilişkilidir. HLA-B27 aksiyel tutulumla ilişkili iken, HLA-B37 ve HLA-B38 periferik artrit ile ilişkilidir.⁸

MHC sınıf I lokusu dışında, yine inflamatuvar yolları etkileyen gen bölgeleri

hem PsA hem de psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 1). SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3), TNFAIP3, IL-23R ve IL-12B genlerinde bir kısım varyasyonlar PsA ve psoriyazise yatkınlık yapabilen genlere verilecek örneklerdendir.⁹⁻¹¹

MHC sınıf I innat (doğal) immünite ile ilişkilidir. Innat immünitenin diğer yapı taşlarından olan TLR4 (Toll-like receptor 4) gen polimorfizmlerinin de PsA ve psoriyazise yatkınlıkla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.¹²

Tablo 1. PsA ve psoriasis ile ilişkisi ortaya konulmuş gen bölgeleri

Gen	Lokasyon	Allel/Varyasyon	Olasılık oranları
HLA	6p21	B*27	5.2
		B*08	1.6
		B*38	1.7
		B*3901	3.7
		C*06	0.6****
KIR	19q13	KIR2DS2	1.3
IL-13	5q31	rs1800925	1.3
FBXL19	16p11	rs10782001	1.1
IL-23R	1p31	rs11209026	0.5****
TRAF3IP2	6q21	rs33980500	1.6
REL	2p16	rs13017599	1.3
PTPN22	1p13	rs2476601	1.3
NOS2	17q11	rs4795067	1.2
ADAMTS9-MAGI1	3p14	26 kb delesyon	1.5

HLA: İnsan lökosit antijeni, KIR: Doğal Öldürücü Hücre İmmünoglobülin Benzeri Reseptör (Killer cell immunoglobulin-like receptor), IL: İnterlökin, FBXL19: F-Box and leucine rich repeat protein 19, TRAF3IP2: TNF receptor-associated factor 3 interacting protein 2, PTPN22: Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), NOS: Nitrik oksit sentetaz, ADAMTS: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs.

Çevresel Faktörler:

Travma, infeksiyon, obezite ve tütün ürünlerine maruziyet PsA hastalığı için tetikleyici çevresel faktörlerdir.

a. Travma: Psoriasis hastalarında tespit edilebilen ve çok iyi bilinen Koebner fenomeni travmaya sekonderdir. PsA hastalarının yaklaşık %25'i artropati öncesi travma tanımlamaktadır ve başka bir ifadeyle psoriasis hastalarında travmaya maruziyet PsA hastalığının tetiklenme olasılığını artırmaktadır.^{2,13}

b. Infeksiyon: PsA hastalarında streptokokal antikorların daha sık olduğunu¹³ ve PsA hastalarının sinovyal sıvı örneklerinde streptokoka ait RNA kanıtlarının varlığını^{13,14} gösteren çalışmalar infeksiyonun PsA için çevresel bir faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir. HIV infeksiyonunun sık olduğu bölgelerde PsA prevalansının yüksek olduğu ve HIV ile infekte olan PsA hastalarında PsA'nın alevlendiği bildirilmektedir.²

c. Mikrobiyom: Deri mikrobiyomundaki değişimlerin psoriasis ile ilişkisi bilinmektedir. İntestinal mikrobiyomdaki değişimler hem psoriasis hem de PsA patogenezinde görevler üstlenmektedir.¹⁵⁻¹⁸ Psoriasis ve PsA hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalıkları sık görülmektedir.¹⁵ Herhangi bir intestinal yakınması olmayanlara dahi kolonoskopi yapıldığında intestinal mukozada değişiklikler gözlenmektedir.¹⁶ Son yıllarda popüler bir araştırma konusu olan mikrobiyata (intestinal mikrobiyom) PsA ve psoriasis hastalarında sağlıklı bireylerde olandan farklı bulunmuştur.¹⁷ Mikrobiyomdaki

değişiklikler innat immüniteyi aktive etmektedir.¹⁷ PsA hastalarında fekal bakterilerden Akkermansia, Ruminococcus ve Pseudobutyrvibrio türlerinin azaldığı ve fekal solubl IgA ve RANKL (TNF süper ailesinin bir üyesi) konsantrasyonlarının değişiklik gösterdiği ortaya konulmuştur.¹⁸

d. Obezite: Epidemiyolojik veriler obezitenin PsA ve psoriasis için riski artırdığını ortaya koymaktadır.^{19,20} Obezitenin, tip 1 immün cevap ile karakterize olan, inflamatuvar bir durum olduğu kabul edilmektedir.^{14,20} Adipoz dokudan adipokinler (adiponektin, resistin, leptin gibi) ve sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α gibi) üretildiği ortaya konulmuştur.²¹ Leptin vücut ağırlığını kontrol eder; ancak immün sistem üzerine etkileri de gösterilmiştir. Leptin Treg hücreleri inhibe ederken; naif T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve monositlerin proliferasyonunu artırır. Ek olarak, makrofajlardan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini artırır.²¹ PsA ve psoriasis hastalarında, adipokinlerin düzeyinin yükseldiği ortaya konulmuştur.¹⁴ Obezite, bir şekilde başlayan immün yolakların aktivitesini daha da artırarak, bu iki hastalığın riskini artırmaktadır. Diğer taraftan, PsA hastalarında mekanik yükü artırarak, travma üzerinden de riski artırmaktadır.²²

e. Sigara: Tütün ürünlerine maruz kalanlarda PsA riski daha yüksektir. Bu durum şaşırtıcı şekilde psoriasis hastalarında doğrulanamamıştır. Ancak, sigara içiyor olmak hem PsA hem de psoriastik kötü prognoza ve tedavi yanıtında azalmaya neden olabilmektedir.²³

İmmünolojik Yolaklar:

Uygun genetik zemini olan bireyde çevresel faktörün tetiklemesiyle başlayan PsA patojenik sürecini immün yolakların aktivasyonu devam ettirmektedir.^{1,2,24} İnnat (doğal) ve adaptif (kazanılmış) immünite patogeneizde roller üstlenmektedir. PsA patogenezinde immün yolakların etkilerini hücre bazlı ve moleküler bazlı (sitokinler ve transkripsiyon faktörleri) tek tek ele almak gerekmektedir. İmmün aktivasyonu takip eden anjiyogenez ve kemik/kıkırdakta yapısal hasar mekanizmalarının da anlaşılması gereklidir. Psoriasis, artrit, entezit ve daktilitin patojenik serüvenlerinde bir kısım farklılıklar bulunmaktadır.

a. Doğal İmmünite: Dentritik hücre, monositler, M1 makrofaj, innat (doğal) lenfoid hücre tip 3 (ILC3), nötrofil ve mast hücre gibi doğal immünitenin hücrel oyuncularının PsA patogenezindeki rolleri ortaya konulmuştur.²⁵

Psoriatik artritte toll like receptor (TLR) stimülasyonu sonucunda aktive olan dentritik hücrelerden TNF- α , IFN- γ , IL12 ve IL-23 salınır. PsA hastalarından elde edilen dentritik hücrelerde TLR2 ekspresyonunun fazla olduğu gösterilmiştir. Dentritik hücreler, bu sitokinlerin üretimi sonucunda, T hücrelerinin Th1 ve Th17 subtiplerine dönüşümüne katkı sağlar. Th1 ve Th17 hücrelerin PsA patogenezinde immün aktivasyonun ana düzenleyicileri olduğu iyi bilinmektedir. Dentritik hücreler antijen sunumuna ek olarak, T hücresi dönüşüm ve aktivasyonu ile doğal immüniteyle kazanılmış immünite arasındaki ilişkiyi/etkileşimi sağlar.

CD141+ dentritik hücreler CLEC9A ekspresyonu yapar ve bu hücreler CD8+ T hücreleriyle yakın ilişki içerisinde. TNF inhibitörüyle tedavi edilen PsA hastalarında CLEC9A eksprese eden dentritik hücrelerin sayısının azaldığı ve yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁵

M2 makrofajlar antiinflamatuvar özellikler sergilemekte ve doku tamirinde görev almaktadır. Tersine, M1 makrofajlar proinflamatuvar etkiye sahiptir ve PsA hastalarının sinovyal doku örneklerinde sayısının arttığı gösterilmiştir. Makrofajlar kazanılmış immünitenin hücrel elemanlarına antijen sunabildiği gibi, matriks metalloproteinazların üretimiyle kemik rezorbsiyonuna da katkı sağlamaktadır.²⁵

İnnat lenfoid hücre tip 2 (ILC2) IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinleri üretmekte ve T regülatör (Treg) hücreleri aktive etmektedir. Böylece, ILC2 inflamasyonu ve artriti baskılamaktadır. ILC3 ise CCR6 ve NK-p44 eksprese etmekte ve IL-17A, IL-22 gibi sitokinleri üretmektedir. PsA'da ILC3 sayısı artmakta; ILC2 sayısı azalmaktadır. ILC2/ILC3 dengesinin ILC3 lehine kayması Th17-IL-22 aksının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.^{2,26}

b. Kazanılmış İmmünite: T ve B lenfositler kazanılmış immünitenin aktörleridir. PsA'da T hücrelerinin önemli patojenik görevleri tanımlanmıştır. HLA-I ve HLA-II gen defektlerinin PsA ile ilişkisi ortaya konulmuştur. PsA hastalarının sinovyal sıvı ve doku örneklerinde TNF- α , IL-2, IL-17A ve IFN- γ gibi T hücresi kaynaklı sitokinlerin yüksek olduğu gösterilmiştir.^{2,27} CD4+ ve CD8+ T hücresi sayılarının sinovyumda fazla

olduğu ve tedaviyle sayılarının azaldığı bilinmektedir. CCR4 ve ona bağlanan-etkileşime geçen CCL22 düzeyinin sinovyumda ve sinovyal sıvıda yükseldiği ortaya konulmuştur. CCR4 ve CCL22 T hücrelerinin migrasyonu aşamasında kullanılmaktadır. Yukarıda bahsedilen tüm bu ifadeler T hücrelerinin PsA patogenezinde rolü olduğunun birer kanıtıdır (2). CD4+ ve CD8+ T hücreleri PsA ve psoriasis patogenezinde anahtar roller üstlenmektedir. Ancak, sinovyal doku ve sıvıdaki hücre dengesi CD4+ yerine, CD8+ T hücreleri lehinedir.^{2,28}

Eskiden Th1 ve Th2 aracılı immün hastalıklardan bahsedilirdi. PsA, IFN-γ'nın düzeyleri yüksek olduğu için, Th1 aracılı hastalıklardan kabul edilirdi. Ancak günümüzde Th17, Th22 ve Th9 özellikleri sergileyen T hücrelerinin de PsA patogenezinde yeri olduğu bilinmektedir.^{2,29} Ortamdaki IL-6, IL-21 ve TGF-β'nın etkileri ile naif T hücreleri Th17 hücrelere dönüşür. Th17 dönüşümünden sorumlu bir diğer sitokin ise IL-23'tür. Th17 hücrelerde IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 salgılır. PsA'da IL-17A anjiyogenez ve MMP üretimini artırarak osteoklastogenezi etkilemektedir. PsA ve psoriasis hastaları deri ve sinovyum örneklerinde Th17 hücresi sayılarının arttığı ve IL-17A'yi hedef alan tedavilerin etkili olduğu iyi bilinmektedir. IL-17A'dan bağımsız olarak sadece IL-22 üreten CD4+ T hücreleri Th22 olarak tanımlanmaktadır. Th17 ve/veya Th22 hücrelerden üretilen IL-22 sinovyositleri aktive eder (PI3K – mTOR aracılığıyla), osteoklastogenezi uyarır (p 38 MAPK – NF-κB ve JAK2/3 sinyal yolları aracılığıyla RANKL üzerinden)

ve mezenkimal hücrelerin migrasyon ile farklılaşmasını etkiler. Th9 hücrelerden yoğun olarak üretilen IL-9 ve onun reseptör düzeyinin PsA'da arttığı gösterilmiştir. Th17 hücreleri uyaran IL-9, Treg hücrelerin aktivitesini ise baskılamaktadır.^{1,2,24,25}

c. Sitokinler ve Transkripsiyon Faktörleri:

Psoriasis ve PsA hastalarında sinovyum, entez bölgeleri ve kanda TNF-α düzeyi yüksektir ve TNF-α inhibisyonu bu iki hastalığın tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Makrofajlar, FLS, T hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerde TNF-α üretilmektedir. TNF-α inflamatuvar hücreleri aktive ederek; sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri ve MMP'lerin üretimini artırır.^{1,2,24,25}

TGF-β, IL-1β, IL-6 ve IL-21 gibi sitokinlerin etkileriyle naif T hücreleri Th17 hücrelere dönüşür. Th17 hücrelerden IL-17A başta olmak üzere IL-23, IL-21, IL-22, IL-26 ve TNF-α gibi sitokinler üretilir. Th17 hücrelerden üretilen IL-23 Th17 aktivitesini artırır ve yaşam süresini uzatır (Şekil 2). Bu nedenle IL-23/IL-17 yolağından bahsedilir. Ancak, Th17 hücrelerin aktiviteleri ve IL-17A üretimi IL-23'ten bağımsız da gelişebilmektedir.^{1,2,24,25}

IL-17A psoriasis ve PsA patogenezinde önemli görevler üstlenmektedir. Deri, sinovyum, entez bölgelerinde ve kanda IL-17A düzeyinin yüksek olduğu, IL-17A inhibisyonunun psoriasis ve PsA hastalarında etkin olduğu iyi bilinmektedir. Th17 hücrelerin yanında; CD8+ T hücreleri, γδ T hücreleri, αβ T hücreleri, ILC3, nötrofiller ve mast hücreler IL-17A'nın üretildiği hücrelerdir.

Psoriasis ve PsA hastalarında bu hücrelerin sayısı ve aktivitesinin arttığı bilinmektedir. IL-17A inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve osteoblastları etkilemektedir.^{1,2,24,25}

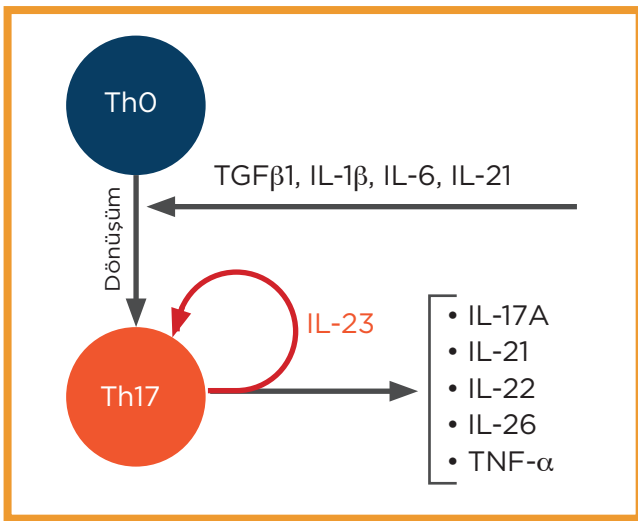
IL-12 sitokin ailesinde IL-12, IL-23, IL-27 ve IL-35 yer almaktadır. IL-12 monosit ve makrofajlardan üretilmekte ve Th1 hücreleri aktive etmektedir. IL-23 ise miyeloid dentritik hücrelerden üretilmekte ve Th17 hücreleri aktive etmektedir. IL-23 Th17 aktivasyonu ile IL-17A üretimini belirgin artırmasının yanında IL-22 üretimini artırarak keratinosit proliferasyonu ve yeni kemik oluşumuna da yol açabilmektedir.^{1,2,24,25}

NF-κB yolağı TNF-α, RANKL, IL-17A ve IL-23 tarafından aktive edilmekte, aktive olan NF-κB nükleusa transloke olarak PsA patogenezinde görevli birçok aracının genlerini (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve MMP) uyarmaktadır. PsA ile ilişkili gen

bölgelerinden biri olan TRAF3IP3 sitoplazmik A20 proteini aracılığıyla NF-κB'nin negatif düzenleyicilerinden biri olan NEMO'nun degradasyonunu arttırmaktadır.^{1,2,24,25}

