



**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKSİYEL TUTULUMLU PSÖRİYATİK ARTRİT  
HASTALARINDA ATLANTOAKSİYEL İNSTABİLİTE SIKLIĞI  
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Huban YILMAZ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mete PEKDİKER**

**HATAY-2025**

**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKSİYEL TUTULUMLU PSÖRİYATİK ARTRİT  
HASTALARINDA ATLANTOAKSİYEL İNSTABİLİTE SIKLIĞI  
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Huban YILMAZ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mete PEKDİKER**

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ ONAY SAYFASI

**AKSİYEL TUTULUMLU PSÖRİYATİK ARTRİT  
HASTALARINDA ATLANTOAKSİYEL İNSTABİLİTE SIKLIĞI  
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. Huban YILMAZ**

Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Onayı

(imza) .....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....  
Doç. Dr. Mete PEKDİKER  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. .... (İmza)

2. .... (İmza)

3. .... (İmza)

### III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER .....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
VII. TEŞEKKÜR .....	x
VIII. ÖZET.....	xi
IX. ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Giriş .....	3
2.2. Tarihçe .....	3
2.3. Epidemiyoloji .....	4
2.4. Etiyopatogenez .....	5
2.4.1. Genetik Faktörler .....	5
2.4.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.4.3. İmmünolojik Faktörler .....	7
2.5. Klinik Özellikler.....	10
2.6. Laboratuvar Bulguları .....	15
2.6.1. Serumda Laboratuvar Bulguları.....	15
2.6.2. Radyolojik Bulgular.....	16
2.7. Tanı .....	18
2.8. Ayırıcı Tanı .....	20
2.9. Komorbiditeler .....	21
2.10. Tedavi .....	23
2.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları .....	23
2.10.2. Farmakolojik Tedavi .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA .....	37

6. SONUÇ .....	41
7. KAYNAKLAR .....	43

## IV. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Moll ve Wright'in tanımladığı PsA tutulum şekilleri.....	11
<b>Tablo 2.</b> CASPAR sınıflandırma kriterleri.....	19
<b>Tablo 3.</b> Psöriyatik artritte periferik eklem tutulumunda ayırıcı tanı .....	21
<b>Tablo 4.</b> Hedefe yönelik DMARD'lar .....	28
<b>Tablo 5.</b> Çalışma grubunun demografik ve komorbidite verileri .....	33
<b>Tablo 6.</b> Çalışma grubunun PsA ilişkili verileri .....	34
<b>Tablo 7.</b> Çalışma grubunun tedavi verileri .....	34
<b>Tablo 8.</b> Çalışma grubunun Ps ilişkili verileri .....	35
<b>Tablo 9.</b> Çalışma grubunun atlantoaksiyel instabilite verileri .....	35
<b>Tablo 10.</b> Atlantoaksiyel instabilitesi olan ve olmayan iki grubun karşılaştırılması. .	36

## V. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> PsA'da anahtar hücre tipleri ve anahtar inflamatuvar mediatörlerin salgılanması.....	8
<b>Şekil 2.</b> PsA'da doğal ve edinsel immun yanıt yolakları.....	9
<b>Şekil 3.</b> DIF tutulumu ile görülen pencil in-cup deformitesi.....	17
<b>Şekil 4.</b> Asimetrik sakroileit tutulumu .....	18
<b>Şekil 5.</b> PsA'da DMARD kullanımı .....	25

