

# Psöriyazisten psöriatik artrite geçiş öngörülebilir mi?

Can we predict transition from psoriasis to psoriatic arthritis?

Emre Bilgin, Umut Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

Psöriasis hastalarının hayatları boyunca %20'sinde PsA gelişmektedir. Hangi psöriasis hastasında psöriyatik artrit (PsA) gelişeceğini bilmek dermatoloji doktorlarının uygun hastayı romatoloji bölümüne yönlendirmesi açısından oldukça değerlidir. Psöriasis hastalarında PsA geçişini öngörebilecek bazı risk faktörleri vardır. Dermatolojik açıdan psöriasis ciddiyesi (yüksek PASI skorları), saçlı deri, intergluteal/perianal bölgenin tutulması, tırnak distrofileri en belirgin risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bunların yanı sıra psöriasis lezyonlarının daha erken yaşta başlaması ve  $\geq 3$  bölgede psöriasis lezyonlarının olması da daha düşük düzeyde diğer risk faktörleridir. Hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında belirgin olanlar şunlardır; takip sırasında üveit geçirilmesi, vücut kitle indeksinin yüksekliği (ne kadar artarsa risk de o kadar yükselmektedir), ağır yük kaldıran işte çalışma, özellikle kemik ve eklemleri ilgilendiren travma öyküsünün bulunması ve retinoid kullanımı, antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyon geçirilmesi, periodontitis, kadın cinsiyet, Koebner fenomeninin bulunması ve ürik asit yüksekliğidir. Sigara ile ilgili veriler çelişkilidir, ancak *HLA C\*06* geni taşıyan psöriasis hastalarında sigara koruyucu gibi durmaktadır. Psöriasis hastalarının yaklaşık %30'unda özgün olmayan kas-iskelet şikayetleri bulunmaktadır ve bu hastalarda gelecekte PsA gelişme riski daha yüksektir, bu hastaların daha yakın takip edilmesi önerilmektedir. En az bir eklemde ağrısı olan ve el manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sinovit/osteit bulunan hastalarda gelecekte PsA gelişme riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular psöriasis PsA geçişinde görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi ve MRG'nin kullanılabilmesini düşündürmekle birlikte bu verilerin başka çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Psöriasis PsA geçişini öngörmede kullanılabilen bio-belirteçler üzerinde çalışılmaktadır, CXCL-10 en fazla üzerinde durulan sitokindir. Son olarak psöriasis ve PsA geçişinin engellenebilirliği ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma yürütülmektedir (PAMPA study). Bu çalışmanın sonuçlarının konu ile ilgili önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, psöriatik artrit, izlem

## Abstract

Psoriatic arthritis occurs in approximately 20% of psoriasis patients during the lifetime. Knowing which psoriasis patient proceeds to psoriatic arthritis is important for dermatologists to refer patients to rheumatologists. Some clusters of the risk factor may predict this risk. High PASI scores, involvement of scalp, intergluteal/perianal region and nail are the most important risk factors. Besides, early onset psoriasis and involvement of over 3 regions are other less strong predictors. Marked personal risk factors are uveitis, high body mass index (BMI) (higher the BMI, higher the risk), heavy-lifting works, history of bone and joint trauma, infections requiring antibiotics, periodontitis, female gender, high serum uric acid and presence of Koebner phenomenon. Data regarding smoking are controversial, but smoking seems a protective factor for psoriasis patients with *HLA C\*06* gene. About 30% of psoriasis patients have non-specific musculoskeletal complaints and these patients are under a higher risk of psoriatic arthritis and should be followed closely. Psoriasis patients with arthralgia in at least one joint and with synovitis/osteitis in magnetic resonance imaging (MRI) were found more likely to develop psoriatic arthritis (PsA). Ultrasonography and MRI seem beneficial to catch PsA patients earlier, but more data are needed to validate these modalities. There are studies on biomarkers, which can enable us to know which psoriasis patient will proceed to PsA, CXCL-20 is the most studied molecule. Lastly, there is an ongoing randomized controlled trial about restrainability of transition from psoriasis to psoriatic arthritis (PAMPA study). This study will provide important information about this issue.

**Keywords:** Psoriasis, psoriatic arthritis, follow-up

## Giriş

Deri ve eklem şikayetlerinin başlangıç zamanları arasındaki ilişki her zaman merak konusu olmuştur. Genel kabul edilen görüşe göre hastaların önemli bir kısmında

(%75-85) ilk başta deri lezyonları ortaya çıkmakta, daha sonra eklem lezyonları eklenmektedir. %15-20'lik bir grupta deri ve eklem bulguları aynı yıl içerisinde görülürken, %10 hastada önce eklem bulguları görülmekte daha sonra

## İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Emre Bilgin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 11 48 E-posta: dr.emrebilgin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2260-4660