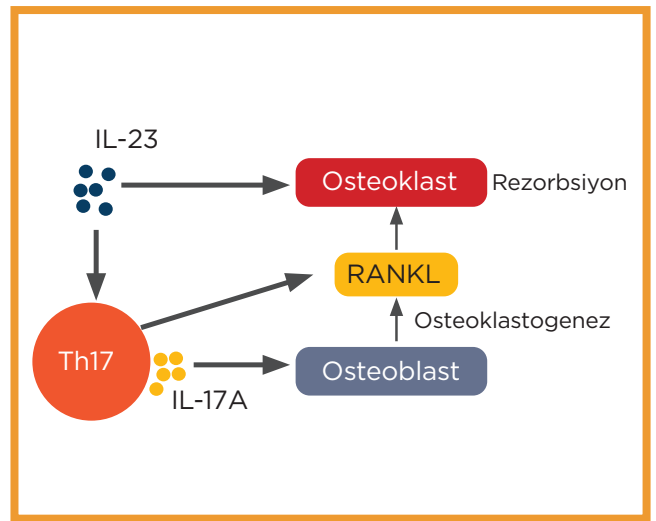
IL-17, IL-20 ve IL-23 RANKL aktivasyonunu ve ekspresyonunu artırır (Şekil 3). RANKL, TRAF6 aracılığı ile, NF-κB ve MAPK (c-fos ve c-jun) yollarını aktive etmektedir. Sonuçta, MMP9 ve katepsin K gibi kemik erozyonundan sorumlu enzimlerin üretimi artmaktadır.^{1,2,24,25}

d. Anjiyogenez: PsA hastalarının sinovyal doku örneklerinin histopatolojik izlemlerinde inflamatuvar hücrelere ek olarak artmış damar sayısı görülmektedir. Bu damarların elonge, tortiyoz, dilate ve immatür yapısı anjiyogenezin etkisini desteklemektedir. Endotelial hücreler apoptoza dirençlidir. Apoptoza direnç ve diğer tüm anjiyogenez serüvenin sorumlusu artmış anjiyogenik büyüme



Şekil 2. Th17 hücrelerinin PsA patogenezindeki görevleri

Th: T yardımcı hücre, TGF: Transforme edici büyüme faktörü, IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekroz faktörü



Şekil 3. Th17 hücrelerinin osteoklastogeneze etkileri

Th: T yardımcı hücre, IL: İnterlökin, RANKL: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)

faktörleri (VEGF, VEGFR1 [FLT1], VEGFR2 [KDR], anjiyopointin 1, anjiyopointin 2 ve anjiyopointin reseptörü [TIE2]) ve sitokinlerdir (TNF- α , TGF β ve IL-17A). PsA'da bu anjiyogenik büyüme faktörleri ve sitokinlerin yükseldiği gösterilmiştir. VEGF ve anjiyopointin 2 yeni damar oluşumunun anahtar sinyal yolağı olan Noct-DII4 ilişkisini uyarmaktadır. Sonuçta yeni oluşan damarlara karşın hâlâ sinovyumda hipoksi devam etmekte, bu immatür damarlar ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır. Hipoksi doku hasarıyla proİnflamatuvarların üretimini uyarmakta, inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü artırmaktadır. Anjiogenik sürecin etkisiyle permabilite artışı ve ortamda var olan büyüme faktörleri inflamatuvar süreci kolaylaştırmakta, daha da artırmaktadır.^{1,2,24,25}

e. Kemik ve Kıkırdakta Yapısal Hasar:

Sinovyumda yer alan fibroblast benzeri sinovyositler (FLS) inflamatuvar sürecin devamlılığı ve kemik-eklem hasarında önemli görevler üstlenmektedir. PsA'da FLS'nin aktive olduğu ve deneysel uygulamalarda FLS'nin aktiviteleri bloke edildiğinde artritin baskılandığı gösterilmiştir. PsA hastalarından toplanan FLS'nin apoptoza dirençli olduğu, MMP'ler ve sitokinlerin üretimine katıldığı bilinmektedir. Ortamda bulunan sitokinler (IL-1, IL-17A, IL-22, IL-36 α ve TNF- α) FLS'yi aktive edebilmektedir. Ek olarak, FLS'den salınan fibroblast büyüme faktörleriyle otokrin olarak aktive olabilmektedir. FLS'den HLA-II eksprese edilebildiği tespit edilmiştir ve bu durum FLS'nin antijen sunan hücre gibi davranıp kazanılmış immüniteyi aktive edebileceğini düşündürmektedir. FLS'den salınan

büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, sitokinler ve kemokinler anjiyogenezi etkileyebilmekte ve inflame dokuya diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırmaktadır. Ek olarak, TNF- α ve RANKL üretimini artıran FLS osteoklastogeneze de katkı sağlamaktadır.^{1,2,24,25}

Sürecin sonunda kemik, kıkırdak ve entez bölgelerinde yapısal değişiklikler oluşmaktadır. İnflame dokunun invazyonu ve MMP'lerin salınımı yapısal değişimlerin nedenleridir. MMP ve benzeri yıkıcı enzimler kollajen, jelatinler ve proteoglikanlar gibi ESM yapı taşlarının yıkımından sorumludur. Bu enzimler ise FLS'ye ek olarak, makrofaj ve nötrofillerden üretilmektedir. Kemik erozyonunun en belirgin selüler elemanı osteoklastlardır. RANKL başta olmak üzere sitokinler osteoklastları aktif hale getirebilmektedir. IL-17A ostoblastlardan RANKL üretimini artırarak dolaylı yollardan osteoklastları aktive etmektedir. IL-22 ve IL-23 erozyon bölgesinde üretimi artan diğer sitokinlerdir. IL-22 osteoblastlardan Wnt-3a, Wnt-10b ve BMP-4 üretimini artırarak kemikteki erozyona komşu yeniden yapımdan sorumlu tutulmaktadır.^{1,2,24,25}

Kaynaklar

1. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacological Research* 2019;148:104394.
2. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-2284.
3. Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol* 2013;169(2):412-416.
4. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 (Suppl 2):ii37-ii41.

5. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations-The Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11):1424-1428.
6. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):221-229.
7. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):115.
8. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13(3):586-592.
9. 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(3):e1000041.
10. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816-836.
11. Caruntu C, Boda D, Dumitrascu G, Constantin C, Neagu M. Proteomics focusing on immune markers in psoriatic arthritis. *Biomark Med*. 2015;9(6):513-528.
12. Smith RL, Hébert HL, Massey J, et al. Association of Toll-like receptor 4 (TLR4) with chronic plaque type psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(3):201-205.
13. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2055-2059.
14. Muto M, Date Y, Ichimiya M, Moriwaki Y, Mori K, Kamikawaji N. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A*0207. *Tissue Antigens*. 1996;48:645-650.
15. Li WQ, Han JL, Chan AT, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1200-1205.
16. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol* 2000;27(5):1241-1246.
17. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(1):128-139.
18. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:35-45.
19. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012;2:e54.
20. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1273-1277.
21. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* 2014;13(9):981-1000.
22. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:521-552.
23. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):41-48.
24. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643-663.
25. Hile G, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. Recent genetic advances in innate immunity of psoriatic arthritis. *Clin Immunol*. 2020;214:108405.
26. Fang W, Zhang Y, Chen Z. Innate lymphoid cells in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):25.
27. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkmans BA, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1551-1555.
28. Choy E. T cells in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:437-441.
29. Benham H, Norris P, Goodall J, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;26:R136.



Doç. Dr.
Cemal Bes

Psoriatik Artritte Klinik

Psoriasis, sık görülen, değişik toplumlarda prevalansı %2 ile %4 arasında değişen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriatik artrit (PsA) ise psoriasis ile ilişkili olan ve seronegatif spondiloartrit grubunda yer alan bir hastalıktır. PsA'nın prevalansı %0.1 ile %0.25 arasında iken, psoriasisli hastalardaki prevalansı %6 ile %42 gibi geniş bir aralıkta görülebilir. PsA her yaşta görülebilir; ancak en sık 30 ile 50 yaşları arasında ortaya çıkar.^{1,2} Erkek ve kadınları eşit sıklıkta etkiler. Deri bulguları ile artrit ortaya çıkış zamanları değerlendirildiğinde; hastaların büyük bir kısmında önce deri bulguları ortaya çıkar ve zaman içinde (5-10 yıl sonra) artrit gelişir. %10-15 hastada deri bulguları ile artrit eş zamanlı ortaya çıkarken, %10-15 kadar olguda önce artrit, ilerleyen zamanda da deri bulguları ortaya çıkar. HIV enfeksiyonu olan hastalarda hem psoriasis hem de PsA görülme sıklığı artmıştır. PsA'da oldukça farklı klinik bulgular (eklem dışı) ve eklem tutulum şekli görülebilir.

Tırnak tutulumu PsA'nın önemli eklem dışı bulgularındandır ve tırnak değişikliklerinin varlığı, artrit ile bilhassa distal interfalangeal eklemlerin tutulumuyla sıkı ilişkilidir. Eklem tutulumu iyi tedavi edilmediğinde fonksiyon kaybı ve sakatlığa yol açar. Hastaların önemli bir kısmında eklem tutulumu mono ya da oligoartiküler artrit şeklinde başlar ve zaman içinde poliaritiküler tutulum gelişir. PsA'da eklem tutulumu, Mool ve Wright'e göre sınıflaması 5 farklı formda yapılmaktadır:¹

1. Distal interfalangeal eklem tutulumunun hakim olduğu artrit
2. Simetrik poliaritiküler artrit (romatoid artrit benzeri)
3. Asimetrik oligoartiküler artrit
4. Spondilitin hakim olduğu artrit
5. Arthritis mutilans

Bu eklem tutulum paternleri tek tek görülebileceği gibi aynı hastada birkaç patern birlikte görülebilir.

Distal interfalangeal eklem (DIP) tutulumu sıklıkla daktilit ve psoriazisin tırnak değişiklikleriyle birlikte bulunur (Resim 1, 2).

Simetrik poliaritiküler artrit tipinde, büyük eklemlerle birlikte el ve ayak parmak eklemleri gibi küçük eklemler de tutulmuştur. Bu tablo klinik olarak romatoid artrit ile ayırt edilemeyebilir. Romatoid artrit ile farklı olarak PsA'da romatoid faktör sıklıkla negatiftir.

Arthritis mutilans, ağır eroziv artrit türü olup, eklemlerde subluksasyon ve deformiteye yol açar (Resim 3). En geniş serilerde görülme sıklığı %5'in altında bildirilmiştir. Parmaklarda teleskop bulgusu görülebilir.



Resim 1. PsA'lı bir hastada sol el 2. parmakta daktilit, DIP artrit ve tırnaklarda tutulum



Resim 2. Sol el 2. parmakta daktilit, 3. parmak tırnakta pitting ve çizgilenmeler



Resim 3. Sağ elde arthritis mutilans

Asimetrik oligoartiküler tip, erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla sakroiliak eklem tutulumuyla beraberdir.

Spondilit tipi, ankilozan spondilitten ayırt edilemeyebilir. Ancak psoriatik spondillite lomber vertebra tutulumu olmaksızın izole servikal vertebra tutulumu görülebilir. Spinal tutulum zamanla daha fazla görülür. Görüntülemelerde asimetrik sakroiliit ve vertebralarda nonmarjinal kaba sindesmofitler, PsA spondilitini ankilozan spondilitten ayırt ettirebilir.

PsA'da görülebilen diğer kas-iskelet sistemi bulguları şunlardır:

- Daktilit (sosis parmak) (Resim 1)
- Entezit
- Sinovit, akne, püstülozis, hiperostoz ve osteit (SAPHO) sendromu
- Psoriatik oniko-pakidermo-periostiti

Daktilit; PsA'lı hastalarda, hastalığın seyri sırasında %30-40 oranında daktilit görülür. Ayak parmaklarında el parmaklarına göre daha sık görülür ve sıklıkla DIP eklem tutulumuyla beraberdir.

Entezit; PsA'nın önemli bulgularından biri olup %20-40 hastada görülür.³ Hastayı doktora götüren temel semptom entezit olabilir. Aşıl enteziti de önemli klinik bulgulardandır.

SAPHO sendromu; nadir görülür ve PsA'nın farklı bir klinik formu olduğu düşünülmektedir. SAPHO'lu hastaların yarısından fazlasında psoriasis vulgaris

veya palmoplantar püstülozis vardır. Göğüs ön duvarındaki tutulum SAPHO'lu hastalarda görülen önemli bir bulgudur.

PsA'da görülebilecek eklem dışı bulgular arasında **üveit, oral ülserler, üretrit ve aort kapağı tutulumu** yer alır.

PsA hastalarında artmış komorbidite söz konusudur. Obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır.

PsA için tanı koydurucu bir test yoktur. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde akut faz reaktanlarında artış görülür. Hastaların büyük bir kısmında romatoid faktör negatif olmasına rağmen, %5-10'unda pozitiflik görülebilir. Az oranda hastada antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve %20'sinde de hiperürisemi görülür.

PsA'da, romatoid artritten farklı olarak periartiküler osteopeni beklenmez. Osteolizis, sıklıkla okka-kalem (pencil in cup) belirtisi, özellikle artritis mutilans formu olan hastalarda sık görülebilecek radyolojik bulgulardandır. Periostit, metakarpal ve metatarsal kemiklerin kenarlarında jukstaartiküler yeni kemik oluşumlarına neden olur. PsA'da simetrik veya asimetrik sakroiliit görülebilir. Asimetrik sakroiliit daha sık görülür. Spinal vertebra tutulumu, asimetrik şekilde ve servikal vertebralarda sık tutulur. Paravertebral kemikleşme ve sindesmofitler görülür. PsA'da görülen sindesmofitlerin özelliği, asimetrik, kaba ve nonmarjinal yerleşimli olmasıdır.^{4,5}

Kaynaklar

1. Gottlieb A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-64.
2. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic Arthritis Current concept on pathogenesis oriented therapeutic options. Arthritis Rheum 2007;56:1051-66.
3. Madland TM, et al. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. J.Rheumatol 2005;32:1918-1922.
4. Mease P. Psoriatic arthritis update. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease 2006;64:25-31.
5. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features and quality of life. Ann Rheum Dis 2005;64(2):18-23.



Dr. Öğr. Üyesi
Servet Yolbaş

Psoriatik Artrit Tedavisi

Giriş

Psoriatik artrit (PsA), periferik eklem, entezis ve omurga tutulumu yapan psoriasis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmektedir. Psoriasis hastalarının ortalama %30'unda PsA gelişmektedir. PsA heterojen klinik tutulumlara yol açması nedeniyle tanı ve tedavisinde zorluklar bulunmaktadır. Cilt bulgularının yanında periferik artrit, entezit, daktilit, spondilit ve üveit yaygın belirtilerdir. PsA asimetrik oligoartrit/monoartrit, simetrik poliartritrit, distal interfalangeal (DİF) eklem artrit, spondilit/sakroilit ve artrit mutilans şeklinde çok farklı eklem tutulum paternlerine yol açabilmektedir. Ayrıca üveit ve gastrointestinal tutulum gibi kas-iskelet dışı tutulumlar da yapabilmektedir. Bunların yanında obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler komorbiditeler sıklıkla eşlik etmektedir. PsA, destrüktif ve engelliliğe yol açan bir artropatidir. Daha önce eklemden inflamasyon

Son yıllarda genetik ve moleküler çalışmalarla etyopatogeneze ve ilişkili ilaç geliştirilmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir.² İnterlökin (IL)-23/IL17 aks sitokinlerinin ve ilişkili intraselüler yolların, psoriasis ve PsA patogeneğinde merkezi rolleri ortaya konmuştur.² Uzun yıllardır tedavi tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleriyle sınırlı kalmıştı. Son yıllarda patogeneze belli yolların ortaya çıkarılmasıyla paralel olarak ilişkisi saptanan sitokinleri ve intraselüler yolları bloke eden

The diagram illustrates the IL-17 signaling pathway and its therapeutic targets. It shows the activation of Th1 and Th17 cells by a Dendritic Cell (DC) via IL-12 and IL-23. The signaling pathways involve P35, P40, P19, JAK, and STAT proteins, leading to the expression of proinflammatory genes. Various drugs are shown inhibiting different components: Aprelimate, PDE4 inhibitors, JAK inhibitors (Tofacitinib, Baricitinib, Ruxolitinib, Filgotinib, Upadacitinib), and IL-17/IL-23 receptor antagonists (Ustekinumab, Brodalumab, etc.).