## VI. KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AAİ</b>	: Atlantoaksiyel Instabilite
<b>AAS</b>	: Atlantoaksiyel Subluksasyon
<b>aAAS</b>	: Anterior Atlantoaksiyel Subluksasyon
<b>ACC/AHA</b>	: American College of Cardiology / American Heart Association
<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>ACR20</b>	: American College of Rheumatology %20 Yanıt Kriteri
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-siklik Sitrülünize Peptid Antikoru
<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>ASAS</b>	: Assessment of SpondyloArthritis International Society
<b>axPsA</b>	: Aksiyel Psöriyatik Artrit
<b>axSpA</b>	: Aksiyel Spondiloartrit
<b>BASDAI</b>	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>bDMARD</b>	: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antirromatizmal İlaç
<b>BMP</b>	: Bone Morphogenetic Protein (Kemik Morfojenik Protein)
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CARD14</b>	: Caspase Recruitment Domain Family Member 14
<b>CALİN</b>	: Calin İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri
<b>CASPAR</b>	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (Psöriyatik Artrit Sınıflama Kriterleri)
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>CTLA-4</b>	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
<b>DAPSA</b>	: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis
<b>DİF</b>	: Distal İnterfalangeal Eklem
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DMARD</b>	: Disease Modifying Antirheumatic Drug (Hastalık Modifiye Edici Antirromatizmal İlaç)
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EULAR</b>	: European Alliance of Associations for Rheumatology

<b>GWAS</b>	: Genome-Wide Association Study (Genom apında İlişkilendirme alışması)
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan immn yetmezlik virs)
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen
<b>HLA-B27</b>	: Human Leukocyte Antigen B27
<b>HLA-C0602</b>	: Human Leukocyte Antigen C0602
<b>HLA-Cw06</b>	: Human Leukocyte Antigen Cw06
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
<b>IgA</b>	: İmmnoglobulin A
<b>IL-6</b>	: Interlkin-6
<b>IL-12</b>	: Interlkin-12
<b>IL-17</b>	: Interlkin-17
<b>IL-22</b>	: Interlkin-22
<b>IL-23</b>	: Interlkin-23
<b>JAK</b>	: Janus Kinaz
<b>JAK1</b>	: Janus Kinaz 1
<b>JAK3</b>	: Janus Kinaz 3
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>ksDMARD</b>	: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antirromatizmal İla
<b>LEF</b>	: Leflunomid
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibility Complex (Majr Histouyumluluk Kompleksi)
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Grntleme
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NF-κB</b>	: Nkleer Faktr Kappa-B
<b>NSAİİ</b>	: Non-steroid Antiinflamatuvar İla
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>PASI</b>	: Psoriasis Area and Severity Index
<b>PASRI</b>	: Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiologic Index (Psriyatik Artrit Spondilit Radyolojik İndeksi)
<b>PDE-4</b>	: Fosfodiesteraz-4

<b>Ps</b>	: Psöriyasis
<b>PsA</b>	: Psöriyatik Artrit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RANK</b>	: Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B
<b>RANKL</b>	: Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand
<b>ReA</b>	: Reaktif Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>SpA</b>	: Spondiloartrit
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>SSZ</b>	: Sülfasalazin
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor Beta
<b>Th1</b>	: T Helper 1 Lenfosit
<b>Th2</b>	: T Helper 2 Lenfosit
<b>Th17</b>	: T Helper 17 Lenfosit
<b>Th22</b>	: T Helper 22 Lenfosit
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktörü
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
<b>TNFAIP3</b>	: Tumor Necrosis Factor Alpha–Induced Protein 3
<b>TNIP1</b>	: TNFAIP3 Interacting Protein 1
<b>tsDMARD</b>	: Hedefe Yönelik Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VS</b>	: Vertikal Subluksasyon

## VII. TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan, özveri ve desteğini esirgemeyen asistanlığım süresince her zaman bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mete PEKDİKER'e özellikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, zorda kaldığım zamanlarda yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hasan KAYA'ya , Prof. Dr. Edip UÇAR'a, Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN'a, Prof. Dr. Mehmet DEMİR'e, Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT'a, Doç. Dr. Eren GÜRKAN'a, Doç. Dr. Müge ÖZSAN YILMAZ'a, Doç. Dr. Gezmiş KİMYON'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca iyi ve kötü günlerimizde birbirimize destek olup sırt sırta verdiğimiz başta canım eş kıdemli asistan arkadaşlarım ve iç hastalıkları asistan grubumdaki değerli arkadaşlarımın hepsine ayrı ayrı çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen ve en zor günlerimde yanımda olan sevgili annem ve asistanlık sürecimin sonuna yaklaşırken kaybettiğim, derin bir acıyla andığım rahmetli babam ve değerli kardeşlerime teşekkür ederim.