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2020

**Atıf / Cite this article as:** Bilgin E, Kalyoncu U. Can we predict transition from psoriasis to psoriatic arthritis?

Ulus Romatol Derg 2021;13(3):121-128

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

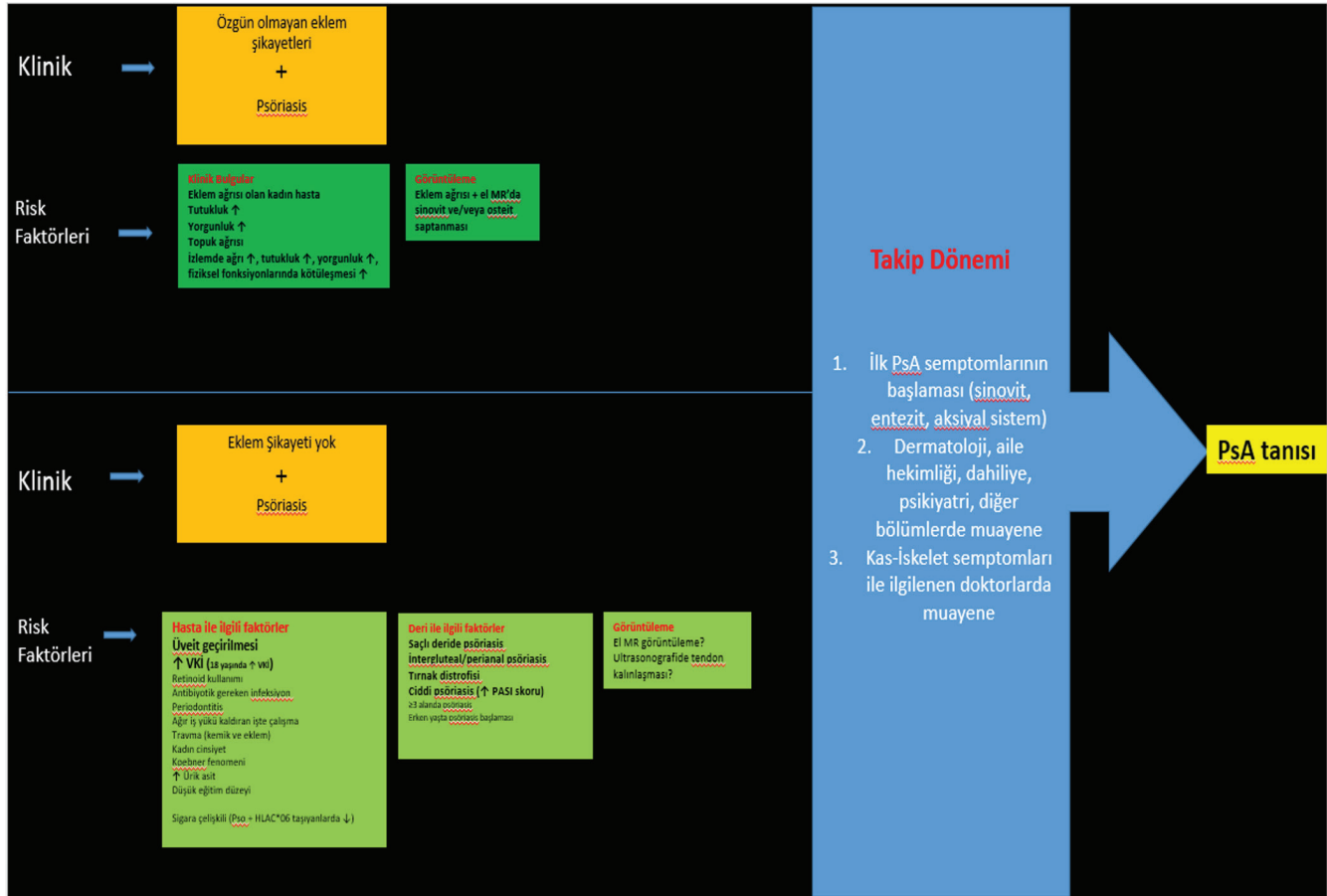


deri bulguları ortaya çıkmaktadır.<sup>[1]</sup> Kas iskelet sistemi ile uğraşan doktorların bakış açısına göre bazı lezyonlar, hastada psöriyazis olmasa dahi psöriyatik artriti (PsA) düşündürmektedir. Örneğin; daktilit, distal interfalangeal eklem tutulumu, radyografide görülen periostit reaksiyonları klinisyeni PsA lehine düşündürmektedir. Her durumda hastaların önemli bir kısmında deri lezyonları ilk etapta ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). Asıl soru şudur: Psöriyazisi olan bir hastada takip sırasında PsA gelişeceği öngörülebilir mi? Bu derlemede bu konu ile ilgili literatür üzerinde durulacak ve özellikle dikkat edilmesi gereken hastaların özelliklerinin belirlenmesine çalışılacaktır.

### i-) Psöriyazisten psöriyatik artrite geçişi bilmek önemli midir?

Psöriyazis hastalarının yaşamları boyunca ne kadarında PsA geliştiği birçok çalışmada incelenmiştir. Yakın dönemde yayınlanmış bir meta-analizde; 266 çalışmada yaklaşık 976 bin psöriyazis hastasının verisi derlenmiştir, Türkiye’den de 15 çalışma bu analize dahil edilmiştir. Bu geniş meta-analiz sonuçlarına göre, psöriyazis hastalarının %19,7’sinde PsA gelişmektedir.<sup>[2]</sup> Ülkemizde bu oran %13,5 (%7,8-20,6) olarak saptanmıştır.<sup>[3]</sup>

Önemli sorulardan birisi şudur; psöriyazisi olup PsA gelişen hastalar kas-iskelet semptomları ile ilgilenen bir doktora ulaşabilmekte midir? Almanya’da 48 dermatoloji merkezini içeren bir çalışmada, Reich ve ark.<sup>[4]</sup> 1511 psöriyazis hastasını kesitsel olarak değerlendirmişlerdir. Psöriyazisi olan hastalar, eklem tutulumundan şüphelenildiğinde romatoloji doktoruna yönlendirilmişlerdir. Romatoloji doktoru tarafından Moll ve Wright kriterlerine göre PsA tanısı konulmuştur. Eklem tutulumu şüphesi hastaların %41’inde varken, tüm hastaların %3’ü daha önceden PsA tanısı almıştır. Detaylı inceleme sonrasında 266 (%17,6) hastaya yeni PsA tanısı konulmuştur. Sonuçta dermatoloji polikliniklerinde takip edilen psöriyazis hastalarının yaklaşık %20’sinde PsA saptanmıştır ve hastaların sadece %15’i durumundan haberdardır.<sup>[4]</sup> Bu sonuçlar dermatoloji-romatoloji bölümleri arasında aşılması gereken büyük sınırların olduğunu bizlere göstermektedir. Bu sonuçları görünce aklımıza şöyle bir soru gelebilir. Bu kliniklerde takip edilen PsA hastalarında eklem şikayetleri çok silik olduğu için mi dermatoloji doktoru tarafından fark edilmemiştir? Bu sorunun cevabı kesinlikle hayırdır. Sonradan tanı konulan hastalarda ortalama hassas eklem sayısı 9, şiş eklem sayısı 4’tür, %58’inde poliartrit bulunmaktadır, %24’ünde daktilit vardır, daha da kötüsü %5’inde artrit mutilans