Eylül 2020 • Sayı 05 **35**

Psoriatik Artritte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

PsA tedavisindeki yeni ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte hedefe yönelik tedaviler ve sıkı kontrol uygulamaları ön plana çıkmıştır. Hasta ve hekim ortak kararıyla belirlenen hedeflere ulaşmak için belli sonuç ölçütleri kullanılmakta ve takiplerde tedaviler bu amaçla düzenlenmektedir. PsA'da inflamasyonun kontrolüyle uzun dönem sonuçlarının daha iyi olacağı gösterilmiştir. PsA tedavisinde hedef hastayı remisyona sokmaktır. Bunu gerçekleştiremiyorsa en azından alternatif olarak minimal/düşük hastalık aktivitesine ulaşmayı amaçlamalıdır. Bunun için düzenli izlem ve uygun tedavi düzenlemeleri gerekir. Remisyon burada inflamatuvar hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar kanıtlarının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Eklemlerde inflamasyon yokluğuna ek olarak, entezit ve daktilit gibi klinik bulguların da olmaması önemlidir.⁹

PsA'da remisyonu ve hastalık aktivitesini izlemede kullanılacak en iyi yöntem hâlâ

tam olarak tanımlanamamıştır. Aktif hastaların 1-3 ay arayla takip edilmeleri önerilmektedir. Tedavinin başlangıcında ve takipler sırasında hastalık aktivitesini yansıtan standart ölçüm parametreleri kullanılmaya çalışılmalıdır. Standart ölçüm parametreleri olarak DAPSA (Disease Activity index for PSoriatic Arthritis, Psoriatik Artrit İçin Hastalık Aktivite İndeksi) ve MDA (Minimal Disease Activity, Minimal Hastalık Aktivitesi) birleşik indeksleri kullanılabilir. DAPSA ön planda eklem aktivitesini değerlendirirken, MDA eklemle birlikte diğer tutulumları da içeren bir genel değerlendirme testidir.¹⁰ Hastalığın heterojen doğası ideal bir indeks geliştirilmesini engel gibi görünmektedir. Bu, PSA'da kullanılan ve bazıları sadece artrite odaklanan, bazıları ise psoriatik hastalığın çeşitli yönlerini kapsayan çeşitli skorlar için geçerlidir. Bu nedenle günümüzde tutulan bölgeyi baz alan (periferik artrit, aksiyel tutulum, entezit, daktilit, deri), kişiye göre ölçekler kullanmak mantıklı gibi gözükmektedir.⁹ Eklem tutulumuyla ilgili geliştirilen, remisyon ve düşük hastalık aktivitesi

Tablo 1. Psoriatik Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (DAPSA; Activity index for PSoriatic Arthritis)¹⁴

Psoriatik Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (DAPSA)
1. Hassas Eklem Sayısı (___/68)
2. Şiş Eklem Sayısı (___/66)
3. Hastanın genel değerlendirmesi (hekim tarafından) (___/10)
4. Hastanın VAS Ağrı Değerlendirmesi (___/10)
5. CRP:
DAPSA Skoru: 1+2+3+4+5
Hastalık Aktivitesi: 0-4 remisyon, 5-14 düşük, 15-28 orta ve > 28 yüksek hastalık aktivitesi

Tablo 2. Minimum Hastalık Aktivitesi (MDA; Minimal Disease Activity)¹³

Minimum Hastalık Aktivitesi (MDA)
1. Ağrı VAS < 15
2. Hasta Global VAS < 20
3. HAQ ≤ 0.5
4. Hassas eklem ≤ 1
5. Şiş eklem ≤ 1
6. PASI ≤ 1
7. Entezis ≤ 1
*Minimum hastalık aktivitesi için bu 7 ölçütten en az 5 tanesi bulunmalıdır (5/7'si bulunmalı)

hakkında daha katı tanımlamaları olan DAPSA indeksi yakın zamanda valide edilmiş ve TICOPA (PsA'da sıkı kontrol) çalışmasında da geçerli bir tedavi hedefi olduğu gösterilmiştir.¹¹ DAPSA ile sıkı

Tablo 3. OMERACT tarafından önerilen psoriatik artrit klinik çalışmalarında sonuç ölçütleri^{1,13}

OMERACT tarafından önerilen psoriatik artrit klinik çalışmalarında sonuç ölçütleri
Artrit • ACR (American College of Rheumatology) yanıt kriterleri • Hastalık Aktivite Skoru (DAS, DAS44, DAS28) • PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)
Radyografik • Modifiye van der Heijde – Sharp
Cilt • PASI (Psoriasis Area and Severity Index) • Hedef lezyon skoru • Psoriasis hekimin global değerlendirmesi (PGA)
Yaşam kalitesi veya fonksiyon • SF-36 (Short-Form 36-Item Health Survey) • Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) • Engellilik Endeksi • PsAQOL (Psoriatic Arthritis Quality of Life) • DLQI (Dermatology Life Quality Index) • FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) - Yorgunluk
Entezit • LEI (Leeds entezit indeksi) • SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium Canada) • MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)
Daktilit • Var veya yok şeklinde tespiti • LDS (Leeds daktilit skoru)
Omurga • ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society) ölçütleri

remisyon tanımı ve düşük hastalık aktivitesi için kriterler yakın zamanda tanımlanmış ve valide edilmiştir¹² (Tablo 1). Hastalığın doğası ve eşlik eden komorbiditeler kimi hastalarda tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Tedavinin artırılmasını engelleyen bu gibi durumlarda sıkı remisyon sağlanamayabilir. Bu durumda, özellikle uzun süredir hastalık tanısı ve komorbid durumların varlığında minimal/ düşük hastalık aktivitesi uygun bir hedef olabilir. PsA'daki MDA, kas-iskelet sistemi ve deri bulguları ve hasta tarafından bildirilen sonuçları içeren yedi kriterden beşi olarak tanımlanmıştır¹³ (Tablo 2). OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) PsA hastalarında yapılacak klinik çalışmalar için belirli bir core set (çekirdek set) ve sonuç ölçütleri önermiştir. PsA hastalarında klinik çalışmalar planlarken bunlara dikkat etmek gerekir (Tablo 3).¹³

Birkaç çalışma, PsA'lı hastaların eklemlerinde ve entezal bölgelerinde inflamasyonu tespit etmede ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemenin etkinliğini ve yapısal hasarın boyutunu belgelemiştir. Bu araçlar protokoller tam yerleşince ve yaygın olarak erişilebilir hale geldikçe, PsA'yı daha erken teşhis etme yeteneğimizi artıracak ve hem klinik çalışmalarda hem de pratik uygulamada inflamasyonun ve eklem hasarının takip ve tedavisinde daha etkin şekilde kullanılacaktır.¹

Psoriatik Artritte Tedavi

Psoriatik artrit tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Semptomatik tedavide non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve glukokortikoidler (GK) kullanılabilirken,

engelliliği önlemek için hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD'lar) kullanılmaktadır. Amerikan ve Avrupa önerilerinde ilaçların gruplandırılmasında farklılıklar vardır (Tablo 4). Sıklıkla ilaç tedavileri ön plana çıkmakla birlikte, optimal tedavinin eğitim, fiziksel ve mesleki terapi, egzersiz, beslenme, psikolojik danışmanlık ve ortopedik cerrahi dahil olmak üzere non-farmakolojik tedavileri de içerdiği unutulmamalıdır. Tedavi hedefimiz başlangıçta inflamasyonu baskılayarak semptomatik rahatlık sağlamak iken, uzun vadede ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyon ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve yaşam beklentisinin artırılmasıdır. Mortaliteyi azaltmak için, kas iskelet bulgularının yanında, kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi komorbid hastalıkların tedavisi de önemlidir.

PsA'nın kliniği heterojendir ve bu tedavinin düzenlenmesinde zorluklara yol açmaktadır. PsA'nın heterojen doğasından dolayı klinik olarak tutulan bölgelere ve şiddetine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedaviyi düzenlerken hastalığın etkilediği bölgeler, hastalık şiddeti, yaş, aile planlaması, komorbidite ve hasta tercihi gibi hasta ile ilgili unsurların yanında, kullanılacak ilacın etkinliği ve potansiyel yan etkileride göz önünde bulundurulmalıdır. Bunların yanında şiddetli seyredeceğini gösteren poliartiküler hastalık, yüksek akut faz reaktan seviyeleri, engellilik ve eroziv eklem hastalığı kanıtı ve başlangıçtaki terapötik ajanlara yanıtızsızlık gibi prediktif faktörler hastalığı daha agresif tedavi etmemiz konusunda uyarıcı olmalıdır (Tablo 5).

Tablo 4. PsA'da kullanılan ilaçların Amerika (ACR) ve Avrupa (EULAR) kılavuzlarında gruplandırılması^{9,15}

ACR	EULAR
1. Non-farmakolojik tedaviler - Fiziksel/mesleki terapi; kilo kaybı; sigara bırakma; egzersiz 2. Semptomatik tedavi - NSAİİ, glukokortikoidler 3. TNF inhibitörleri (TNFi) - Adalimumab, infliksimab, etanersept, golimumab, sertolizumab pegol 4. IL-17A inhibitörleri (IL-17İ) - Secukinumab, ixekizumab 5. IL-12/23 inhibitörleri (IL-12/23İ) - Ustekinumab 6. CTLA4-Ig - Abatacept 7. JAK inhibitörleri - Tofasitinib	A. Sentetik DMARD (sDMARD) Konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD) - MTX (haftada bir kez 15-25 mg), - SSZ (2-3 g/gün), - Leflunomide (20 mg/gün). Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) - JAK inhibitörü (tofasitinib) - PDE-4 inhibitörü (apremilast) B. Biyolojik DMARD (bDMARD) Biyolojik orijinal DMARD (boDMARD) - TNF inhibitörleri (Adalimumab, infliksimab, etanersept, golimumab, sertolizumab.) - IL-17A inhibitörleri (secukinumab ve ixekizumab) - IL-12/23 inhibitörü (ustekinumab) Biosimilar DMARD (bsDMARD)

Optimal tedavi seçiminde tüm aktif hastalık alanları, komorbiditeleri ve hastanın fonksiyonel durumunu dikkate almalıdır. Tedavi periferik artrit, aksiyel tutulum (sakroiliit/spondilit), daktilit, entezit, aktif cilt ve/veya tırnak tutulumu ve ekstraartiküler belirtilerin (üveit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi) varlığına göre belirlenir. Diabetes mellitus (DM) ve ciddi infeksiyonlar gibi eş zamanlı olarak ortaya çıkan durumların varlığı veya yokluğu ve önceki tedavilerin bilgisi, optimal yönetimle ilgili kararları etkiler. Burada tedavi planlanırken en şiddetli etkilenen bölge temel alınmakla birlikte, tedavi seçimi diğer etkilenen alanları da kapsayacak şekilde planlanmalıdır.^{15,16} Burada genellikle en faydalı ilaç seçilmekle beraber, iki seçeneğin de etkinlikleri benzerse daha az zarar verecek ilaç tercih edilmelidir. Burada komorbid hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir. Kısaca tedavi planlanırken etkililik ve güvenlilik arasındaki denge iyi korunmalıdır.¹⁵

Psoriatik Artritte Tutulan Bölgeye Göre Tedavi

Psoriatik artritte tutulan yerin baskınlığına göre tedavi planlanır. Şimdi majör tutulum bölgelerinin tedavisinden tek tek bahsedeceğiz.

1. Periferik artrit tedavisi: PsA'da periferik eklem tutulumunda NSAİİ, lokal ve sistemik glukokortikoidler kullanılabilir. Steroid kesilmesinin psoriasis cilt bulgularını alevlendirebileceğini ve NSAİİ'lerin cilt üzerine olumlu etkisinin olmadığını akılda tutmak gerekir. Sınırlı tutulumu olan hafif vakalarda tek başına NSAİİ tedavisinden fayda görebilmesine karşın, hasta remisyona girmemişse 3 aydan daha fazla beklemeden konvansiyonel sentetik (cs) DMARD tedavisine başlamak gerekir. Bunun yanında periferik artritli hastalarda kötü prognostik işaretler veya eşlik eden cilt tutulumu varsa ilk tercih metotreksat (MTX) olmak üzere

Tablo 5. Şiddetli PsA bulguları ve kötü prognostik faktörler^{9,15}

Şiddetli PsA bulguları (ACR/NPF 2018)	Kötü prognostik bulgular (EULAR 2015)
- Eroziv hastalık - Akut faz yanıtı (ESR, CRP) yüksekliği - Fonksiyon kaybına yol açmış uzun süreli hasar - Yaşam kalitesini önemli derecede bozan yüksek hastalık aktivitesi - Daktilit ve entezit gibi aktif PsA tutulumları >5 bölgede fonksiyon kısıtlaması - Hızlı progresif hastalık *Şiddetli PsA listedeki öğelerin 1 veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlandı.	≥5 aktif eklem tutulumu (hassas, şiş) - Radyografik hasar (inflamasyon varlığında yapısal hasar) - Yüksek ESR/CRP (normalin üst sınırının üzerindeki herhangi bir değer) - Klinik olarak ilişkili eklem dışı belirtiler (özellikle daktilit)

bir csDMARD başlanması önerilir. Eğer hastada MTX kullanılamıyorsa yerine leflunomid (LEF), sulfasalazin (SSZ) veya siklosporin A (CSA) (cilt tutulumunda) kullanılabilir. Az sayıda eklemde artrit varlığında intraartiküler lokal glukokortikoidler kullanılabilir. Sistemik glukokortikoidler etkili en düşük dozda (tercihen <7,5 mg/gün) dikkatli kullanılmalı ve mümkün olan en kısa sürede kesilmeye çalışılmalıdır. Periferik artritte csDMARD tedavisine yanıt alınamamışsa biyolojik ilaçlar kullanılabilir. Fakat kötü prognostik işaretler varsa TNF inhibitörleri (TNFi) daha erken başlanabilir. Birebir karşılaştırmalı az sayıda çalışma olmasına karşın, uzman görüşüne dayanarak klinik deneyimden dolayı ilk tercih olarak anti-TNF verilir. Anti-TNF verilemiyorsa IL17 inhibitörleri (IL17i) veya IL 12/23 inhibitörleri (IL12/23i) verilebilir. Konvansiyonel tedaviye yanıtız vakalarda biyolojik ilaçların yanında hedefe yönelik sentetik (ts) DMARD'lar (tofasitinib, apremilast) tercih edilebilir. Bir biyolojik ajan etkisiz olmuş veya yan etki dolayısıyla kullanılamamışsa başka bir biyolojiğe geçiş yapılabilir. Periferik artritli ve biyolojik DMARD'ların (bDMARD) uygun olmadığı ve en az bir csDMARD'a yetersiz yanıt veren hafif aktif olan hastalarda, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü (apremilast) gibi hedefe yönelik bir sentetik DMARD düşünülebilir.^{9,10,15,16}

2. Daktilit tedavisi: Daktilit tedavisinde ilk basamakta NSAİİ'ler ve lokal steroid enjeksiyonları kullanılabilir. csDMARD'lar, için sınırlı çalışmalara dayanarak, daktilitin ilk basamak tedavisinde önerilmektedir. Daktilit tedavisi artrit tedavisine benzer şekilde yapılmaktadır. csDMARD'lara yanıtız hastalarda biyolojik DMARD'lar

(tercihen anti-TNF) kullanılabilir. Etanerseptin daktilit üzerine etkisi monoklonal antikor yapısındaki anti-TNF'lere göre daha azdır. Anti-TNF ilaçlara yetersiz yanıt durumunda başka bir anti-TNF veya anti-TNF dışı biyolojik tedavilerden (secukinumab, ustekinumab) ve tofasitinib tercih edilebilir. Seçilmiş olgularda apremilast kullanılabilir.^{9,10,16}

3. Entezit tedavisi: NSAİİ'ler, RKÇ olmamasına karşın, uzman görüşüne dayanarak, entezit tedavisi için ilk basamak tedavidir. Formal etkililik çalışmaları yayınlanmamış olsa da fizyoterapi sıklıkla uygulanmaktadır. Lokal steroid tedavileri ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle bireysel olarak düşünülmelidir. Ağırılık taşıyan tendonlara (Aşil gibi) glukokortikoid enjeksiyonu rüptür riski taşıması nedeniyle çok dikkatli biçimde uygulanmalıdır. Konvansiyonel tedaviye yanıtızlık durumunda biyolojik ilaçlar (TNFi, IL17i, IL12/23i), tofasitinib ve apremilast tedavileri düşünülebilir. NSAİİ tedaviye dirençli ise anti-TNF ilk tercih olarak düşünülmelidir.^{10,15,16} Daha önceki çalışmalarda csDMARD'ların etkili olmadığı gözlemlenmiş olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda MTX'in entezitte etkili olabileceği tespit edilmiş. Önceki çalışmalarda etkisizlik MTX'in düşük dozda (<15 mg/hf) kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir. MTX'in 15-25 mg/hf gibi daha yüksek dozlarda kullanıldığı yeni çalışmalarda entezit üzerine etkili olduğu ortaya konmuştur.^{17,18,19}

4. Aksiyel tutulum tedavisi: Aksiyel PsA tedavisiyle ilgili direkt formal çalışmalar eksiktir ve tedavi önerileri ankilozan spondilit ve aksiyel spondiloartrit çalışmalarından alınmaktadır.