Son olarak sevgili eşim Hüseyin YILMAZ'a bu sürecin her aşamasında yanımda olduğu ve varlığıyla bana güç verdiği için sonsuz teşekkür ederim.

## VIII. ÖZET

**Amaç:** Psöriyatik artrit (PsA), aksiyel iskeleti etkileyebilen kronik inflamatuvar hastalıktır. Atlantoaksiyel instabilite (AAİ), tüm inflamatuvar artritlerde önemli komplikasyondur ancak PsA olgularında AAİ monitörizasyonu konusunda konsensus yoktur. Çalışmamızda, aksiyel PsA olgularında AAİ sıklığını ve ilişkili faktörleri saptayarak bu konuda yol gösterici bilgiler sunmayı amaçladık.

**Materyal-metod:** ‘CASPAR’ kriteriyle PsA olarak sınıflandırılmış ve ‘Calin’ kriterine göre aksiyel tutulumlu olarak değerlendirilmiş erişkin PsA olguları tek merkezden çalışmaya alındı. Omurgayı etkileyebilen inflamatuvar veya non-inflamatuvar hastalığı olanlar çalışmadan dışlandı. Elektronik hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Lateral nötral/tam ekstansiyon/tam fleksiyon ve ağız açık anteroposterior filmler AAİ lezyonlarını değerlendirmek amacıyla hastalara kör üç romatolog tarafından okundu.

**Bulgular:** Çalışmaya ortalama yaşı 48,8 yıl ve ortalama PsA süresi 7,4 yıl olan ve %57’si kadın toplam 100 hasta alındı. Hastaların %18’inde toplam 20 adet AAİ lezyonu saptandı; subaksiyel sublüksasyon(SAS) sekiz, anterior atlantoaksiyel sublüksasyon (AAS) yedi, posterior AAS üç, lateral AAS bir ve vertikal sublüksasyon(VS) bir olguda saptandı. Atlantoaksiyel instabiliteye sahip grupta psöriyazis(Ps) varlığı ( $p = 0,037$ ), skalp psöriyazisi ( $p < 0,001$ ), Ps ve PsA için hedefe yönelik tedavi kullanımı ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) AAİ-negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

**Sonuç:** Hedefe yönelik tedavi kullanan Ps ve PsA olguları indirekt olarak konvansiyonel tedavilere dirençli ve yüksek hastalık aktiviteli olguları yansıtılmalarından dolayı bu PsA olgularının AAİ açısından monitörize edilmesi akılcı bir yaklaşım olabilir. Konuyu daha iyi aydınlatılmak için sensitif görüntüleme metodlarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Atlantoaksiyel eklem, Psöriyatik artrit, Radyografi, Servikal vertebra

## IX. ABSTRACT

**Objective:** Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that may involve the axial skeleton. Atlantoaxial instability (AAI) is an important complication observed across inflammatory arthritides; however, there is no consensus regarding the monitoring of AAI in PsA. In this study, we aimed to determine the frequency of AAI and associated factors in patients with axial PsA, thereby providing clinically relevant guidance for the management of this condition.

**Materials and Methods:** Adult PsA patients classified according to the CASPAR criteria and evaluated as having axial involvement based on the Calin criteria were included in a single-center study. Individuals with other inflammatory or non-inflammatory spinal disorders were excluded. Electronic medical records were reviewed retrospectively. Lateral neutral, full extension, full flexion, and open-mouth anteroposterior radiographs were independently assessed by three blinded rheumatologists to evaluate AAI lesions.