Şekil 1. Psöriyazisten psöriyatik artrite geçiş sürecinde önemli gösterilen faktörlerin özeti

gelişmiştir.<sup>[4]</sup> Tüm bu sonuçlar dermatoloji-romatoloji arasındaki iletişim eksikliğini göstermektedir. Benzer sonuçlar Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü ile Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nün ortaklaşa yürüttüğü çalışmada da karşımıza çıkmıştır. İki yüz yirmi üç plak psöriyazisi olan hasta basit 5 sorudan oluşan bir sorgulama ile dermatoloji bölümünce değerlendirilmiş, pozitiflik saptanan hastalar romatoloji bölümüne yönlendirilmiştir. Bu kesitsel çalışmada da dermatoloji polikliniğinde takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinde daha önce tanı konulmamış PsA olduğu görülmüştür.<sup>[5]</sup>

## ii-) Hangi psöriyazis hastasında PsA gelişebilir?

Doktorluk pratiğinde “kırmızı bayrakların=red flag” bilinmesi her zaman değerli olmuştur. Hangi psöriyazis hastasında PsA gelişeceğini bilmek özellikle dermatoloji uzmanlarına büyük kolaylık sağlayacaktır. Aslında bir psöriyazis hastasında PsA gelişmesini öngörebilecek iki temel faktör bulunmaktadır. Bunlardan birincisi “psöriyazis”, ikincisi ise “hasta” ile ilgili faktörlerle ilişkilidir. Psöriyazis ve PsA geçişi konusunda akılda tutulması gereken bir konu vardır. Zamanlamayı belirlemede PsA ile ilgili ilk semptomların başlaması mı, yoksa romatoloji doktoru tarafından ilk tanı konulduğu zaman mı dikkate alınmalıdır? Bu soruyu biraz daha açmakta fayda vardır. Eğer bir PsA hastasında “eklem şişliği” ilk semptom olarak kabul edilir ise durum göreceli olarak kolaydır. Nitekim eklem şişliğini hastanın doğru olarak hatırlaması kolay olabilir. Öte yandan aksiyel veya entezal tutulumu hastanın net olarak belirlemesi her zaman mümkün değildir. Bir örnek vermek gerekirse, hasta 3 yıl önce topuk ağrısı olduğunu söylediğinde, bunun entezitten mi yoksa mekanik bir nedenden mi kaynaklandığını belirlemek oldukça güçtür. Bu nedenle burada PsA zamanlamasından bahsederken “Romatoloji Doktoru” tarafından PsA tanısı konulduğu tarih esas alınacaktır.

## a-) Psöriyazis ve PsA geçişinde deri ile ilgili faktörler

Bu konudaki en kapsamlı çalışmalardan birisi ABD’de yapılmış popülasyon temelli bir araştırmadır. 1970-1999 yılları arasında psöriyazis nedeniyle takip edilen 1633 hastanın verisi “prospektif” olarak değerlendirilmiştir. PsA tanısı ilk tanı anında var olan 40 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Bin beş yüz doksan üç hasta yaklaşık 20 bin hasta yılı süresince takip edilmiş ve PsA geliştiren hastaların özellikleri belirlenmiştir. Takip süresince 57 hastada yeni PsA gelişmiştir. Bu çalışmada psöriyazis tipi ile PsA gelişmesi arasında bir ilişki kurulamamıştır. Saçlı deride psöriyazis [risk oranı (RO) 3,75 (2,09-6,71)], intergluteal/perianal psöriyazis [RO 1,95 (1,07-3,56)] ve tırnak distrofinin [RO 2,24 (1,26-3,98)] en önemli prediktör faktörler olduğu gösterilmiştir.

Çok değişkenli analizde yer almamakla birlikte, 3 ve daha fazla alanda psöriyazis lezyonu olması da PsA için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışma psöriyazisten PsA’ya geçiş ile ilgili en uzun süreli ve kapsamlı çalışmaların başında gelmektedir.<sup>[6]</sup>

PsA hakkında klinik ve epidemiyolojik çalışmaların çok önemli bir kısmı Toronto psöriyazis-PsA kohortundan elde edilmektedir. Toronto kohortunda 2006-2014 yılları arasında psöriyazis nedeniyle takip edilmekte olan 558 hasta değerlendirilmiş ve 464 hasta analiz edilmiştir. Sekiz yıllık takibin sonunda 60 hastada yeni PsA gelişmiştir (51 kesin, 9 şüpheli). Bu çalışmada iki farklı analiz yapılmıştır; başlangıçtaki ve takip süreci içerisindeki prediktörler ayrı ayrı belirlenmiştir. Buna göre başlangıçta PASI skorunun (>20’ye karşı <10) yüksek olmasının gelecekte gelişecek PsA’yı öngörebildiği saptanmıştır [RO 5,39 (1,64-17,7)]. Hastaları süreç içerisinde değerlendirdiklerinde tırnaklarda pitting olması da PsA gelişmesi için risk faktörüdür, [RO 2,51 (1,37-4,49)].<sup>[7]</sup>

Bu konu ile ilgili bir sistematik literatür taraması yakın dönemde yayınlanmıştır. Yeni bir risk faktörü tespit edilmemiştir. Bu konuyu özetlemek gerekirse kırmızı bayraklarımız şunlardır; ciddi psöriyazis deri tutulumu olan, deride 3 ve daha fazla alanda tutulum gösteren, saçlı deri ve intergluteal/perianal bölgenin etkilendiği ve tırnak distrofinin eşlik ettiği psöriyazis hastalarında gelecekte PsA gelişmesi riskinde artış görülmektedir.