Aksiyel PsA için ilk seçenek olarak NSAİİ'ler kullanılmaktadır. NSAİİ'lere dirençli ise sırasıyla TNFi ve IL17i kullanılabilir.^{10,15,20} Mevcut uygulamaya göre ilk tercih bir anti-TNF tedavidir. Bir biyolojik DMARD'a yanıtı olmayan hastalarda, anti-TNF'ler arasında geçiş de dahil olmak üzere başka bir biyolojik DMARD'a geçiş düşünülmelidir. Seçilmiş vakalarda (gebelik, diğer tedaviler kontrendike) sakroiliak eklemde steroid enjeksiyonu düşünülebilir. Aksiyel SpA'daki IL12/23i'lerin etkili olmadığını gösteren çalışmalardan dolayı aksiyel PsA'da kullanımı önerilmemektedir.¹⁵ IL12/23i küçük bir AS çalışmasına dayanarak şartlı olarak önerilmiş olmasına karşın (21), sonra yapılmış olan çalışmalarda r-axSpA ve nr-axSpA etkisiz bulunmuştur.^{10,15,16,22}

Secukinumab, MAXIMISE çalışmasında aksiyel belirtileri olan ve NSAİİ'lere yetersiz yanıt veren PsA hastalarında 52. haftaya kadar değerlendirilen tüm ASAS yanıtlarında iyileşmenin yanı sıra omurga ve sakroiliak eklemlerdeki inflamatuvar MRG lezyonlarında anlamlı azalma sağladı. MAXIMISE çalışmasından elde edilen bulgular, axPsA'ya ilişkin klinik bilgileri artırmaya yönelik ASAS/GRAPPA çabalarını destekleyecek değerli veriler sunacaktır.²³

5. Cilt tutulumunun tedavisi: Deri tutulumu için topikal tedaviler (keratolitikler, steroidler, D vitamini analoglar, yumuşatıcılar, kalsinörin inhibitörleri), fototerapi, csDMARD'ler (MTX, CSA, asitretin, fumarik asit esterleri), PDE4İ ve biyolojik ajanlar (TNFi, IL17i, IL12/23i) hastanın klinik durumuna göre verilebilmektedir. Hastanın kliniğine göre ilaç kombinasyonları verilebilir ve ilaçlar arasında geçiş yapılabilir.¹⁶

6. Tırnak tutulumunun tedavisi: Biyolojik ajanların (TNFi, IL17i, IL 12/23i) ve PDE4i ilaçların tedavide etkililiği gösterilmiştir. Hafif vakalarda veya bu tedavilere kontrendikasyonları olan hastalar için topikal ajanlar, glukokortikoid enjeksiyonları veya biyolojik olmayan DMARD'lar (CSA, LEF, MTX, asitretin) düşünülebilir.¹⁶

7. Komorbid hastalıkların tedavisi:

PsA'lı hastaları yönetirken, eklem dışı belirtiler, metabolik sendrom, DM, KVH, depresyon ve diğer komorbiditeler dikkate alınmalıdır.⁹ Eşlik eden komorbiditelerin tedavisinin yapılması önemlidir. Diğer taraftan belli komorbiditelerin varlığı tedavi seçeneklerinin değiştirilmesini gerektirmektedir. Bu konuya GRAPPA önerilerinde bir tabloda özetlenmiştir (Tablo 7). Diğer taraftan Amerikan kılavuzunda geniş olarak ele alınmıştır.^{15,16}

Psoriatik Artrit Tedavi Kılavuzları

Psoriatik artrit tedavisi için ulusal ve uluslararası çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır. GRAPPA tedavi kılavuzları 2015 yılında yayınlanmış olup, sonraki süreçte birçok yeni ilaç klinik kullanıma girmiştir. Bu nedenle bu kılavuzları değerlendirirken bu açıdan dikkatli olmak gerekir. Bunun yanında 2018 yılında yayınlanmış Amerika kılavuzu yeni ilaçların da dahil edildiği birçok koşullu öneriyle karmaşık bir yapıya sahiptir. Bunların yanında 2018 yılında Türk Romatoloji Derneği PsA tedavisi için öneriler yayınlamıştır. En son EULAR 2019 PsA tedavi önerileri güncellenmiş ve 2020'de yayınlanmıştır. Şimdi bu tedavi önerilerinden bahsedeceğiz.

I. EULAR 2019 PsA tedavi önerileri:⁹

EULAR önerileri, sistematik literatür incelemeleri ve uzman görüşlerine dayanır ve daha çok hastalığın kas-iskelet bulgularına yöneliktir.²³ Karar vericiler 15 Avrupa ülkesinden gelen toplam 28 kişiden oluşturulmuştur: 21 romatolog, 2 PsA'lı hasta, 1 sağlık uzmanı, 1 dermatolog ve 3 romatoloji fellowu. PsA'lı hastaların tedavisini romatologların planlamasını önermektedir. Bu öneriler, esas olarak kas-iskelet sistemi bulgularına odaklanan topikal olmayan farmakolojik tedavilere yöneliktir. Poliartiküler, mono/oligoartiküler, aksiyel hastalık, daktilit ve entezit için spesifik tedavi önerilerinde bulunulmuştur. Bu önerilerde poliartrit daha kötü prognostik doğasının daha önce olduğundan daha güçlü vurgulanmasını sağlamak için poliartiküler ile oligo/monoartiküler eklem tutulumu ayrılmıştır. Özellikle poliartiküler formda erken csDMARD (genellikle MTX) başlanmasını (< 2hf) önermektedir. Bu öneri oligoartiküler hastalığı olan hastalara (poliartiküler hastalara benzer şekilde) zayıf prognostik faktörlerin (yapısal hasar, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı/C reaktif protein, daktilit veya tırnak tutulumu gibi) varlığında hızla csDMARD başlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Periferik artritte 2015 EULAR önerilerinde, diğer bDMARD'lara kıyasla bir TNFi başlatmanın 'olağan uygulama' olduğunu belirtmesine rağmen, mevcut güncellemede artık TNFi, IL-12/23 inhibitörü (IL-12/23i) ve IL-17 inhibitörü arasında ayırım yapılmamaktadır. İlişkili cilt tutulumunda IL17i ve IL12/23i ön planda önerilmekte iken, İBH ve üveitte IL17i kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalar monoklonal yapıda

TNFi ve IL-12/23 inhibitörleri ve üveit varlığında monoklonal yapıda TNFi kullanımı vurgulanmaktadır. IL12/23i'nin aksiyel hastalıkta etkili olmayabileceği vurgulanmaktadır. Daktilit periferik artrite benzer şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir ve poliartiküler hastalıkla ilişkili ise poliartrit gibi tedavi edilmesi önerilmektedir. PsA'da MTX, optimum doz olarak ve folat takviyesi ile haftada 25 mg'a ulaşmaya çalışılarak reçete edilmesi önerilmektedir. Ön planda cilt ve tırnak tutulum tedavisinden bahsedilmemiştir. EULAR tedavi kararı verirken, yeni hedefe yönelik tedavilerin ve biyobenzerlerin ortaya çıkmasını da göz önüne alarak, maliyet değerlendirilmesini de önermektedir. Sıkı takip (4-12 haftada bir) ve hedefe yönelik tedavi (T2T) önerilmektedir. Tedavi hedefi olarak remisyonu veya alternatif olarak minimal/düşük hastalık aktivitesine ulaşmayı önermektedir. Tedavi hedefinin hastayla ortak karar verilerek belirlenmesini önermektedir. PsA'da inflamasyon eklem tutulumunun uzun dönem sonuçlarıyla ilişkili olduğu için, bu öneri PsA'lı hastalarda hedefin remisyon olduğunu veya remisyonun sağlanamaması durumunda hedefin düşük veya minimal bir hastalık aktivite durumu olduğunu belirtir. Remisyon burada inflamatuvar hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar kanıtlarının olmaması olarak tanımlanmaktadır. 3 ay içinde PsA aktivitesinde >% 50 düzelme olmaması ve 6 ay içinde tedavi hedefine ulaşamaması durumunda tedavi tekrar düzenlenir ve bir üst basamağa geçilir.⁹ EULAR tedavi önerisi için 6 kapsayıcı ilke ve 12 tedavi önerisi Tablo şeklinde verilmiş (Tablo 6) ve tedavi akış seması yayınlanmıştır (Şekil 2).

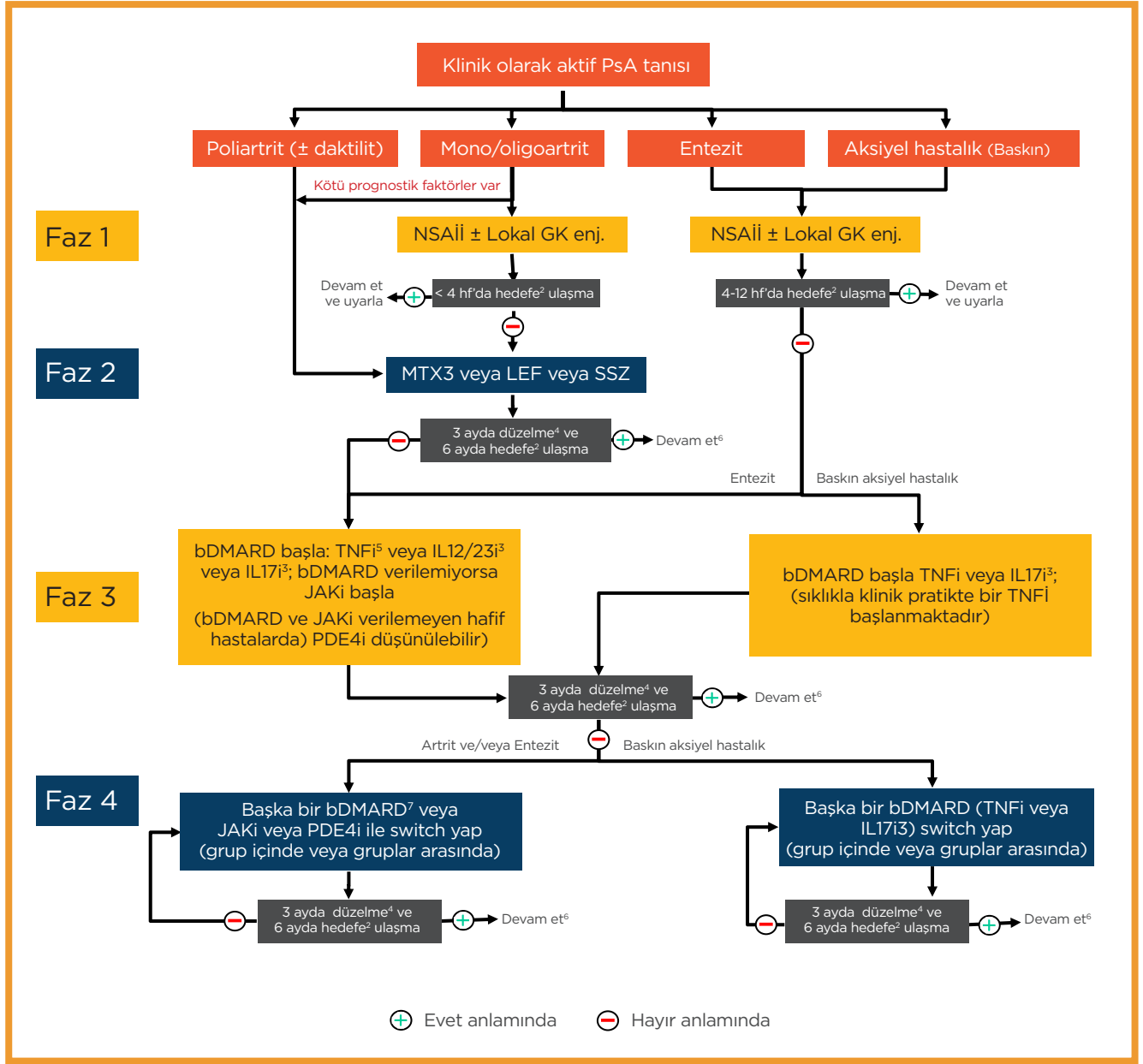
Tablo 6. Psoriatik artritin farmakolojik tedavisi için EULAR-2019 önerileri⁹

Psoriatik artritin farmakolojik tedavisi için EULAR-2019 önerileri						
KAPSAYICI İLKELER				AD		
A	Psoriatik artrit, multidisipliner tedavi gerektirebilecek heterojen ve potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır.			9,9		
B	Psoriatik artrit hastalarının tedavisi en iyi bakımı hedeflemeli ve etkililik, güvenlik ve maliyet göz önünde bulundurularak hasta ve romatolog arasında paylaşılan bir karara dayanmalıdır.			9,8		
C	Romatologlar öncelikle psoriatik artritli hastaların kas-iskelet sistemi belirtilerine dikkat etmesi gereken uzmanlardır; klinik olarak önemli cilt tutulumu varlığında, bir romatolog ve bir dermatolog teşhis ve yönetimde iş birliği yapmalıdır.			9,8		
D	Psoriatik artritli hastaları tedavi etmenin birincil amacı, semptomların kontrolü, yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonun normalleştirilmesi ve sosyal katılım yoluyla sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır; inflamasyonun kaldırılması bu hedeflere ulaşmak için önemli bir bileşendir.			9,9		
E	Psoriatik artritli hastaların tedavisinde her kas-iskelet sistemi belirtisi ve buna göre alınan tedavi kararları dikkate alınmalıdır.			9,9		
F	Psoriatik artritli hastaları yönetirken, kas-iskelet dışı belirtiler (cilt, göz ve gastrointestinal sistem) dikkate alınmalıdır; metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık veya depresyon gibi komorbiditeler de düşünülmelidir.			9,8		
ÖNERİLER				KD	TD	AD
1	Tedavi, düzenli hastalık aktivite değerlendirmesi ve tedavinin uygun şekilde ayarlanması yoluyla remisyon hedefine veya alternatif olarak düşük hastalık aktivitesine ulaşmayı amaçlamalıdır.			1b	A	9,4
2	Kas-iskelet sistemi bulgularını ve semptomlarını hafifletmek için non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir.			1b	A	9,6
3	Lokal glukokortikoid enjeksiyonları psoriatik artritte yardımcı tedavi olarak düşünülmelidir;* sistemik glukokortikoidler en düşük etkili dozda dikkatli bir şekilde kullanılabilir.†			3b* 4†	C	9,5
4	Poliartritli hastalarda, csDMARD* hızla başlatılmalıdır,* ilgili deri tutulumu olanlarda metotreksat tercih edilir.*			1b* 5†	B	9,5
5	Monoartrit veya oligoartritli hastalarda, özellikle yapısal hasar, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı/C reaktif protein, daktilit veya tırnak tutulumu gibi kötü prognostik faktörleri olan hastalarda, bir csDMARD düşünülmelidir.			4	C	9,3
6	Periferik artritli ve en az bir csDMARD'a yetersiz yanıt veren hastalarda, bDMARD ile tedaviye başlanmalıdır; ilgili deri tutulumu olduğunda, bir IL-17 inhibitörü veya IL-12/23 inhibitörü tercih edilebilir.			1b	B	9,4
7	Periferik artriti olan ve en az bir csDMARD ve en az bir bDMARD'a yetersiz yanıt veren veya bDMARD uygun olmadığında, bir JAK inhibitörü düşünülebilir.			1b 5*	B	9,2
8	Hafif hastalığı* ve ne bDMARD'ın ne de JAK inhibitörünün uygun olmadığı* en az bir csDMARD'a† yetersiz yanıt veren hastalarda, bir PDE4 inhibitörü düşünülebilir.			1b†	B	8,5
9	Kesin entezitli (inflamasyon olmalı, sadece hassasiyet yeterli değil) ve NSAİ'lere veya lokal glukokortikoid enjeksiyonlarına yetersiz yanıt veren hastalarda bDMARD ile tedavi düşünülmelidir.			1b	B	9,3
10	NSAİ'lere aktif ve yetersiz yanıt veren ağırlıklı olarak aksiyel hastalığı olan hastalarda, mevcut uygulamaya göre bir TNF inhibitörü olan bDMARD ile tedavi düşünülmelidir; ilgili cilt tutulumu olduğunda, IL-17 inhibitörü tercih edilebilir.			1b	B	9,7
11	bDMARD'a yeterince yanıt vermeyen veya hoşgörüsüz olan hastalarda, başka bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş, bir sınıf † içindeki bir anahtar dahil* olarak düşünülmelidir.			1b* 4†	C	9,5
12	Sürekli remisyonunda olan hastalarda, DMARD'ların temkinli azaltılması düşünülebilir.			4	C	9,5

Anlaşma düzeyi 0-10 olarak hesaplanmıştır.

csDMARD'lar arasında metotreksat, sülfasalazin veya leflunomid; bDMARD'lar burada TNF inhibitörlerini (hem orijinal hem de biyobenzerler) ve IL-17 ve IL-12/23 yollarını hedefleyen ilaçları içerir.

bDMARD'lar, biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; csDMARD'lar, geleneksel sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; DMARD'lar, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; EULAR, Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (European League Against Rheumatism); IL, interlökin; JAK, Janus kinaz; NSAİİ'ler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar; PDE4, fosfodiesteraz-4; TNF, tümör nekroz faktörü; AD, anlaşma düzeyi (ortalama); KD, kanıt düzeyi; TD, tavsiye derecesi.