**Results:** A total of 100 patients were included, with a mean age of 48.8 years, and mean psoriasis duration of 13.7 years; 57% were female. A total of 20 AAI lesions were identified in 18% of patients. These included eight subaxial subluxations, seven anterior atlantoaxial subluxations (AAS), three posterior AAS, one lateral AAS, and one vertical subluxation. Psoriasis ( $p = 0.037$ ), scalp involvement ( $p < 0.001$ ), use of targeted therapy for both psoriasis and PsA ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively) were significantly more frequent in the AAI-positive group compared with the AAI-negative group.

**Conclusion:** The higher prevalence of targeted therapies in patients with Ps and PsA indirectly reflects treatment resistance and higher disease activity. Therefore, monitoring such patients for AAI may represent a prudent clinical approach. Prospective studies employing more sensitive imaging modalities are needed to better clarify this association.

**Keywords:** Atlantoaxial joint, Cervical spine, Psoriatic arthritis, Radiography

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriyatik artrit (PsA), heterojen klinik spektruma sahip kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Spondiloartrit (SpA) grubu bir romatolojik hastalık olan PsA, Ps'li olguların %30'unu etkilemektedir. Prevelansı %0,10-0,25 arasında olup genellikle 30-60 yaş arasındaki erişkin bireyleri etkiler ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Etiyopatogenezi multifaktöryel olup başta genetik faktörler olmak üzere çevresel faktörler de etkilidir. Eklem, entezis, tendonlar, deri ve tırnak gibi farklı yapılar PsA'da hedef dokular olabilir. Eroziv artropati ile ilişkili olan PsA, tıpkı romatoid artrit (RA) gibi fonksiyonel disabilite, iş gücü kaybı ve hayat kalitesinde azalma ile ilişkilidir (1).

Psöriyatik artrit epidemiyolojik verileri çalışmalara göre geniş bir değişkenlik göstermektedir. Güncel literatürde PsA'nın genel popülasyondaki prevalansının %0.1 ile %1 arasında olduğu bildirilmektedir. 2018 yılında yapılan ve 133/100.000 (%0.13) prevalans oranı bildiren geniş kapsamlı bir meta-analiz, farklı coğrafyalarda değişen tanı kriterleri ve metodolojik farkların bu heterojenliği açıkladığını vurgulamaktadır. Buna ek olarak, yıllık insidans oranı 8.26/100.000 kişi olarak rapor edilmiştir. Psöriyasisli bireylerde PsA gelişme oranı yaklaşık %20 olup, PsA'nın önemli bir bölümünün tanı almamış olabileceği belirtilmektedir (2).

Psöriyatik artrit genellikle periferik eklem tutulumu ile karakterize olmasına karşın erken PsA olgularının %5-28'inde, yerleşik PsA olgularının %25-70'inde aksiyel tutulum görülmektedir. Aksiyel PsA (axPsA), hem ankilozan spondilit (AS) benzeri sakroiliitin eşlik ettiği spinal inflamasyon ile karakterize olabilirken hem de sakroiliitin eşlik etmediği spondilit ile seyredebilir. HLA-B27 geni, tırnak tutulumu, periostit, erode olmuş eklem sayısının fazlalığı ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi faktörler axPsA için risk faktörleridir. Servikal tutulumlu axPsA ise PsA olgularının %35-75'inde görülür; uzun hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile koreledir. Üst servikal vertebra tutulumu C1-C2 artrit ile seyirli olup AAİ'ye yol açabilecekken alt

vertebraların tutulumu genellikle yeni kemik oluşumu (sindesmofit) formasyonu ile karakterizedir (3).