## b-) Psöriyazis-psöriatik artrit geçişinde hasta ile ilişkili faktörler

Psöriyazis ve PsA geçişinde hasta ile ilişkili faktörler şunlar olabilir; cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara, travmalar, geçirilmiş enfeksiyonlar, ilaçlar, ağrı, yorgunluk, tutukluk, ürik asit yüksekliği, genetik yapı.

Psöriyazis olan hastalarda PsA gelişimi açısından risk faktörlerini belirlemek amacıyla yeniden Toronto psöriyazis-PsA kohortuna dönmek uygun olacaktır. Dört yüz altmış dört psöriyazis hastasının 8 yıllık takibinde 57 hastada PsA gelişmişti. Psöriyazis hastalarının başlangıç özellikleri değerlendirildiğinde, eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda diğerlerine göre (üniversite eğitimine karşı lise eğitimini tamamlamayanlar) daha az PsA gelişmiştir [RO 0,22 (0,08-0,62)]. Psöriyazis hastalarının retinoid kullanıyor olmaları da bir diğer risk faktörüdür, [OR 3,42 (1,24-9,44)]. Takip sürecinde en iyi şekilde ortaya konulmuş risk faktörü ise herhangi bir zamanda üveit geçirilmiş olmasıdır, [RO 31,5 (5,06-195,8)].<sup>[7]</sup>

Psöriyazis ve PsA geçişi ile ilgili en değerli çalışmalar prospektif takip çalışmaları olmaktadır. Ancak çok

ayrıntılı retrospektif sorgulamalardan da değerli sonuçlara ulaşılabilir. 2011 yılında Toronto’da PsA’yı tetikleyen faktörleri belirlemek amacıyla hastaların geçmiş 10 yılı ile ilgili çok ayrıntılı bir sorgulama yapılmıştır. Bu anket şu soruları içermektedir; fiziksel travma, kırık, trafik kazası geçirme, antibiyotik kullanılmasını gerektirecek enfeksiyon, enfeksiyöz diare, aşılama, duygusal stres, aile yakınlarının ölümü, boşanma, iş değiştirme, işsiz kalma, anksiyete-depresyon tedavisi alma, kadınlarda hormon destek tedavisi alma, ilk ve son menstrüasyon zamanı, fertilitate tedavisi, gebelik, meslek ile ilgili maruziyetler, sigara ve alkol maruziyeti. Bu sorgulama sonrasında ulaşılan sonuçlar şunlardır; ağır yük kaldıran işlerde çalışma [RO 2,92 (1,56-5,46)] ve antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonu [RO 1,72 (1,01-2,95)] olan hastalarda PsA daha sık gelişmektedir. Herhangi bir yaralanma da anlamlılık sınırında kalmıştır [OR 1,97 (0,99-3,96)]. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, tekrar eden mikrotravmaların PsA gelişimini kolaylaştırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Enfeksiyonların başta reaktif artrit olmak üzere, birçok enflamatuvar romatizmal hastalığın tetikleyicisi olduğu bilinmektedir. Bu sorgulamada da antibiyotik gereksinimi olan enfeksiyon öyküsünün anlamlı düzeye ulaşması patogenetik mekanizmalar açısından da düşündürücü bir bulgudur. Bu çalışmada sigara içme ve PsA gelişimi arasında ters bir ilişki saptanmıştır [RO 0,47 (0,29-0,77)]. Sigara hakkında aşağıda ayrıca değerlendirme yapılacaktır.<sup>[8]</sup>

Yukarıdaki çalışmada saptanan ağır iş yükü kaldıran işlerde çalışma ve herhangi bir zedelenme ile ilgili veriler İngiltere’deki geniş bir veri tabanında (*The Health Improvement Network-THIN*) doğrulanmıştır. THIN veri tabanında psöriyazis ve PsA ile ilgili birçok bilgiye ulaşılmıştır. Bahsedilen çalışmada THIN veri tabanındaki 1995-2013 yılları arasında takip edilen hastaların medikal kayıtları incelenmiştir. Psöriyazisi olup travma öyküsü olan (yaklaşık 15 bin hasta) ve travma öyküsü olmayan (yaklaşık 55 bin hasta) hastalar eşleştirilmiştir. Dört yüz yirmi beş bin hasta yılı takip edilmiş ve PsA gelişimi açısından travmanın risk oluşturup oluşturmadığı analiz edilmiştir. Tüm travmalara bağlı PsA gelişim riski HR 1,32 (1,13-1,54) artmıştır, ayrıca eklem 1,50 (1,19-1,90) ve kemik 1,46 (1,04-2,04) travmaları sonrası PsA gelişim riskinde de artış görülmüştür.<sup>[9]</sup> İlginç bir şekilde benzer risk artışı RA hastalarında saptanmamıştır. Travma ve PsA arasındaki ilişki derin Koebner fenomeni ile açıklanmaktadır. Heinrich Koebner tarafından 1877 yılında ilk defa tanımlanan bu fenomen; psöriyazis hastasında etkilenmemiş alana yapılan bir travma sonrası psöriyazis gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Benzer durumun psöriyazis hastalarında tekrar eden mikrotravmalar

sonucunda derin dokularda, entezal alanlarda ve eklemde de artritik lezyonları tetikleyebileceği düşünülmektedir.