Şekil 2. Psoriatik Artrit için EULAR 2019 Tedavi Algoritması⁹

1 Aksiyel hastalık için glukortikoid yok

2 T2T ile uyumlu olarak hedef remisyon veya düşük hastalık aktivitesidir (özellikle uzun süreli hastalık varlığında)

3 Özellikle cilt tutulumunda tercih edilir, fakat İBH veya üveit eşlik ediyorsa TNFi tercih edilir

4 Düzeltme hastalık aktivitesinde en az %50 düzeltme anlamında kullanılır

5 Metotreksata ek olarak

6 Uzun süreli remisyon durumunda dikkatli bir şekilde tedavi azaltılması düşünülebilir

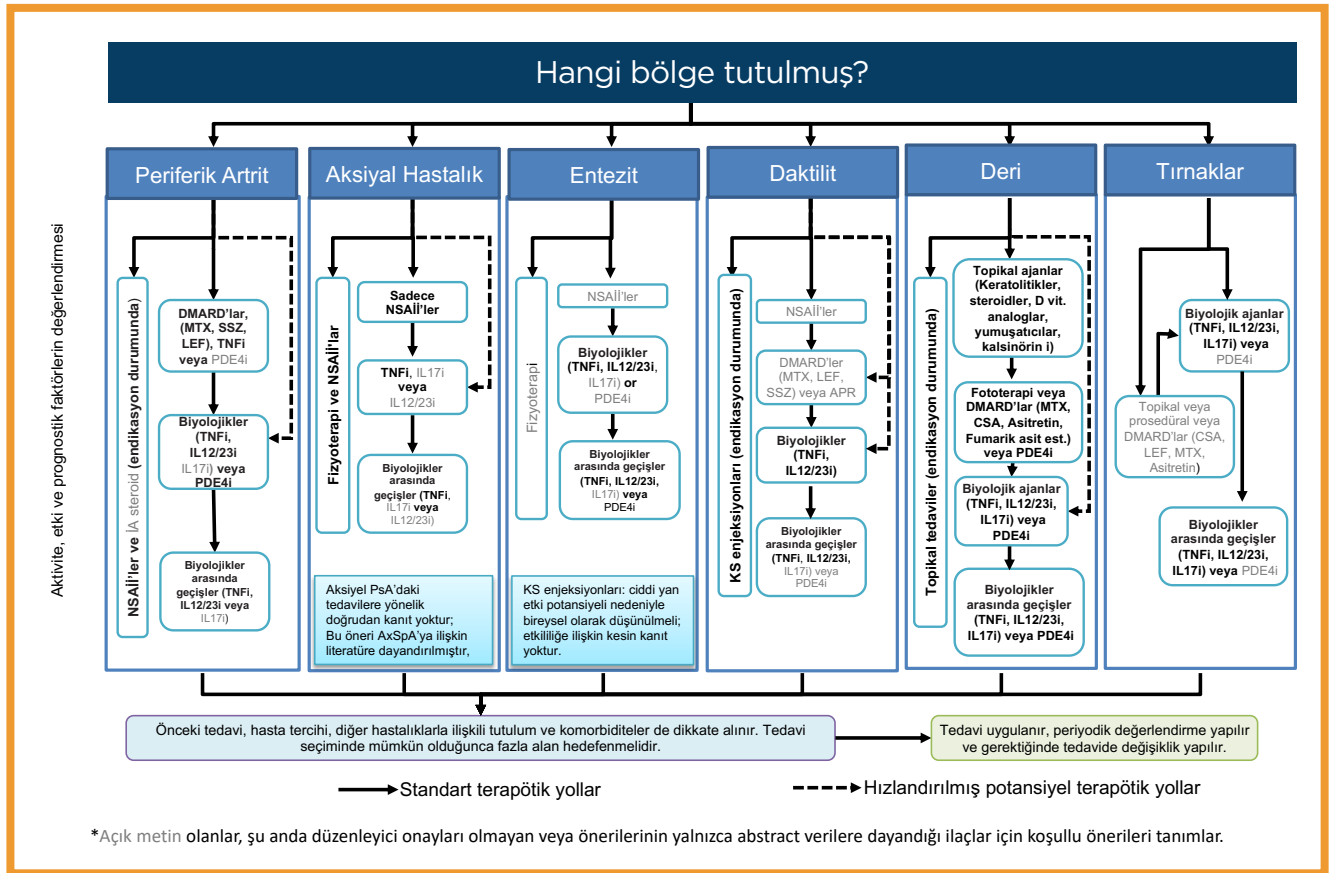
7 Abatasept dahil

bDMARD'lar, biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; IL-12/23i, interlökin-12/23 inhibitörü; IL-17i, interlökin-17 inhibitörü; JAKi, Janus kinaz inhibitörü; NSAİİ'ler, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar; PDE4i, fosfodiesteraz-4 inhibitörü; PsA, psoriatik artrit; TNFi, tümör nekroz faktörü inhibitörü; MTX, metotreksat; LEF, leflunomid; SSZ, sulfasalazin.

II. GRAPPA 2015 PsA için tedavi önerileri:¹⁶

Bu önerilerde görev alan üyeler 176 araştırmacı ve 6 hastadan oluşmaktadır. PsA'nın klinik alanlarına odaklanan gruplar oluşturularak periferik artrit, aksiyel hastalık, entezit, daktilit, cilt hastalığı ve tırnak hastalığıyla birlikte komorbiditelere yönelik tedavi önerilerinde bulunulmuştur. Tedavi önerileri kuvvetli veya şartlı olarak ayrılmış. Bu önerilerde kas-iskelet sistemi tutulumunun yanında hastalığın cilt ve tırnak tutulumu için detaylı önerilerde bulunulmuştur (Şekil 3). Tedavi seçimi bir hastada hastalığının en şiddetli bileşenine göre planlanmakla birlikte, var olan diğer bileşenlerin de göz önünde bulundurulması önerilmiştir. Bu öneriler oluşturulduğunda bazı etkili ilaçların PsA ile ilişkili çalışmaları abstract düzeyinde yayınlanmış olduğundan zayıf kalmıştır. Bu ilaçlardan IL17i, IL12/23i

ve PDE4i ile ilgili makalalar önerilerden sonra yayınlanmıştır. Ek olarak bu öneriler yayınlandıktan sonra intrasölüler moleküllerden JAK inhibitörlerinin PsA'da etkin olduğuna yönelik makaleler yayınlanmıştır. Bu önerilerin amacının, ekonomik veya politik faktörlerden bağımsız olarak PsA hastalarına en uygun bakımı sağlamak olduğu belirtilmiştir. İlgili komorbiditelerin (obezite, metabolik sendrom, gut, DM, KVH, karaciğer hastalığı, depresyon ve anksiyete dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) kapsamlı bir değerlendirmesi yapılması ve belgelenmesi önerilmiştir. PsA'da komorbiditelerin tedavisi için öneriler ve komorbidite durumlarında tercih edilecek ilaçlar için geniş önerilerde bulunulmuştur (Tablo 7).¹⁶ 6 ana tutulum bölgesiyle ilgili ayrı ayrı geniş önerilerde bulunulmuş ve bununla ilgili bir akış şeması oluşturulmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. GRAPPA 2015 Aktif Psoriatik Artrit için tedavi şeması¹⁶

Tablo 7. Psoriatik artrit ve eşlik eden komorbiditesi olan hastalarda tedavi seçenekleri ve dikkat edilecek noktalar (GRAPPA 2015).¹⁶

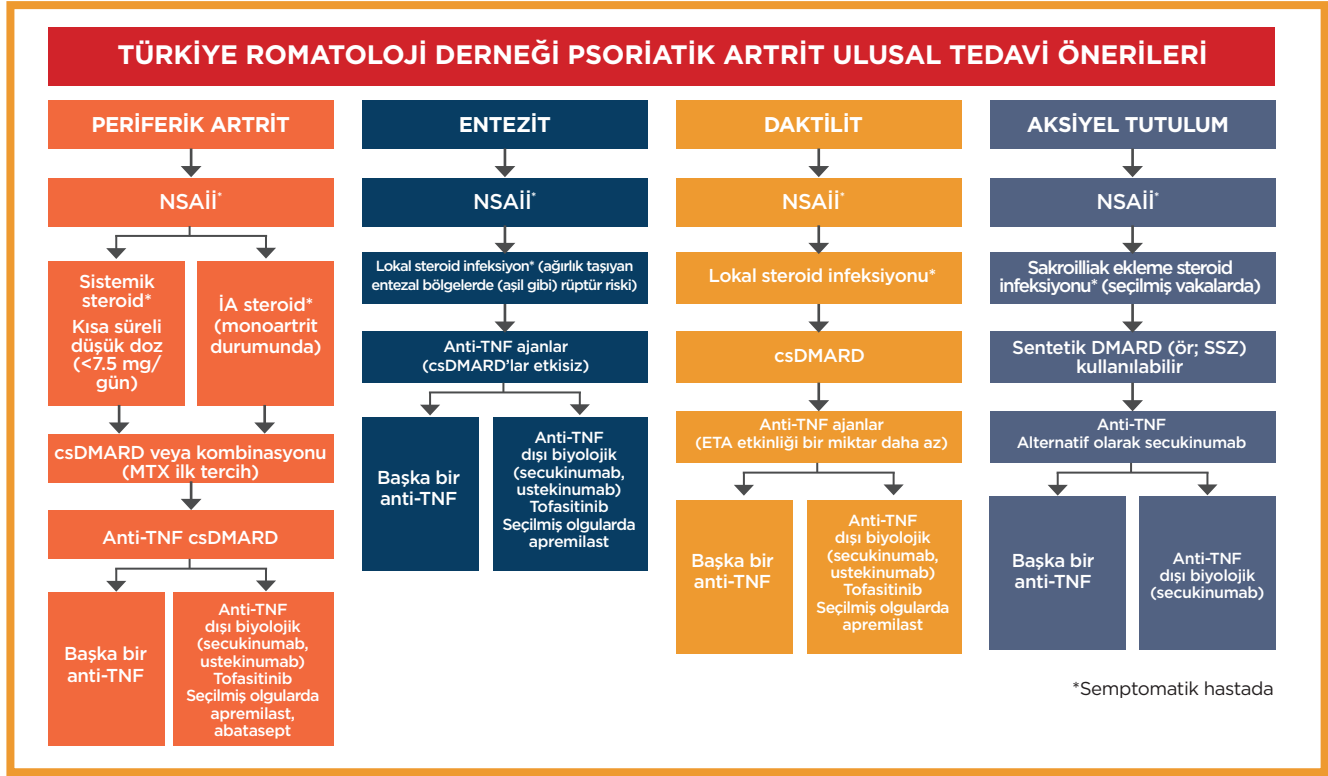
	NSAİ	Glukokortikoid	Sulfasalazin	Methotreksat	Leflunamid	Siklosporin	Etanersept	Adalimumab	İnfiksimab	Sertolizumab	Golimumab	Ustekinumab	Apremilast
Kardiyovasküler hastalık	C	?											
Konjestif kalp yetmezliği	C	C					C	C	C	C	C		
Obezite				C									
Metabolik sendrom		C		C									
Diabetes mellitus		C		C									
Ülseratif kolit	?		A			OL		A	A		A		
Crohn hastalığı	?		A	OL				A	A	A			
Üveit		P+					?	P	P				
Osteoporoz		C											
Malignite							C	C	C	C	C	?	
Yağlı karaciğer hastalığı	C		C	C	C								
Kronik böbrek hastalığı	C			C	?	SM							
Depresyon													?
Kronik hepatit B ‡	C			C	C		SM	SM	SM	SM	SM	?	
Kronik hepatit C ‡	C			C	C		?/P	?	?	?	?	?	
HIV							SM	SM	SM	SM	SM	?	

III. Türkiye Romatoloji Derneğinin 2018 PsA Ulusal Tedavi Önerileri:¹⁰

Bu öneriler PsA kas-iskelet tutulumu için yapılmıştır. Periferik artrit, entezit, daktilit ve aksiyel tutulum için tedavi önerilerine yoğunlaşmıştır. PsA hastalarında tutulan yerin baskınlığına göre tedavinin düzenlenmesi önerilmektedir. Hastalık aktivitesi için standart ölçüm parametreleri olarak DAPSA ve MDA birleşik puanlamaları önerilmektedir. PsA hastalarında tedavi hedefi olarak remisyon veya düşük hastalık aktivitesi önerilmektedir.¹⁰ Bu 4 ana tutulum için detaylı önerilerde bulunulmuş ve tedavi akış şemaları oluşturulmuştur (Şekil 4).

IV. ACR/NPF (Amerikan Romatoloji Derneği/Ulusal Psoriasis Vakfı) 2018 PsA Tedavi Kılavuzu (15)

ACR/NPF kılavuzu, aktif psoriatik artrit hem farmakolojik hem de non-farmakolojik tedavisi için uzman görüşüyle birlikte sistematik literatür incelemesine dayanan kanıta dayalı önerilere sahiptir. Değerlendirme için GRADE metodolojisi kullanılmıştır. Tavsiyelerin %6'sının güçlü ve %96'sının şartlı olduğunu belirtmek gerekir. Bu, her vakayı ayrı incelemek, ihtiyaçlarını değerlendirmek ve optimal tedaviyi seçmek için hastalarla birlikte karar vermenin önemini vurgulamaktadır. Bu rehber yeni tanı konmuş PsA hastalarında erken ve agresif tedavi için öneriler sunmaktadır.