Atlantoaksiyel instabilite, tüm inflamatuvar artrit grubu hastalıklarda (RA, AS, PsA) karşımıza çıkabilecek bir komplikasyondur (4). Asemptomatik formdan ölüme yol açabilecek nörolojik komplikasyonlara kadar farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Atlantoaksiyel subluksasyon (AAS: anterior (a), lateral (l), posterior (p)), SAS ve VS olmak üzere farklı radyolojik formlarda meydana gelebilir ancak günümüzde nasıl takip edileceğine dair bir görüntüleme konsensusu yoktur (5). İnflamatuvar artrit grubu hastalıklarda AAİ patogenezi net olarak bilinmemektedir ancak C1-C2 sinoviti, juksta-artiküler kemik erozyonu, eklem ankilozu, lokal osteoporoz, pannus formasyonu ve ligamentöz laksite gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir (5-7).

Psöriyatik artrit, servikal omurgayı hem AS gibi etkileyebilirken hem de RA'nın periferik eklemlerde erozyon/subluksasyon gibi hasarlara yol açtığı şekilde destrüktif spondilite yol açabilir (8). Servikal omurgayı sıkça tutabilen ve bu alanda eroziv değişikliklere yol açabilen PsA hastalığında AAİ sıklığı ve risk faktörleri açısından yeterli çalışma yoktur. Literatürdeki veriler genellikle olgu sunumu şeklindedir ve AAİ'nin tüm formlarını inceleyen bir çalışma yoktur (9, 10). Bu çalışmadaki amacımız, axPsA olgularında AAİ sıklığını ve ilişkili faktörleri ortaya koyarak bu ciddi komplikasyon açısından PsA yönetimine katkı sunmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Giriş

Psöriyatik artrit, Ps ile bağlantılı olarak gelişen ve kas-iskelet sistemini etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (11). Bu hastalıkta deri ve tırnak lezyonlarına ek olarak artrit, daktilit ve/veya entezit gibi kas-iskelet sistemi bulguları gözlemlenir. Periferik eklemlerin yanı sıra aksiyel tutulum da meydana gelebilir. Periferik eklemlerde, tıpkı RA gibi eroziv artropatiye neden olabilmektedir (12). Romatoid faktör(RF) çoğunlukla negatif olduğu için seronegatif spondiloartritler (SpA) grubunda yer alır. HLA genleriyle ilişkisi ve özgün klinik özellikleri nedeniyle bu grup içinde değerlendirilmektedir (13).

### 2.2. Tarihçe

Psöriyasis ile eklem tutulumu arasındaki bağlantı ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından tanımlanmıştır. "Psöriyasis arthritique" terimi ise 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888'de Bourdillon, Ps ile birlikte görülen artrit detaylandırarak distal interfalangeal (DIF) eklem tutulumuna dikkat çekmiştir. 1948 yılında RF'nin keşfedilmesi, RA ve RF arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmuş; bu da PsA'yı diğer artrit türlerinden ayırt etme sürecini hızlandırmıştır (14). Wright, 1959 yılında DIF tutulumu, sakroiliit ve artrit mutilans gibi PsA'ya özgü bulguları vurgulayarak "PsA" teriminin kullanılmasını önermiştir. Bu öneri, 1964 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından kabul edilmiştir (15). Moll ve Wright'ın 1973 yılında yaptığı sınıflandırma ile entezit, daktilit, tırnak tutulumu ve asimetrik eklem tutulumları gibi klinik özellikler netleştirilmiş ve PsA, RF negatifliği ve AS ile reaktif artrit (ReA) benzerlikleri sebebiyle seronegatif SpA arasında sınıflandırılmıştır (16). Günümüzde yaygın biçimde kullanılan CASPAR sınıflama kriterleri ise 2006 yılında geliştirilmiştir (17).

### 2.3. Epidemiyoloji

Her iki cinsiyette benzer oranlarda görülen PsA, en sık 30 ila 50 yaşları arasında tanı almaktadır. Irksal eğilim gösterdiğine dair net bir bulgu olmamakla birlikte, beyaz ırkta siyalara göre daha sık rapor edilmiştir. Psöriyasis ve PsA gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir rol oynamaktadır. PsA hastalarının birinci derece yakınlarında %20 oranında Ps, %5 oranında ise PsA öyküsü bulunmaktadır (18).