Kişi ile ilişkili faktörlerden birisi de vücut kitle indeksidir (VKİ). Bu konuda yapılmış bazı olgu kontrol ve popülasyon bazlı çalışmalar bulunmaktadır. Yukarıda bahsedilen İngiltere’deki THIN veri tabanında yaklaşık 75 bin psöriyazis hastanın verileri obezite açısından da değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda 2 milyon kişinin sonuçları ile de karşılaştırılmıştır. Buna göre PsA gelişmesi için relatif riskte artış VKİ ile ilişkilidir. VKİ 25 altında olan kişiler referans alındığında 25-29,9, 30,0-34,9 ve 35 üstü VKİ için PsA gelişimi risk oranları sırasıyla 1,09 (0,93-1,28), 1,22 (1,02-1,47) ve 1,48 (1,20-1,81) olarak saptanmıştır. Genel popülasyona göre de VKİ arttıkça PsA gelişme riskinde artış saptanmıştır.<sup>[10]</sup> Bu tarzda büyük elektronik veri tabanlarından alınan veriler her ne kadar ufak farklılıkları göstermede değerli olsa da hasta ile ilişkili faktörleri (örneğin psöriyazis tipi, klinik bulgular, hastalık süresi, aktivitesi gibi) için içerisine katamadığı için derinlemesine bilgiler vermekten uzaktır. Bu nedenle yeniden iyi yapılandırılmış klinik kohortlara dönmekte fayda olacaktır. Toronto psöriyazis ve PsA kohortundan bu konuda da güzel veriler elde edilmiştir. Üç yüz on dört yeni tanı konulmuş PsA ve 498 psöriyazis hastasının değerlendirildiği kohortta önceki popülasyon bazlı çalışmaya benzer şekilde artmış VKİ ile PsA gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada da VKİ >30 olan bireylerde normal VKİ olanlara göre PsA gelişim riski artmıştır [RO 1,77 (1,23-2,56)]. Ancak veriye daha derinlemesine bakıldığında, PsA başlangıç yaşı 30 ve altında olan bireylerde VKİ ile PsA arasında bir ilişki saptanmazken, PsA başlangıç yaşı 50 ve üzerinde olan hastalarda, artmış VKİ ve PsA arasında çok daha kuvvetli bir ilişki görülmektedir [RO 3,12 (1,49-6,52)].<sup>[11]</sup> Özetle bu çalışma daha önce saptanan obezite ve PsA gelişimi arasındaki ilişkinin özellikle ileri yaştaki PsA hastaları için geçerli olduğunu göstermektedir. Utah’da 2002-2008 yılları arasında kaydedilmiş 943 psöriyazis hastasında (%26’sı PsA) obezitenin PsA gelişimi açısından bir risk oluşturup oluşturmadığına bakılmıştır. Bu sorgulamada kritik bir yöntem kullanılmıştır. Hastaların 18 yaşındayken VKİ’leri de kaydedilmiştir. İlginç olarak hastaların kayıt edildiği sıradaki VKİ ile PsA gelişimi arasında bir ilişki saptanmamışken, 18 yaşında VKİ ne kadar fazla ise gelecekte PsA gelişme riski o kadar fazla bulunmuştur, [RO 1,06 (1,02-1,10)].<sup>[12]</sup> Bu çalışma dizaynı ile oldukça ilginçtir. Obezitenin süreç içerisinde PsA’yı tetikleyebileceğini göstermesi açısından da önemlidir. Bu çalışmada daha önce tartışılan ciddi psöriyazis lezyonu ve tırnak tutulumu ile PsA gelişimi arasındaki ilişki bir kere daha vurgulanmaktadır ve daha önceki sonuçlarla tutarlılık göstermektedir. Ayrıca kadın cinsiyet, psöriyazisin

erken yaşta başlaması ve Koebner fenomeni ile de bir ilişki saptanmıştır. Yağ dokusu ve kronik enflamasyon ağrısındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Adipokinler, özellikle leptin ve adinopektin psöriyazis ve PsA hastalarında artmıştır ve deri ve eklem enflamasyonu ve bu sitokinlerin düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.<sup>[12]</sup> Yağ dokusu, tümör nekroz faktör (TNF) alfa gibi pro-enflamatuar sitokinlerin de kaynağı olarak çalışmaktadır. Bu nedenle yağ dokusunun artması ve psöriyazis-PsA arasındaki ilişki hiç de şaşırtıcı değildir.

Geçirilmiş enfeksiyonların enflamatuvar romatizmal hastalıklarda tetikleyici olduğu uzun süredir bilinmektedir. Daha önce bahsettiğimiz Toronto psöriyazis-PsA kohortunda da antibiyotik kullanılmasını gerektirecek enfeksiyonların ve enfeksiyöz diarenin PsA gelişimi açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir. Mikrobiota ve psöriyazis konusunda çok fazla çalışma art arda yapılmaktadır. Ancak henüz psöriyazis-PsA geçişini öngörebilecek bir mikrobiyal faktör ortaya konulamamıştır. PsA hastalarında intestinal bakteriler olan Akkermansia ve Ruminococcus gibi gut homestazını devam ettiren mikroorganizmalar yoktur. Nitekim PsA hastalarında fekal mikrobiota transplantasyonu ile ilgili bir randomize kontrollü çalışma halen yürütülmektedir. RA hastalarında periodontitis patogenetik bir risk faktörü olarak ön plana çıkmıştır. Benzer durum PsA hastalarında da olabilir. Kuzey Avrupa ülkelerinden nüfusun azlığı ve iyi kayıt sistemlerinden dolayı çok değerli bilgiler gelmektedir. Egeberg ve ark.'nın<sup>[13]</sup> yayınladığı çalışmada 5,4 milyon Danimarkalıda 54,210 hafif psöriyazis, 6988 ciddi psöriyazis ve 6428 PsA hastası olduğu belirtilmektedir. Normal popülasyona göre periodontitis insidans oranı hafif psöriyazis, ciddi psöriyazis ve PsA hastalarında görülme sıklığı sırasıyla 1,78 (1,53-207), 2,48 (1,62-3,81), ve 3,75 (2,65-5,31) olarak bulunmuştur. Porfiromonas gingivalis önemli periodontitis sebebidir. *P. gingivalis*'in gingivada IL-17'yi indükte ettiği de gösterilmiştir.<sup>[14]</sup> Mekanistik olarak da enfeksiyon ve psöriyazis arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından periodontitis önemli bir örnektir.