Şekil 4. Türkiye Romatoloji Derneğinin psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri ve akış şemaları (2018)¹⁰

Bu amaçla ilk seçenek olarak TNFi'ler baskın olarak önerilmektedir. Belli koşullarda tedavi seçenekleri değişebilmektedir.^{15,23} Bu tedavi önerilerinin anlaşılması için kılavuzun önerdiği ilaç sınıflandırmasını bilmek gerekir (Tablo 4). Önerilerde hastanın tedavi naif olması veya daha önce kullanmış olduğu ilaçlara göre aktif PsA hastalarına koşullu önerilerde bulunulmuştur (Şekil 5). Bunların yanında etkin tutulan alana ve eşlik eden komorbiditelere göre tedavi önerileri yapılmıştır. Ek olarak non-farmakolojik tedavilerden ve aşı önerilerinden bahsedilmiştir. Şimdi sırasıyla bunlardan bahsedeceğiz.

a. Amerikan PsA tedavi kılavuzuna (ACR/NPF 2018) göre daha önce tedavi almamış aktif PsA'lı hastalarda, ilk seçenek olarak TNF inhibitörleri önerilmektedir (Şekil 5). Daha sonra

sırasıyla oral küçük moleküller (OSM), IL-17i ve IL-12/23i tedaviler önerilmektedir. Belli koşullarda şartlı olarak bu ilaçların arzu edilen etkileri ve yan etkilerinin baskın oluşuna göre tedavi öncelikleri değişebilir. OSM'ler, ciddi PsA'sı olmayan ve şiddetli psoriasis olmayan hastalarda, parenteral tedavi yerine oral bir ilacı tercih edenlerde veya TNFi tedavisine kontrendikasyonları olan hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, önceki ciddi infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyonlar veya demiyelinizan hastalık dahil olmak üzere) TNFi yerine kullanılabilir. Şiddetli psoriasis veya TNFi'lere kontrendikasyonları olan hastalarda TNFi'ler yerine bir IL-7i veya IL-12/23i biyolojik kullanılabilir. Şiddetli psoriasis veya şiddetli PsA olan hastalarda OSM'ler yerine IL-17i veya IL-12/23i'leri kullanılabilir. Şiddetli PsA veya şiddetli psoriasis

kanıtı olmayan hastalarda ve karaciğer toksisitesi riski taşıyan hastalarda olası kontrendikasyonlar ve yan etki profili göz önüne alındığında MTX yerine NSAİİ'ler kullanılabilir. IL-12/23i biyolojikleri, eşlik eden İBH'si olan veya daha az sıklıkta ilaç uygulaması isteyen hastalarda IL-17i biyolojik yerine kullanılabilir. Bu durumlarda hasta ile ortak karar verilerek tedavi tercihi yapılır.¹⁵

b- Oral küçük moleküller (OSM) ile tedaviye rağmen aktif PsA'lı hastaların tedavisinde TNFi'ler ilk tercih olarak önerilmekte, daha sonra sırasıyla diğer diğer OSM'ler, IL17i, IL12/23i, abatasept veya tofasitinib düşünülebilmektedir (Şekil 5). Burada eğer ilk OSM olarak apremilast dışında birisini kullanılmışsa, mevcut OSM'ye apremilast eklenebilir. Genellikle biyolojik monoterapileri, biyolojik + metotreksat kombinasyonuna tercih edilmektedir. Hastanın şiddetli psoriasis varsa, mevcut MTX tedavisine kısmi bir yanıtı varsa veya eşlik eden üveiti (üveit MTX tedavisine yanıt verebileceğinden) varsa veya monoklonal antikor ile tedavi alan hastalarda biyolojik monoterapi yerine MTX ile kombinasyon halinde biyolojik bir ajan kullanılabilir. Burada daha önce sayılmış olan opsiyonel tercihler şunları da eklemek lazım. Ağır psoriasis varsa IL 17i veya IL12/23i; TNFi için kontrendikasyonlar varsa diğer OSM'ler, IL 17i, IL12/23i, abatasept veya tofasitinib; oral ilaç tercih ediliyorsa OSM veya tofasitinib; daha az sıklıkla ilaç almak istiyorsa IL12/23i; aktif İBH varsa IL12/23i; tekrarlayan ağır infeksiyonlar varsa abatasept; tekrarlayan kandida infeksiyonları varsa tofasitinib tercih edilebilir.¹⁵

c- Bir TNFi biyolojik ajan (±MTX) ile tedaviye rağmen aktif PsA mevcut ise başka bir TNFi, IL 17i, IL12/23i, abatasept veya tofasitinib tedavisine geçilebilir veya mevcut TNFi'ye MTX eklenebilir (Şekil 5). Şiddetli psoriasis olan hasta mevcut MTX tedavisine kısmi yanıt veriyorsa ve aynı zamanda eşlik eden üveiti varsa (üveit MTX tedavisine cevap verebileceğinden), mevcut TNFi olarak da infliksimab veya adalimumab kullanıyorsa (immünojenisitenin önlenmesi için) biyolojik monoterapi yerine biyolojik ve MTX kombinasyon tedavisi kullanılabilir.¹⁵

d- IL-17i biyolojik monoterapisi ile tedaviye rağmen aktif psoriatic artritli hastaların tedavisi için TNFi veya IL-12/23i eklenebilir veya mevcut tedaviye MTX eklenebilir (Şekil 5). IL-12/23i biyolojik monoterapisi ile tedaviye rağmen aktif psoriatic artritli hastaların tedavisi için TNFi veya IL-17i eklenebilir veya mevcut tedaviye MTX eklenebilir.¹⁵

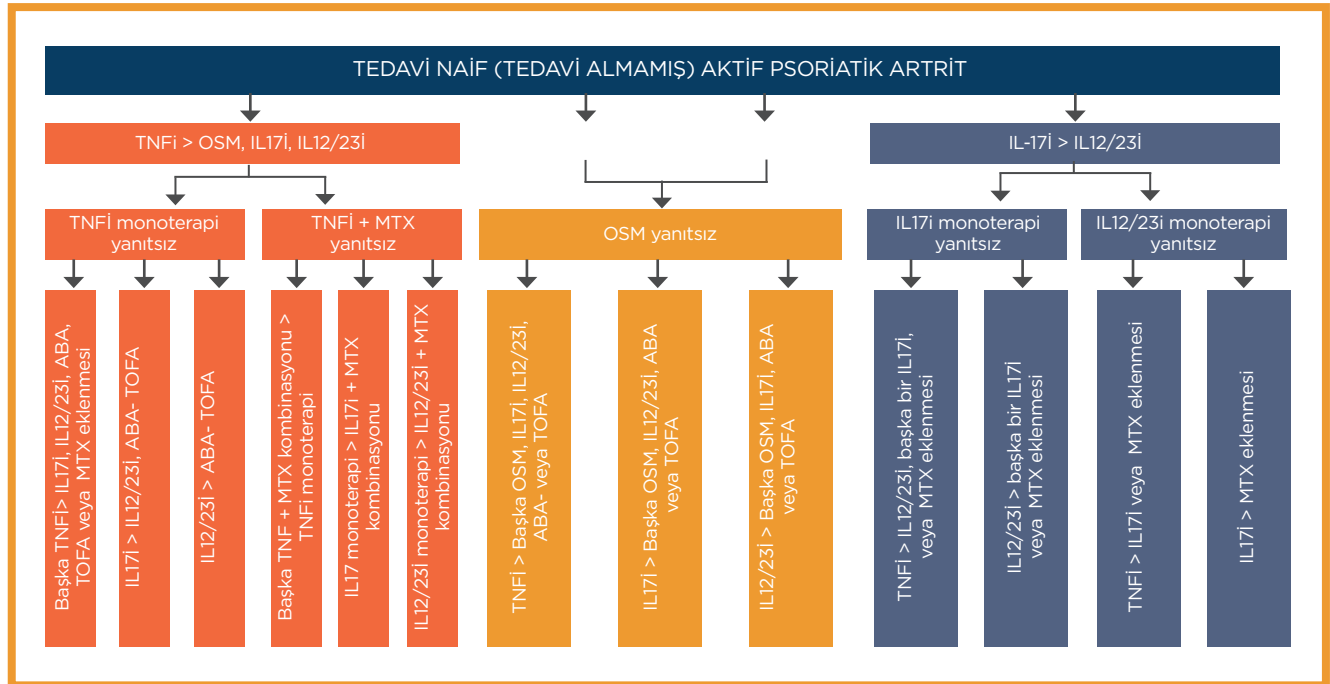
PsA aksiyel tutulum/spondilit tedavisi için aksiyel spondiloartritli hastalar için önerilerine (ACR/SPARTAN/ SAA 2015) göre tedavi planlanması önerilmektedir. Aksiyel PsA için ilk tercih olarak NSAİİ'ler kullanılmaktadır. NSAİİ'lere dirençliyse sırasıyla TNFi ve IL17i kullanılabilir. Aksiyel SpA'daki son çalışmalar durdurulduğundan IL-12/23i önerilmemektedir.¹⁵ Baskın entezitli aktif PsA hastalarında sırasıyla NSAİİ, TNFi, IL12/23i, tofasitinib ve apremilast tedavileri düşünülebilir. NSAİİ tedavisine dirençli ise TNFi ilk tercih olarak düşünülmelidir. Entezite özel öneriler için OSM'ler arasında yalnızca apremilastın entezit için etkililiği gösterilmiş olduğundan, OSM'ler arasından sadece apremilast yer alır.¹⁵

İBH varlığında tedavide belli ilaçlar tercih edilmektedir. Monoklonal antikor yapısında TNFi ve IL12/23i tedavileri İBH'de etkili iken, solubl (çözünür) reseptör TNFi olan etanersept ve IL17i İBH tedavisinde etkili değildir.¹⁵

Hastanın tedavisi planlanırken komorbid hastalıkların dikkate alınması önerilmektedir. Hastada DM varsa MTX dışındaki OSM'ler TNFi'lere tercih edilir. Bu hasta popülasyonunda MTX kullanımıyla artmış yağlı karaciğer hastalığı ve karaciğer toksisitesi konusundaki endişeler nedeniyle kılavuzda kullanımını kısıtlamıştır. Hastada ciddi PsA veya ciddi/aktif cilt hastalığı varsa, DM iyi kontrol edildiğinde bir TNFi başlamayı düşünebilirsiniz. Ayrıca tekrarlayan ciddi infeksiyon varlığında TNFi yerine OSM başlanması önerilmektedir.

Bu durumda biyolojik verilmesi gerekirse IL12/23i veya IL17i tedavileri TNFi'lere tercih edilir.¹⁵

Kılavuz biyolojik başlanan hastalarda inaktif (ölü) aşılardan uygulanmasını öneriyor. Ölü aşıların uygulanması için biyolojik başlangıcının geciktirilmesini ise önermiyor. Buna karşın hasta tercihi nedeniyle aşı etkililiği konusu temel alınarak, ölü aşıların uygulanmasında biyolojik tedaviye başlanmasının geciktirilmesi düşünülebilir. Canlı aşı yapılacaksa biyolojik tedavi başlanmasının geciktirilmesi önerilmektedir. PsA belirtileri şiddetliyse ve biyolojik başlangıcının geciktirilmesi arzu edilmezse, biyolojik tedaviye başlanması ve canlı zayıflatılmış aşıların aynı anda uygulanması düşünülebilir.¹⁵



Şekil 5. ACR/NPF (Amerikan Romatoloji Derneği/Ulusal Psoriasis Vakfı) 2018 aktif psoriatik artritis hastaları için tedavi önerileri (15) (kılavuzda çok sayıda koşullu öneri mevcut olup, yazı içerisinde detaylı olarak açıklanmıştır. $x > y$, x tedavisi y tedavisine tercih edilir anlamındadır)

Hastaya non-farmakolojik tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Egzersiz önerilmektedir. Fakat kas/tendon hasarı mevcutsa veya egzersizle kötüleşen ağırlı poliartrit olan hastalarda egzersiz düşünemez. Yüksek etkili egzersiz (örneğin koşu) yerine, düşük etkili egzersizler (ör. Tai chi, yoga, yüzme) tavsiye edilir. Ayrıca hastaya fizik tedavi, mesleki terapi, kilo vermesi (fazlası varsa), sigarayı bırakması, masaj terapisi ve akupunktur önerilir. Bunlar hastaya göre değerlendirilir.¹⁵

Psoriatik Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

PsA tedavisinde non-farmakolojik tedavilerle birlikte NSAİİ'ler, glukokortikoidler, sentetik ve biyolojik

DMARD'lar kullanılabilmektedir. Tedavilerin gruplandırılmasında Avrupa (EULAR) ve Amerika (ACR) kılavuzlarında farklılıklar vardır (Tablo 4). Biyolojik ve küçük moleküler yapıdaki ilaçların PsA'da cilt tutulumu ve periferik kas-iskelet tutulumuna yönelik formal çalışmalar olmasına karşın, aksiyel tutulumla ilgili çalışmalar eksiktir ve etkililikleri ankilozan spondilit çalışmalarına dayandırılmaktadır. PsA'da birebir karşılaştırmalı klinik çalışmalar sınırlıdır. Bir meta analizde, aktif PsA'lı hastalarda bDMARD'ların etkililiği ve kabul edilebilir güvenlilik profili doğrulanmıştır. Az sayıda istisna dışında bDMARD'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.^{24,25} Bu ilaç gruplarından kısaca bahsedeceğiz (Tablo 8).

Tablo 8. Psoriatik artritte kullanılan ilaçlar

İLAÇ	FAZ ÇALIŞMASI	ETKİLİ OLDUĞU TUTULUMLAR	KOMORBİTE İLİŞKİSİ	YAN ETKİLERİ
NSAİİ, antiinflamatuvar dozda		Periferik, entezit, daktilit, aksiyel	KVH, KBY ve hepatit riskliCiddi infeksiyon ve malignite bildirilmemiş	Nefrotoksisite, GİS intoleransı/ kanama, KVH, hepatotoksisite, sitopeni, anafilaktoid reaksiyon, cilt döküntüsü, kilo kaybı, depresyon, ÜSYE, baş ağrısı
Glukokortikoidler (İA, sistemik*) *Tercihen <7.5 mg/gün		Periferik, entezit, daktilit, aksiyel	Cilt bulgularını artırabilir (ani kesilmede)	GİS, KVS, metabolik, cilt, vücut yağ dağılımı, hormonal ve psikolojik yan etkiler
Sentetik DMARD'lar				
Metotreksat, 15-25 mg/hf	Appani 2019 ¹⁷ , TICOPA ¹⁸ , SEAM - PsA ¹⁹	Periferik, daktilit, Entezit (MTX), cilt (MTX), tırnak (MTX)		Sitopeni, hepatotoksisite, alveolit, bulantı, ishal, infeksiyon, saçlarda dökülme, mukozit, teratojenik
Leflunamid, 20 g/gün		*Entezit, cilt ve tırnak tutulumunda bu 3 DMARD'tan sadece MTX etkili.	Hepatit riski var	Hepatotoksisite, sitopeni, saçlarda dökülme, ishal, HT, teratojenik (kadın ve erkekte)
Sulfasalazin, 2-3 g/gün			İBH tedavisinde kullanılmakta	Agranülositoz, aplastik anemi, cilt (SJS, TEN), hepatotoksisite, oligospermi, baş ağrısı, gastrik intolerans

Tablo 8. Psoriatik artritte kullanılan ilaçlar (devamı)

İLAÇ	FAZ ÇALIŞMASI	ETKİLİ OLDUĞU TUTULUMLAR	KOMORBİTE İLİŞKİSİ	YAN ETKİLERİ
Anti-TNF'ler				
Adalimumab, 40 mg/2hf	ADEPT ³⁸ , OPAL BROADEN ³⁹	Periferik, entezit, daktilit, aksiyel, cilt, tırnak	ADA ve İNFLİX İBH ve üveitte tercih edilir. ETA'ya bağlı tbc ve diğer infeksiyonlarda tercih edilir, İBH ve üveitte etkisiz, psoriasis cilt tutulumunda etkisi geç başlar ve daktilitte zayıf etkili.	İnfeksiyon, malignite, demiyelinizan hastalık, kalp yetmezliği, sitopeni, tbc ve hepatit B reaktivasyonu, ilaca bağlı lupus
Etanersept, 50mg/hf	Mease2000 ⁴⁰ , Mease2004 ⁴¹			
İnfliksımab, 3-5mg/kg/4 hf	IMPACT ⁴² , IMPACT 2 ⁴³			
Golimumab 50mg/ay	GO-REVEAL ⁴⁴			
İnfliksımab, 3-5mg/kg/4 hf	RAPID-PsA ⁴⁵			
Anti-IL17				
Secukinumab, 150-300mg/4 hf	FUTURE 2-5 ^{27,45-48}	Periferik, entezit, daktilit, aksiyel, cilt, tırnak	İBH risk artışı, üveitte etkisiz	ÜSYE, baş ağrısı, diyare, kandidiyazis, infeksiyonlar, nötropeni, İBH ve majör kardiyak olaylar, üveit
Ixekizumab, 80mg/2-4 hf	SPIRIT-P1-2 ^{49,50}			
Anti-IL12/23				
Ustekinumab, 45-90mg/12 hf	PSUMMIT 1-2 ^{29,30}	Periferik, entezit, daktilit, cilt, tırnak (aksiyel tutulumunda etkisiz)	İBH tedavisinde etkili İnfeksiyon riski TNF'lere göre daha az	ÜSYE, nazofarenjit, baş ağrısı ve enjeksiyon yeri reaksiyonu ve nadiren ciddi infeksiyonlar veya majör kardiyovasküler yan etki görülebilmektedir
JAK inhibitörü				
Tofasitinib, 5 mg 2x1	OPAL BEYOND ⁵¹		İBH tedavisinde de etkili Deneysel çalışmalarda lupusta etkili	Nötropeni, lenfopeni, GİS perforasyon, hiperlipidemi, infeksiyon, KC/böbrek yan etkileri, iştahsızlık, kilo kaybı,
PDE4 inhibitörü				
Apremilast, 30 mg 2x1	ACTIVE ³⁵ , PALACE 1-4 ³⁶	Periferik, entezit, daktilit, cilt, tırnak	Ciddi infeksiyon ve malignite bildirilmemiş	Kilo kaybı, depresyon, GİS intoleransı, ÜSYE, başağrısı
CTLA4-IgG1(T hücre kosti. inh)				
Abatasept 125mg/hf SC, 10mg/kg/4 hf IV	ASTRAEA ⁵²	Periferik artrit	İnfeksiyon riski nispeten daha düşük	İnfeksiyon, malignite, hipersensitivite reaksiyonları

Anlaşma düzeyi 0-10 olarak hesaplanmıştır.

csDMARD'lar arasında metotreksat, sülfasalazin veya leflunomid; bDMARD'lar burada TNF inhibitörlerini (hem orijinal hem de biyobenzerler) ve IL-17 ve IL-12/23 yollarını hedefleyen ilaçları içerir.

bDMARD'lar, biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; csDMARD'lar, geleneksel sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; DMARD'lar, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; EULAR, Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (European League Against Rheumatism); IL, interleukin; JAK, Janus kinaz; NSAİ'ler, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar; PDE4, fosfodiesteraz-4; TNF, tümör nekroz faktörü; AD, anlaşma düzeyi (ortalama); KD, kanıt düzeyi; TD, tavsiye derecesi.