Sigaranın psöriyazis ve PsA için risk faktörü oluşturması konusunda veriler gerçekten de çelişkilidir. 2014 yılında psöriyazis ve sigara arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmıştır. Yirmi beş prevelans, 3 insidans çalışmasını içeren bu meta-analizde sigara ve psöriyazis arasında ilişki saptanmıştır [RO 1,78 (1,52-2,06)].<sup>[15]</sup> Ancak yakın zamanda yayınlanan çok büyük bir toplum kökenli çalışmada bunun aksine sonuçlar elde edilmiştir. Sigara ve PsA arasındaki ilişki 4 çalışmada incelenmiştir. İki çalışmada sigara ve PsA arasında ilişki saptanmamıştır, geniş popülasyon kökenli bir çalışmada sigara ve PsA gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir, hatta sigara miktarı ile PsA ciddiyeti arasında

da ilişki olduğu vurgulanmıştır. 2018 yılında İngiltere'deki THIN veri tabanında sigara ve psöriyazis, PsA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu analizde ilginç olarak sigara içenlerde psöriyazis gelişmesinin daha az, PsA gelişmesinin ise daha yüksek risk oluşturduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki bulgular "smoking paradox" olarak isimlendirilmiştir, ancak çalışma üzerinde metodolojik bazı çekinceler olduğu vurgulanmaktadır.<sup>[16]</sup> Bu nedenlerle psöriyazis/PsA gelişimi ve sigara gelişimi konusunda net bir vurgu yapılmadan önce daha başka çalışmalara gereksinim olduğunu söylemek gerekir. Özellikle toplum kökenli çalışmalarda saptanan sonuçlar mevcut faktörlerin derinlemesine incelenmesini sağlayamamaktadır, oysa iyi tanımlanmış kohortlarda ilginç sonuçlara ulaşılmaktadır. Belki de yukarıda bahsettiğimiz kesinlikten uzak sonuçların aydınlatılması için bu tarzda derinlemesine incelemelere gereksinim vardır. Toronto psöriyazis-PsA kohortundan gelen ilginç bir gözlem bu konuya açıklık getirebilecek tarzdadır. Yedi yüz yirmi sekiz PsA ve 404 psöriyazis hastasının analiz sonuçlarına göre psöriyazis hastalarında şimdiki (%26,7 karşı %22,3) ve geçmişteki (%30,2 karşı %23,4) sigara içme oranları daha yüksektir, psöriyazis hastalarında sigara içme süresi de daha yüksektir (19,4 yıla karşı 15,8 yıl). PsA gelişimi ve sigara arasındaki ilişki incelendiğinde şu anda sigara içenlerle hiç sigara içmemiş hastalar karşılaştırıldığında, sigara içiminin PsA gelişmesini engellediği sonucu çıkmaktadır [RO 0,57 (0,41-0,81)].<sup>[17]</sup> Eğer bu çalışma bu sonuçlardan daha başka bir bilgi vermemiş olsaydı yukarıdaki çalışmalardan birisi olarak geçilebilirdi. Ancak araştırmacılar hastaların bazı genetik özelliklerine de bakarak çalışmaya farklı bir şekil vermişlerdir. Buna göre göre HLA-C\*06 pozitif hastalarda sigara ve PsA arasında bir ilişki gösterilememiştir. Öte yandan HLA-C\*06 negatif psöriyazis hastalarında, sigara ve PsA gelişmesi arasında negatif ilişki daha belirginleşerek devam etmektedir [RO 0,48 (0,3-0,7)]. Özellikle bu çalışma "herhangi bir değişkenin" PsA gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığını değerlendirirken, hastanın genetik olarak taşıdığı yüke de bakmak gerektiğini göstermesi açısından oldukça değerlidir.<sup>[17]</sup>

### c-) Psöriyazis-PsA geçişinde bio-belirteçlerin rolü

Psöriyazis ve PsA geçişini belirleyecek bir bio-belirtecin bulunmasına uzun süredir çalışılmaktadır. GRAPPA grubunun üzerinde en fazla durduğu konulardan birisi de bio-belirteçlerin saptanabilmesidir. Bio-belirteçler konusu gerçekten uzmanlık gerektiren ve karışık bir konudur. Burada çok ayrıntıya girmeden psöriyazis ve PsA geçiş sürecini gösterme potansiyeli olan bir kemokin üzerinde durulacaktır. CXCL-10, lenfosit, monosit, keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden interferon gama ve TNF alfaya

cevap olarak salgılanmaktadır. CXCL-10'un asıl fonksiyonu T-hücreleri, eosinofil, monosit ve natural killer hücrelerin enflamasyon alanına birikmesi ve anjiyostatik özellik göstermesidir. Yukarıda bahsedilen Toronto kohortunda, 8 yıllık takip sonrasında PsA gelişen 46 hastanın başlangıç serum örnekleri çalışılmıştır. PsA gelişmemiş psöriyazis hastaları da kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. CXCL-10 sinoviyal sıvıda kana göre 17 kat daha yüksek bulunmuştur. PsA gelişen hastalarda (ortalama 493 pg/mL), PsA gelişmeyen psöriyazis hastalarında göre (ortalama 371 pg/mL) CXCL-10 daha yüksektir. Çok değişkenli analizde klinik bulgulardan bağımsız olarak CXCL-10'un PsA gelişmesi açısından prediktif bir faktör olduğu bulunmuştur [RO 1,30 (1,1-1,5)]. Ancak PsA geliştikten sonra CXCL-10 düzeyinde anlamlı bir düşme vardır, bu hastaların tedavi alması ile ilgili olabilir, ancak çok net de anlaşılamamıştır. Özetle her ne kadar günlük pratikte kullanılsa da hangi psöriyazis hastasında gelecekte PsA gelişeceğini belirleyecek bio-belirteçler üzerinde çalışılmaktadır, CXCL-10 bu konuda bir belirteç olabilir.<sup>[18]</sup>

Japonya'da 331 psöriyazis hastasını (55'inde PsA) içeren bir kesitsel çalışmada psöriyazis ve PsA gelişimi açısından iki risk faktörü öne çıkmıştır. Birincisi beklendiği gibi turnak tutulumudur, ikincisi ise hiperürisemi varlığıdır. Psöriyazis hastalarının %9'unda, PsA hastalarının %22'sinde hiperürisemi saptanmıştır, [RO 4,18 (1,60-10,96)].<sup>[19]</sup> Bu retrospektif ve kesitsel çalışmanın başka ülke ve kohortlarda da desteklenmesine gereksinim vardır.

#### **d-) Psöriyazis-psöriatik artrit geçişini belirlemede görüntülemenin yeri**

Psöriyazis ve PsA geçişini öngörmede risk faktörlerinin yanı sıra bazı görüntüleme yöntemleri de kullanılabilirliği düşüncesi klinisyenleri heyecanlandırmaktadır. Gerçekten de psöriyazisi olan bir hastada, yapılan bir görüntüleme yöntemi ile ileride PsA gelişeceğini öngörebilsek her şey çok daha kolay olabilir. Ancak görüntüleme yöntemlerinin bu konuda kullanılabilirliğine bakmadan önce OMERACT kriterlerine göre yöntemin değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna göre ölçme yöntemi "geçerliliği", "fizibilitesi" ve "ayırt edebilme kapasitesi" açısından değerlendirilmelidir. Örneğin konuyla ilgili az sayıda pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) olgu kontrol çalışması bulunmaktadır. Bazı hastalarda işe yarayabilir, ancak hangi psöriyazis hastasında ileride PsA gelişecek sorusunun cevabının PET/BT ile verilmesi hem yürütülebilir olmaz, hem de ciddi maddi yük getirir. Bu açıdan bakıldığında ülkemizdeki birçok romatoloji kliniğinde kullanılabilirliği olmasından dolayı ultrasonografi ve yine maliyeti ülkemizde kabul

edilebilir düzeylerde olmasından dolayı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üzerinde daha fazla durulacaktır.

Almanya'da yapılan detaylı bir çalışmada el MRG psöriyazis ve PsA geçişini belirleme amacıyla kullanımı hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. PsA bulgusu olmayan 55 psöriyazis hastası 1,5 tesla MRG ile değerlendirilmiştir. Bu hastaların hiçbirisinde şiş eklem bulunmamaktadır, 21'inde (%38) en az bir hassas eklem vardır, entezit ve daktilit bulgusu yoktur. Psöriyazis hastalarında sağlıklı kontrollere göre herhangi bir enflamatuvar lezyon (%47 karşı %13), sinovit (%38 karşı %7) daha fazlayken osteitis (%11 karşı %10), periartiküler enflamasyon (%4 karşı %10) ve tenosinovit (%4 karşı %0) benzer sıklıkta bulunmuştur.<sup>[20]</sup> Sinoviti olan hastaların %49'u MKF, %43'ü PIF ve %8'i DIF eklemden saptanmıştır. Osteit ise %50 MKF eklemi, %12 PIF ve %37 DIF ekleminde saptanmıştır. Sinovit'leri ciddiyetine göre sınıflandığında hiçbirisi ciddi değilken, çoğunluğu hafif düzeyde saptanmıştır. MRG'de saptanan enflamasyon ile ilişkili tek faktör sigara içiciliğidir. 41/55 hastanın 1 yıl sonra değerlendirilmesi yapılabilmiş ve 12 hastada (%29,6) 1 yıl içerisinde PsA gelişmiştir. PsA gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki farklılıklara bakıldığında; başlangıçta hassas eklem sayısı daha fazla, ağrı VAS, genel sağlık VAS ve HAQ skorları da daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında MR bulguları açısından fark saptanmamıştır. Ancak burada daha ileri analiz yapıldığında ilginç bir sonuca ulaşılmıştır. Hastanın en az bir hassas eklemi ve MR'de bir pozitif bulgusu (sinovit ve/veya osteit) var ise gelecekte PsA %55,5 hastada gelişirken, bu iki durum da negatif ise %15,3 hastada PsA görülmüştür. Bu çalışmaya göre klinik bulgular ile MR'nin kombine kullanımı gelecekte gelişecek PsA'yı öngörebilir. Psöriyazisi olup artrit bulgusu olmayan hastalarda diz, ayak bileği MR görüntülemelerinde farklı oranlarda subklinik enflamasyon saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Ancak bu hastaların takiplerinde kaç hastada PsA geliştiğine dair gözlemsel veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle psöriyazis ve PsA geçişinde kullanımı konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Psöriyazis ve PsA geçişinde ultrasonografinin kullanılması oldukça mantıklı gibi görünmesine rağmen bu konuda sadece 30 psöriyazis hastasını içeren 1 çalışma bulunmaktadır. Bu hastaların 7'sinde takip eden süreç içerisinde PsA gelişmiştir.<sup>[21]</sup> Sadece quadriceps tendonunda kalınlaşma bir risk faktörü olarak ortaya konulmuştur, ancak ultrasonun (US) bu konuda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir.