1. Non-farmakolojik tedaviler:

Fizyoterapi, mesleki terapisi, kilo kaybı (kilolu ise), sigara bırakma ve egzersiz PsA'da uygulanabilen non-farmakolojik tedavilerdir.^{9,10,16}

2. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

NSAİİ'ler, aksiyel tutulumun yanı sıra periferik artrit, daktilit ve entezit için de yararlı olabilir. Semptomatik tedavi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aktif PsA olan hastalarda NSAİİ'ler 3 aydan daha uzun süre tek başına kullanılmamalıdır. PsA kardiyovasküler (KV) olay riskini arttırdığından, PsA hastalarında kronik NSAİİ kullanımıyla bu riskin farkında olmak önemlidir. Diğer taraftan NSAİİ'lerin psoriatik cilt bulguları üzerine olumlu bir etkisi yoktur.^{9,10,16}

3. Glukokortikoidler: Yan etkileri hesap edilerek dikkatli bir şekilde etkili en düşük dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır. Glukokortikoidler PsA'da periferik eklem tutulumu (1-2 eklem tutulmuşsa), entezit ve daktilit durumunda seçilmiş vakalarda lokal enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilmektedir. Rüptür riski nedeniyle Aşıl gibi yük binen entezis bölgelerine yapmaktan kaçınılmalıdır. Seçilmiş vakalarda sakroiliak eklemede steroid enjeksiyonu yapılabilmektedir. Ultrasonografi altında daha başarılı uygulamalar yapılabilmektedir. Steroid kullanımından sonra hızlı kesilmesi kutanöz psoriasis alevlenmelerine yol açabileceğinden ilaç yavaşça kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.^{9,10,16}

4. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARD): Sentetik DMARD'lar PsA'da periferik artrit ve daktilit varlığında kullanılmaktadır. Aksiyel tutulum etkileri

gösterilememiştir. Entezitte her ne kadar eski çalışmalarda etki gösterilmemişse de yeni çalışmalarda etkili olduğuna yönelik kanıtlar yayınlanmıştır. PsA'da kas-iskelet bulguları için csDMARD olarak MTX, leflunomid ve sülfasalazin sık kullanılanlardır. Siklosporin cilt tutulumunda kullanılabilmektedir. Ayrıca azatioprin de nadiren seçilmiş vakalarda kullanılabilmektedir. MTX PsA'da en sık tercih edilen csDMARD'tır. Cilt tutulumunda da etkili olması daha sık kullanılmasına yol açmıştır. PsA'lı bir hastada MTX için önerilen doz, haftada 15-25 mg'dır. Gastrointestinal rahatsızlık, ağız yaraları, sitopeni ve anormal karaciğer fonksiyonu gibi yan etki riskini azaltmak için beraberinde haftalık 1 mg folik asit kullanılması önerilmektedir. Her ikisi de karaciğer yoluyla temizlendiği için MTX kullanıldığında alkol tüketiminden kaçınılmalıdır. MTX'in faydaları birçok çalışmada ve klinik uygulamada gözlemlenmiş ve periferik PsA için ilk basamak tedavi olarak önerilmiş olsa da etkililikle ilgili randomize klinik çalışmalar eksiktir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı durumunda sulfasalazin tercih edilecek ilaçtır.^{9,10,16}

Daha önceki çalışmalarda MTX'in entezitte etkisiz olma sebebi muhtemelen düşük dozlarda kullanılmış olmasıdır.²⁶ TIKOPA sıkı kontrol çalışmasında ACR ve PASİ skorlarının yanında daktilit ve entezitte anlamlı düzelme saptanmıştır. Bu düzelmeler haftada 15 mg'dan fazla MTX alan hastalarda daha yüksek çıkmıştır (17). SEAM - PsA çalışmasında (ortalama MTX haftalık dozu 18.8 g/hafta) etanersept ve metotreksat monoterapi kolları arasında entezit ve daktilit skorlarında başlangıçtan itibaren önemli bir fark gözlenmemiştir.

Bu çalışmada ayrı bir plasebo kolu yoktu.¹⁸ Appani SK ve arkadaşları, yaptıkları açık etiketli prospektif bir çalışmada ≥ 15 mg/ hafta bazal MTX'in (her 4-12 haftada bir hedeflenen yükselmeye) cilt, eklem, daktilit, entezit ve sedef hastalığının fonksiyonel alanlarında belirgin sürekli iyileşmeyle sonuçlandığını göstermiştir.¹⁹

5. TNF inhibitörleri (Adalimumab, infliksimab, etanersept, golimumab, sertolizumab): Anti-TNF ilaçlar PsA'da kullanılan ilk biyolojik ilaç grubudur ve PsA tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu TNF inhibitörleri hem cilt hem de eklem tutulumu için etkilidir ve radyografik hasarı önlediği gösterilmiştir. MTX'in kombine kullanımı tedavi yanıtlarını önemli ölçüde etkilemez, ancak MTX ile kullanıldığında biyolojik ilaçların (monoklonal yapıda olanların) daha az kesilmesine katkısı gösterilmiştir. TNF inhibitörleri periferik artrit, daktilit, entezit ve aksiyel tutulumun yanında cilt bulgularının tedavisinde de etkilidir. Psoriasis için anti-TNF tedavi verildiğinde bazı anti-TNF ilaçlarda daha yüksek dozlarda (ADA ve ETA) kullanılmaktadır. Etkililik açısından anti-TNF ilaçlar arasında fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda etanerseptin cilt üzerine etkisinin geç başladığı ve daktilit üzerine daha az etkili olduğu iddia edilmektedir. Ek olarak İBH ve üveitte etkili olmadığını hatırlamak gerekir. Bu iki durumda infliksimab ve adalimumab tercih edilecek ilaçlardır. Buna karşın etanerseptin tüberküloz ve diğer infeksiyon risklerinin nispeten daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır. TNF'ler enjeksiyon yeri reaksiyonu, malignite, kalp yetmezliği, infeksiyon, tüberküloz, demiyelizan hastalık ve ilaca bağlı lupus gibi yan etkiler açısından

takip edilmelidir. Bunların yanında TNF inhibitörleri psoriazisin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine (özellikle palmoplantar püstüller psoriazis) yol açabilmektedir.^{1,9,10,15,16}

6. IL-17A inhibitörleri (secukinumab ve ixekizumab): Bir interlökin (IL)-17A inhibitörü olan secukinumab neredeyse PsA'nın tüm belirti ve semptomlarının tedavisinde etkili bulunmuştur. Periferik artrit, entezit, daktilit ve aksiyel tutulum gibi kas-iskelet bulgularının yanında cilt ve tırnak tutulumlarında da etkili bulunmuştur. Radyolojik progresyonu önlediğini gösteren çalışmalar vardır. İBH ve kandidiyazis riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.²⁷ Yeni yayınlanmış secukinumabın adalimumab ile karşılaştırıldığı birebir karşılaştırma çalışmasında (EXCEED çalışması), secukinumab grubundaki hastaların %67'sinde, adalimumab grubundaki hastaların %62'sinde 52. haftada ACR20 yanıtı alınmıştır (p=0.0719). Secukinumab ve adalimumabın güvenlik profilleri önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur. Cilt bulgularının tedavisinde (PASI90) secukinumab adalimumabdan daha etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, secukinumab, adalimumabdan daha yüksek bir tedavi retansiyon oranıyla ilişkili bulunmuş ve 52. haftada kas-iskelet sonlanım noktaları, cilt sonlanım noktaları ve kompozit indekslerde sayısal olarak daha yüksek klinik yanıtlar sağlamıştır. Secukinumab grubundaki 426 hastanın 61'i (%14), adalimumab grubundaki 427 hastanın 101'i (%24) 52 haftaya kadar tedaviyi bırakmıştır. Tedavinin kesilmesinin başlıca nedenleri yan etkiler (secukinumab grubundaki 426 hastanın 15'i [%4] vs adalimumab grubundaki 427 hastanın

30'u [%7]), etkililik eksikliği (adalimumab grubundaki 427 hastanın secukinumab grubu ile 32'si [%7]) ve hasta veya vasi kararıdır (secukinumab grubundaki 426 hastanın 23'ü [%5] ve adalimumab grubundaki 427 hastanın 35'i [%8]). Secukinumab grubundaki 426 hastanın 7'sinde (%2) ve adalimumab grubundaki 427 hastanın 6'sında (%1) ciddi infeksiyon saptanmıştır.⁵³ Ixekizumab tedavisi ile TNFi yanıtı veya tolere edilememiş, aktif radyografik AxSpA'da semptom ve bulgulara hızlı düzelme saptanmıştır. Ixekizumab, periferik eklem tutulumu, daktilit, cilt semptomları ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar dahil olmak üzere PsA'da farklı yönlerinde etkililiğini göstermiştir. 52 hafta boyunca, mTSS ile ölçülen radyografik progresyon minimum düzeyde gözlemlenmiştir.²⁸

7. IL-12/23 inhibitörü (ustekinumab):

Ustekinumab, insan IL-12 ve IL-23'ün p40 protein alt ünitesine bağlanan bir insan monoklonal antikordur. Plak psoriasis için önemli ölçüde etkilidir. Ustekinumab, tedavi naif hastalarda hem de TNF inhibitör tedavisine yanıtı PsA hastalarında etkilidir. İki büyük faz 3 klinik çalışma (PSUMMIT-1 ve PSUMMIT-2), TNFi dirençli olan hastalar dahil, aktif PsA hastalarında ustekinumabın etkililiğini göstermiştir.^{29,30} Cilt tutulumuyla birlikte entezit, daktilit ve periferik tutulumda etkilidir.^{29,22} Aksiyel tutulumda etkisi gösterilememiştir. Ustekinumab küçük bir çalışmada ankilozan spondilitte etkili bulunmuş olmasına karşın, daha sonra yapılmış büyük bir çalışmada r-axSpA ve nr-axSpA etkisiz bulunmuştur.^{21,22} İBH tedavisinde de etkili olması önemli bir özelliğidir. Yan etki gelişen hastaların oranı ustekinumab ve plasebo grupları arasında

benzer saptanmıştır.^{29,30} Guselkumab (anti-IL23p19), Lancette yayınlanmış 2 faz 3 çalışmasında (DISCOVER 1-2), biyolojik naif ve TNF'ye dirençli aktif PsA hastalarında plaseboya göre daha etkili saptanmıştır. İlaç iyi tolere edilmiş olup ve infeksiyon dahil advers olay oranları plaseboyla benzer saptanmıştır.^{31,32}

8. JAK inhibitörü (tofasitinib): Tofasitinib, küçük moleküler yapıda oral kullanılan bir Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür (JAK1, 3). Tofasitinib PsA'ya bağlı periferik artrit, entezit, daktilit ve deri tutulumunda etkilidir. Bunun yanında aksiyel tutulumda da etkili olduğu gösterilmiştir.³³ Ek olarak filgotinib (selektif JAK-1 inhibitör), aktif PsA tedavisi için etkili ve güvenli görünmektedir.³⁴ Bununla birlikte, upadasitinibin (selektif JAK1 inhibitörü) aktif PsA'da etkililiğini araştıran 2 faz III çalışması devam etmektedir (ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03104400, NCT03104374).

9. PDE-4 inhibitörü (apremilast):

Apremilast, hücre içi fosfodiesteraz-4'ü (PDE4) spesifik olarak inhibe eden oral olarak kullanılan küçük moleküler yapıda bir ilaçtır. Apremilast PsA'ya bağlı cilt ve kas-iskelet bulgularında orta derecede etkili gibi görünmektedir. Nispeten daha düşük yan etki profiline sahiptir. Ağır infeksiyon ve malignite risk artışı gösterilmemiştir. Depresyon riskinde artışa yol açabilmektedir. İyi güvenlik profili ve orta düzeyde etkililik, apremilastın yüksek infeksiyon riski veya diğer kontrendikasyonları olan hastalarda biyolojik tedaviye alternatif olarak düşünülmeye olanak sağlar. Bununla birlikte, mevcut diğer tedavilerden daha pahalı olduğu için günümüzde ikinci veya

üçüncü basamak olarak kullanılmaktadır. Bazı durumlarda apremilast, belki de ciddi prognoz belirtileri olmayan veya açıkça bir parenteral ilaç almak istemeyenler için algoritmada daha erken olarak düşünülebilir.^{2,35,36}

10. Yeni tedaviler: Patogeneizde rol alan sitokinlere, görevli reseptörlere ve intraselüler yollara dönük birçok molekülle ilgili prelinik ve klinik faz çalışmalarına devam edilmektedir³⁷ (Tablo 9).

Tablo 9. Psoriatik artritle ilgili yeni ilaç çalışmaları

PSORİATİK ARTRİT DEVAM EDEN İLAÇ ÇALIŞMALARI

- **Tofasitinib**in aksiyel iskelet (spinal inflamasyon) üzerine etkisi araştıran faz 2 çalışma (PASTOR çalışması, NCT04062695)
- **BMS-986165** (TYK2 Inhibitor) faz 2 çalışması (NCT03881059, Bristol-Myers Squibb)
- **PF-06700841** (JAK1 ve TYK2 inhibitor) faz 2 çalışması (NCT03963401, Pfizer)
- **Filgotinib**in (selektif JAK1 inhibitörü) etkinlik ve adalimumab ve placebo ile karşılaştıran faz 3 çalışmaları (PENGUIN 1-2 çalışmaları, NCT04115748, Gilead Sciences)
- **Bimekuzumab**ın (IL-17A ve IL-17F inhibitör) faz 2- 3 çalışmaları (BE VITAL ve BE ACTIVE çalışmaları, NCT04009499, NCT03347110, NCT04109976, UCB Biopharma)
- **Upadasitinib**in (ABT-494, selektif JAK1 inhibitörü) faz 3 çalışması (SELECT-PsA 1-2 çalışmaları, CT03104400, NCT03104374, AbbVie)
- **BCD-085** (Monoklonal Anti-IL-17 antikor) etkinlik çalışması (NCT03598751, Biocad)
- **İntravenöz secukinumab** etkililik çalışması (NCT04209205, Novartis)
- **Ustekunimab**ı (IL12/23İ) anti-TNF'lerle karşılaştıran faz 3 çalışması (PsaBio çalışması, NCT02627768, Janssen Pharmaceutica N.V.)
- **Risankizumab**ın (anti-IL-23) etkililiğini araştıran faz 3 çalışmaları (NCT03675308, NCT03671148, AbbVie)
- **Tildrakizumab** (anti-IL23p19) faz 3 çalışmaları (NCT03552276, NCT0431453, NCT04314544, Sun Pharma Global FZE)
- Orta ve şiddetli PsA'da, MTX (Step up) tedavisini erken DMARD kombinasyonu ve erken anti-TNF tedavileriyle (Step up) karşılaştıran 3 kollu, paralel grup çalışması (SPEED çalışması, NCT03739853)
- Periferik PsA'da **dışkı mikrobiyota transplantasyonunun etkililiği ve güvenliliğini** araştıran çalışma (FLORA çalışması, NCT03058900)
- **Orta zincirli trigliseritlerle** diyet tedavileri (NCT03409211)
- **Orijinal ve biyobenzer** TNF inhibitörlerini karşılaştıran gözlemsel çalışma (NCT03470688)
- **Antimalaryallerin** PsA'nın dahil olduğu romatolojik hastalıklarda COVID-19 **enfeksiyonlarına etkisini** araştıran gözlemsel çalışma (IMPACT çalışması, NCT04347798)

Kaynaklar

1. Hochberg MC. Rheumatology, 2-Volume Set 7th ed. Elsevier-2018
2. Silvagni E, et al. Biological and synthetic target DMARDs in psoriatic arthritis. Pharmacol Res. 2019;149:104473.
3. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis. 2018;77(2):175-87
4. Belge K, Brück J, Ghoreschi K. Advances in treating psoriasis. F1000Prime Rep. 2014;6:4.
5. Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. Cell Signal. 2014;26(9):2016-29.
6. Coates LC, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):291-304
7. Schett G, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-41
8. Sherlock JP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. Nat Med. 2012;18:1069-76
9. Gossec L, et al. EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis With Pharmacological Therapies: 2019 Update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-712.
10. Kalyoncu U, et al. Türkiye Romatoloji Derneği psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri. Ulus Romatol Derg. 2018;10(2):69-80.
11. Coates LC, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(10012):2489-98.
12. Schoels M, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. Ann Rheum Dis. 2015. Ann Rheum Dis. 2016;75(5): 811
13. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. Arthritis Care Res. 2010;62:965-9
14. Schoels M, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1441-7.
15. Coates LC, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71
16. Singh JA, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):5-32
17. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. J Rheumatol. 2016;43(2):356-61
18. Mease PJ, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1112-24.
19. Appani SK, et al. Methotrexate achieves major cDAPSA response, and improvement in dactylitis and functional status in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(5):869-73
20. Baeten D, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48
21. Poddubnyy D, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). Ann Rheum Dis. 2014;73:817-23.
22. Deodhar A, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):258-70
23. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. OPO053 SECUKINUMAB IMPROVES CLINICAL AND IMAGING OUTCOMES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND AXIAL MANIFESTATIONS WITH INADEQUATE RESPONSE TO NSAIDS: WEEK 52 RESULTS FROM THE MAXIMISE TRIAL. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:35-36.
24. Ruysen-Witrand A, et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. RMD Open. 2020; 6(1): e001117
25. Kawalec P, et al. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatology International (2018) 38:189-201
26. Kingsley GH, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(8):1368-77.
27. Mease P, et al. . Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III future 5 study. Ann Rheum Dis. 2018;77:890-7.
28. Van der Heijde D, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). J Rheumatol. 2018;45(3):367-377
29. McInnes IB, et al. . Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. The Lancet. 2013;382:780-9.

30. Ritchlin C, et al . Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
31. Deodhar A, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018;391:2213-24
32. Mease PJ, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-36
33. Nash P, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-82.
34. Mease P, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2367-77.
35. Nash P, et al; ACTIVE investigators. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):690-698.
36. Kavanaugh A, et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):118.
37. Torgutalp M, Poddubnyy D. Emerging treatment options for spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):472-84.
38. Mease PJ, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68:702-9.
39. Mease P, et al. . Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.
40. Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet* 2000;356:385-90.
41. Mease PJ, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
42. Antoni CE, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (impact). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
43. Antoni C, et al. . Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the impact 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.
44. Kavanaugh A, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689-94.
45. van der Heijde D, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000582
46. McInnes IB, et al; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
47. Nash P, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018;20:47
48. Orbai AM, et al. Effect of Secukinumab on the Different GRAPPA-OMERACT Core Domains in Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis of 2049 Patients. *J Rheumatol*. 2019 Oct 15. pii: jrheum.190507.
49. Chandran V, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Feb 7. pii: kez684.
50. Kavanaugh A, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):566-574.
51. Gladman D, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: OPAL BEYOND, a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:4371-2.
52. McInnes IB, et al. Body mass index and treatment response to subcutaneous abatacept in patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of a phase III trial. *RMD Open*. 2019 May 30;5(1):e000934.
53. McInnes IB, et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Treatment of Active Psoriatic Arthritis (EXCEED): A Double-Blind, Parallel-Group, Randomised, Active-Controlled, Phase 3b Trial. *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1496-1505.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

PSA Vaka Örnekleri

Vaka: 32 yaşında erkek hasta bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu.

Daha önce herhangi bir yakınması olmayan hasta, geceleri ve sabahları yoğun olan bel ve kalça ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Yakınmaları son 6 aydır artış göstermiş. Belirgin olarak sabah tutukluğu yaşamaya başlamış. Ayrıca son 15 gündür her iki topuğunda ağrı hissetmeye başlamış.

Bu yakınmaları için bu hastanın olası tanıları

1. Spondiloartritler
2. İlaçlar
3. Enfeksiyonlar

1. Spondiloartritler

32 yaşında erkek hastanın 6 aydır inflamatuvar karakterde bel ağrısı yakınması mevcut. Inflamatuvar bel ağrısı spondiloartropati (SPA) grubu hastalıkların ortak özelliklerinden biridir.

Burada hemen inflamatuvar bel ağrısı kriterlerini hatırlamakta fayda var.

Calin Kriterlerine göre¹

- 40 yaş altında, en az 3 ay süreli
- Sabahları ve geceleri artan
- Hareketle azalma gösteren
- Kalça üzerinde yer değiştiren karakterde ağrılar

SPA grubu hastalıklar sıklıkla 20-30 yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Özellikle alt ekstremitelerde asimetrik büyük eklem artrit yapabilmektedir. Bunun yanında eklem dışında üveit, gastrointestinal tutulum gibi özellikleri içermektedir.

Bu hastanın yaşı, yakınmalarının 3 ayı geçmesi, SPA grubu hastalıkları öncelikle düşündürmektedir.

2. İlaçlar

Farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit gibi bulgulara neden olarak romatizmal hastalıklarla karışabilmektedir. Bunlar içerisinde özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara ayrı bir yer ayırmak gerekir. Bunun yanında tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar benzer romatolojik yakınmalara neden olabilir. Ayrıca akne tedavisinde kullanılan retinoik asit özellikle benzer SPA bulgularına neden olabilmektedir. Kemoterapi ilaçları ve tip 2 diyabet ilaçları SPA semptomları yapabilse de bu hastalıkların yaş grubu genel olarak 40 yaşın üzerindedir. Ancak akne tedavisi için kullanılan ilaçlar için yaş grubu 20'li yaşlar olduğu için dikkatli olmak gerekir.

3. Enfeksiyonlar

Romatolojik hastalıklarla karıştırılabilecek bir başka hastalık tablosu da enfeksiyonlardır. Özellikle brucella ve tüberküloz gibi omurgayı etkileyen enfeksiyonlar romatolojik hastalıklarla karışabilmektedir. Bu enfeksiyonlara ait ateş, gece terlemesi gibi bulgular önemli ipuçları sağlamaktadır.

Vakanın devamı...

Hastayı FMF tanısı olan kuzeni polikliniğimize yönlendirmişti. Aslında bu hastanın geliş yakınması “yakınmalarım FMF hastalığı olabilir mi?” idi. Ancak hastadan anamnez alındığında bel kalça ağrısının olduğunu, bu yakınmaların geceleri çok şiddetli olduğunu öğrendik. Yakınmaları gün içerisinde azalma gösteriyor. Bir yakınının verdiği diklofenak 75 mg aldığı zaman yakınmaları çok rahatlıyormuş.

Özgeçmiş: Özellik yok

Soygeçmiş: 1 kuzeni FMF hastası, 1 kuzeni psoriasis hastası

Fizik muayene

TA: 130/70 mmHg, solunum sesleri doğal, KVS doğal, batin normal, sağ aşil enteziti mevcut. Sakroiliak kompresyon testi pozitif. Alın saçlı deri bileşkesinde psoriatik lezyonları mevcut. Tırnaklarında çok sayıda pitting mevcut.

Laboratuvar:

Lökosit: 8500, hemoglobin: 13,8, trombosit: 352000

Sedimentasyon: 56 mm/h, C reaktif protein: 42 mg/l

ALT: 25, AST: 35

Kreatinin: 0,9

Romatoid faktör: Negatif,

Sakroilaik grafi: Bilateral evre 3 sakroiliit

Bu bulgularla bu hastada ne düşünülmelidir?

32 yaşındaki erkek hasta, uzun süreden beri olan bel kalça ağrıları ve yeni başlayan aşıl enteziti mevcut. Tipik inflamatuvar bel ağrısı mevcut. Sakroilaik grafisinde bilateral sakroiliit mevcut. Ayrıca akut faz testleri belirgin olarak yüksek. Kuzeni psoriasis hastası. Bulguları tipik bir spondilit hastasını tariflemektedir. Hastanın psoriazisine eşlik eden sakroiliit bulgusu bu hastada psoriatik artrit tanısı koydurmaktadır.

Hastaya PsA tanısı konuldu. Sülfasalazin ve indometazin tedavisi başlandı. 3 ay sonraki kontrolünde bel-kalça ağrısı yakınması gerilemişti; ancak halen devam etmekteydi. Belirgin olarak sabah tutukluğu yaşıyordu.

Kontrol tetkiklerinde: Sedimentasyon: 46 mm/h, C reaktif protein: 19 m/l, ALT: Normal, AST: Normal

Hastaya adalimumab başlandı. Adalimumab sonrası bel kalça ağrısı geriledi. Sabah tutukluğu geriledi.

Sedimentasyon: 21 mm/h, C reaktif protein: 3,1 mg/l olarak saptandı. Halen takibinin 15. ayında olan hastanın psoriatik plakları belirgin iyileşmiş, hem de bel-kalça ağrısı yakınmaları belirgin olarak gerilemiş olarak takip edilmektedir.

Vaka: 26 yaşında erkek hasta sol ayak 4. falanksta ağrı şişlik ve kızarıklık ile başvurdu.

Yakınmaları yaklaşık 1 aydır mevcut. Daha önce benzer yakınması yokken bir sabah uyandığında sol 4. ayak parmağında ağrı, şişlik ve kızarıklık fark etmiş. Özellikle sabahları yakınmaları daha şiddetli oluyormuş. Bu yakınmalarıyla ilgili birkaç farklı nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmış olmasına rağmen yakınmalarının gerilememesi üzerine başvuruyor.

Bu yakınmaları olan hasta için olası tanılar

1. Psoriatik artrit
2. Sarkoidoz
3. Enfeksiyonlar

1. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PSA) spondiloartropati grubu hastalıklar içerisinde. Psoriazis hastaların %7-40 kadarında PsA gelişebilmektedir. Artrit beklenen en sık bulgu olsa da entezit ve sosis parmak gibi başlangıç bulgusuyla karşımıza çıkabilmektedir. Entezit hastaların %30, sosis parmak %50 kadarında görülebilen bir bulgudur. El ve ayaklarda görülebilmekle birlikte, ayaklarda da sık olarak görülmektedir. Daha çok asimetrik bir tutulum sergilemektedir. Daktilitin patogeneğinde tenosinovit, peritendinöz yumuşak doku ödemi, entezit ve daha az sıklıkta sinovit bulunmaktadır. Daktilitin olması genellikle eroziv hastalık ve radyolojik progresyonla ilişkilidir.

2. Sarkoidoz

Sarkoidoz, farklı organ ve doku tutulumuyla seyreden nonkalsifiye

granülomlarla karakterize sistemik bir hastalıktır. Etiyopatogenezi net olarak anlaşılmamıştır. Lokomotor sistem tutulumu hastaların %15-25 kadarında ortaya çıkmaktadır. Akut ve kronik olarak iki formu mevcuttur. Akut formu genellikle artrit ile seyretmektedir. Kronik formunda başta akciğer olmak üzere diğer organ tutulumları söz konusudur. Klinik olarak diğer nedenli daktilit tablolarından ayırt edilemez. Eşlik eden diğer klinik bulgularla ayırıcı tanıya girmek gerekir.

3. Enfeksiyonlar

Tüberküloz, sifiliz gibi enfeksiyonlar diğer daktilit yapan diğer nedenlerdendir. Tüberküloz ve sifiliz artrit yapmasının yanında daktilit ve entezit kliniğiyle karşımıza gelebilir. Enfeksiyonla ilişkili daktilit tablosunda enfeksiyonların diğer bulguları ve mevcut tedavide kullanılan ilaçlara yanıtızsızlık önemli bir yol göstericidir. Tüberküloz vakaları içerisinde %2-4 oranında daktilit sıklığı bildirilmiştir. Literatürde bildirilen vaka serileri içerisinde diyabet, steroid kullanımı ve meme kanseri öyküsü gibi immünosupresyon olduğu görülmüş. Genellikle asimetrik bir tablo söz konusu olmaktadır. Sifilize bağlı daktilit konjenital sifilize bağlı bir tablodur. Bilateral ve simetrik bir tutulumla karşımıza çıkmaktadır.

Vakanın devamı...

Hastanın belirgin sosis parmağı mevcuttu. Diğer eklemlerinde bir patoloji saptanmadı. Ancak yakınmaları çok şiddetli olarak devam ediyordu. Ancak sabahları belirgin bel ağrısıyla uyanıyordu. Sabah tutukluğu 30 dakika kadar sürüyordu. Öncelikle indometazin

100 mg ve diklofenak başlandı (150 mg/gün dozunda). Yakınmalarında değişiklik olmadı, halen sabahları tutuk uyanıyordu.

Özgeçmiş: Özellik yok, sigara ve alkol kullanmıyor

Soygeçmiş: Ablası psoriasis hastası

Fizik muayene: TA: 110/70 mmHg

Solunum sesleri doğal, KVS doğal batin normal, sol ayak 4. falanksta sosis parmak mevcut. Diğer eklemlerde aktivite bulgusu yok.

Laboratuvar:

ESR: 43 mm/h, C reaktif protein: 28 mg/l
WBC:8600, **Hgb:** 13,1 **Plt:** 195000

ALT: 21, **Kreatinin:** 0,86, **Glikoz:** 79

Mevcut klinik bulgularla hangi tanılar düşünülmelidir?

Sosis parmak deyince akla ilk olarak psoriatik artrit gelmektedir. Bu hastanın yaşıyla beraber akut testlerinin yüksekliği akla psoriasis lezyonları olmasa bile psoriatik artriti olası ilk tanı olarak öne çıkarmaktadır. Psoriatik artrit dışında sosis parmak yapabilecek gut ve sarkoidoz gibi hastalıklar da akla gelmesi gereken diğer hastalıklar.

Bu hastada klinik bulgularıyla psoriatik artrit tanısı konuldu. Meloksikam 15 mg, indometazin 100 mg olarak başlandı. Tedaviden sonraki 1. ayında hasta kontrole geldi. Sosis parmak yakınması azalmakla birlikte, halen devam etmekteydi. Ayrıca sol ayak bileğinde ağrı ve şişlik yakınması

başlamıştı. Hastaya metotreksat 15 mg/ hasta olarak eklendi. 1 ay sonra hasta sağ dizinde ağrı şişlik ve pretibial bölgede çıkan psoriatik plaklarla başvurdu.

Psoriatik artrit hastalarında hastaların çoğunda önce psoriatik plaklar gelişir, ardından eklem bulguları gelişir. Daha az kısmında önce eklem bulguları sonra psoriatik plaklar ya da eş zamanlı olarak ortaya psoriasis ve artrit gelişebilir. Bu hastada gelişen tablo önce artrit bulguları ve sonrasında ortaya çıkan psoriatik lezyonlar.

Sosis parmak psoriatik artritte gerek NSAİİ gerekse DMARD tedavilerine dirençli bir klinik tablodur. Bu hastada da tedaviye sertolizumab pegol tedavisine başlandı. Yakınmaları geriledi. Sabah tutukluğu azaldı. Kontrol tetkiklerinde sedimantasyon ve CRP normale gerilemişti. Tedavinin 6. ayında hastanın psoriatik lezyonları yeniden şiddetli artışa geçti. Beraberinde metotreksat alan hastada tedavide secukinumab başlandı. İlk 5 haftalık yükleme dozu sonrası ayda bir olarak idame tedaviye geçildi. Secukinumab sonrası 1. yılında hastanın yakınması yok ve laboratuvar değerleri tamamen normal olarak izlenmektedir.

Psoriatik artrit spondiloartropati (SPA) grubu hastalıklar içerisinde. Psoriasis sıklığı %2 ile %4 arasında değişmektedir. Her psoriasis hastasında artrit gelişmez. Özellikle tırnak bulgusu olan hastalarda psoriatik artrit gelişmesi daha muhtemeldir. Psoriasisli hastaların %7-40 kadarında psoriatik artrit gelişebilir. Artrit yanında entezit ve daktilit gibi klinik bulgularla da karşımıza çıkabilmektedir.

Psoriatik artrit 5 farklı klinik tutulumuna sahiptir

1. Romatoid artrit benzeri poliartrit
2. Oligoartiküler tutulum
3. Sakroiliit
4. Distal interfalangeal tutulum
5. Arthritis mutilans

Kaynaklar

1. Aptel S, Lecocq-Teixeira S, Olivier P, Regent D, Teixeira PG, Blum A. Multimodality evaluation of musculoskeletal sarcoidosis: Imaging findings and literature review. Diagn Interv Imaging. 2016;97(1):5-18.
2. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(2):263-273.
3. Sbaji MA, Benzarti S, Sahli H, Sbei F, Maalla R. Osteoarticular tuberculosis dactylitis: Four cases. Int J Mycobacteriol. 2015;4(3):250-254.
4. Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. Scand J Rheumatol. 2006;35(5):333-340.

ESpAS

Romatolojide kısa bir okuma arası