#### **e-) Psöriyazis ve non-spesifik kas-iskelet semptomları olan hastalarında PsA'ya geçiş**

Psöriyazis hastalarının yaklaşık %30'unda, fizik muayene ile objektif olarak sinovit bulguları gösterilemese de, "non-spesifik" kas iskelet şikayetleri bulunmaktadır. Belki de bu

hastalar PsA gelişmesi için daha fazla risk altında da olabilir. Bu konuda Toronto kohortu tarafından yayınlanan önemli bir çalışma bulunmaktadır. Yaklaşık 8 yıllık takibin sonunda psöriyazisi olup süreç içerisinde PsA gelişen 410 hastanın verisi bu gözle incelenmiştir. Takip sonrasında 57 hastada PsA gelişmiştir. Başlangıçta psöriyazisi olan ancak PsA tanısı konulmamış olan hastaların %23'ünde artralji, %8'inde sabah tutukluğu, %21'inde bel ağrısı, %2'sinde belde katılık, %2'sinde topuk ağrısı, %2'sinde ise enflamatuvar bel ağrısı vardır. Başlangıçta artraljisi olan kadınlarda [RO 2,59 (1,15-5,88)], tutukluk skoru 2'nin üzerinde olanlarda [RO 2,03 (1,02-4,06)], yorgunluk skoru >5 olanlarda [RO 2,36 (1,27-4,39)], ve topuk ağrısı olanlarda [4,18 (1,26-13,8)] daha fazla PsA gelişmiştir. Takip sırasında ağrısı, tutukluğu, yorgunluğu artan ve fiziksel fonksiyonları kötüleşenlerde de PsA daha sıktır.<sup>[22]</sup>

Bu sonuçlar klinisyenlere çok önemli ipuçları vermektedir. Psöriyazisi olan hastalarda kesin PsA tanısı konulmadan yıllar önce non-spesifik eklem şikayetleri başlamaktadır, bu süre 6 yıl önceye kadar gidebilir. Bu hastalar romatoloji polikliniğine yönlendirildiklerinde, eğer artrit, entezit, aksiyal tutulum bulguları saptanmaz ise romatolojik hastalığın yok denilerek hasta gönderilebilir. Oysa bu çalışma sonuçlarına göre psöriyazisi + (eklem ağrısı olan kadın, tutukluk, yorgunluk veya topuk ağrısı) varlığında hastalar daha dikkatli şekilde değerlendirilip, en azından poliklinik kontrollerine çağrılabilirler. Yukarıda ayrıntıları verilen MRG çalışması da bu çalışmanın sonuçlarını doğrulamakta ve ek bilgiler vermektedir. Şöyle ki, psöriyazisi olup PsA kriterlerini doldurmayan hastalarda gelecekte PsA gelişmesini predikte eden faktörler “en az bir eklemde hassasiyet olması” + “MR görüntüleme sinovit ve/veya osteit saptanması” belirlenmiştir. Ne yazık ki osteoartrit ve fibromiyalji hastaları psöriyazisi ve PsA geçişini belirlemede karıştırıcı faktör olmaktadır, bu hastaları bütünsellik içinde değerlendirmek doktora düşmektedir.

### iii-) Psöriyazisi ve PsA arasındaki geçiş engellenebilir mi?

Psöriyazisi hastalarında PsA gelişeceğini öngörme ve mümkünse daha ortaya çıkmadan artriti baskılayabilmek çok parlak bir fikirdir. 2018 yılında Birleşik devletler ve Kanada'da bu konuda bir çalışma başlatılmıştır. Çalışmanın adı “*Preventing Arthritis in a Multicenter Psoriasis at-risk (PAMPA) Population Study*” dir.<sup>[23]</sup> Çalışmanın sonuçları bize gelecekte çok önemli bulgular verecektir. Bu çalışmaya dahil etme kriterleri aynı zamanda konunun toparlanması açısından da yararlı olacaktır.

1. Psöriyazisi süresi >5 yıl ve/veya

2. Vücut yüzey alanı %10'dan fazla etkilenen hastalar Ek olarak aşağıdakilerden birisi;
  - Saçlı deride psöriyazisi
  - Psöriyatik tırnak
  - Üveit
  - Yüksek yorgunluk skoru

1. Herhangi bir psöriyazisi hastasında, aile öyküsünde PsA olması

Hastaların ikiye ayrılarak randomize edilmesi planlanmıştır. Birinci gruba ciddi psöriyazisi nedeniyle biyolojik tedavi verilmesi, ikinci gruba ise konvansiyonel tedaviler ile takip edilmesi planlanmıştır. Toplam planlanan takip süresi 4 yıldır. Takip içerisinde kaç hastada CASPAR kriterlerinde göre PsA gelişeceği birincil son noktadır. Ayrıca hastaların US, genetik, mikrobiom ve deri biyopsileri de bu çalışmada kaydedilecektir. Bu çalışma konu ile ilgili geleceğe dair çok önemli ipuçları verecek olmasından dolayı bizim bilginizi de artıracaktır.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B, U.K., Dizayn: E.B, U.K., Veri Toplama veya İşleme: E.B, U.K., Analiz veya Yorumlama: E.B, U.K., Literatür Arama: E.B, U.K., Yazan: E.B, U.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. Q J Med 1987;62:127-41.
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol 2019;80:251-65.e19.
3. Oyur KB, Engin B, Hatemi G, et al. Turkish PASE: Turkish version of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. Ann Dermatol 2014;26:457-61.
4. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009;160:1040-7.
5. Dogan S, Atakan N, Yıldırım S, Kalyoncu U, Erden A. Evaluation of psoriasis patients with a rheumatologic questionnaire efficiently aids in early detection of psoriatic arthritis. Turkderm -Turk Arch Dermatol Venereology 2017;51:88-91.

6. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:394-401.
7. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:915-23.
8. Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1091-7.
9. 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;76:521-5.
10. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1273-7.
11. Eder L, Abji F, Rosen CF, Chandran V, Gladman DD. The association between obesity and clinical features of psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2017;44:437-43.
12. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2010;146:721-6.
13. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:288-93.
14. Awang RA, Lappin DF, MacPherson A, et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm Res* 2014;63:1001-12.
15. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:304-14.
16. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:41-8.
17. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:219-24.
18. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.*2014;13:272-80.
19. Li X, Miao X, Wang H, Wang Y, Li F, Yang Q, et al. Association of serum uric acid levels in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3676. doi: 10.1097/MD.0000000000003676.
20. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A, Haschka J, Englbrecht M, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2068-74.
21. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:26-30.
22. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:622-9.
23. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:153-66.