Genel popülasyonda PsA prevalansı %0.1–1 arasında değişmekte olup, yıllık insidansın yaklaşık 8.26/100.000 kişi olduğu bildirilmektedir (2). Bu farklılıkların nedeni olarak coğrafi farklılıklar, kullanılan tanı kriterleri ve klinik merkezler arası deneyim çeşitliliği gösterilmektedir. CASPAR kriterlerinin yaygınlaşması, epidemiyolojik çalışmalarda artışa yol açmıştır. Örneğin, Eder ve arkadaşlarının 2019 yılında Kanada’da gerçekleştirdiği çalışmada PsA’nın genel popülasyondaki tahmini prevalansı 17/10.000, insidansı ise 15/100.000 olarak belirlenmiştir (19). Norveç’te Madland ve ark. ile İngiltere’de Ogdie ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda da benzer şekilde prevalans %0.19 olarak saptanmıştır (20, 21). Türkiye’de 2010 yılında Havsa’da yapılan bir toplum taramasında Ps prevalansı %0.424, PsA prevalansı ise %0.050 olarak bulunmuştur. Psöriyasisli bireyler içinde PsA görülme oranı %12 olarak bildirilmiştir (22). Eder ve ark., 2016 yılında 464 Ps hastasının 8 yıllık takibini içeren çalışmasında, bu hastaların %10.9’unda (n = 51) PsA geliştiğini ve yıllık insidans oranının %2.7 olduğunu raporlamışlardır (23).

Psöriyasis, PsA olgularında genellikle eklem bulgularından önce başlar ve deri ile eklem tutulumunun arasında ortalama 7-8 yıllık bir süre bulunmaktadır (24). Psöriyatik artrit tanısı konulan bireylerin yaklaşık %70’inde önceden Ps tanısı mevcutken; %30’unda cilt bulguları artrit ile eşzamanlı ya da sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda ise (%13-15) artrit, cilt lezyonlarından önce gelişmektedir; yaklaşık %15’lik bir grupta ise her iki bulgu eşzamanlı izlenmektedir (25). Psöriyasisin şiddeti ile eklem tutulumunun düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Eder ve arkadaşlarının 2016’daki prospektif çalışmasında, tırnak distrofisi, saçlı deri ve perianal bölgede Ps bulgusu olan hastalarda PsA gelişme riskinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (26).

## 2.4. Etiyopatogenez

Psöriyasis ve PsA kesin nedenleri henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, bağışıklık sistemine ait mekanizmalar ve çevresel faktörlerin bir arada rol oynadığı kabul edilmektedir (27).

### 2.4.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler, PsA'nın gelişiminde önemli bir bileşen olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden CASPAR sınıflandırma kriterlerinde ailede Ps öyküsü olması, bireyde Ps olması kadar puanlamaya etki etmektedir. Özellikle geniş popülasyon çalışmaları ve genom çapında ilişkilendirme analizleri (GWAS) bu görüşü destekleyen pek çok bulgu sunmuştur. Psöriasis ve PsA hastalarının yaklaşık yarısında birinci derece akrabalarda benzer hastalık öyküsüne rastlanmaktadır. Aile bireylerinde PsA bulunan kişilerin hastalığa yakalanma riskinin yaklaşık 55 kat arttığı rapor edilmiştir (28). Bu da kalıtsal faktörlerin etkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca, HLA sınıf I molekülleriyle olan ilişkiler başta olmak üzere, aile ve ikiz çalışmaları genetik mirasın gücünü vurgulamaktadır (29). Psöriyasiste kalıtım oranı %50 ile %90 arasında değişirken, bu oran PsA'da %80 ile %100 arasında bildirilmektedir (30). Monozigot ikizler arasında daha yüksek hastalık birlikteliği bulunması da genetik aktarımı desteklemektedir (31).

Psöriyatik hastalıkların genetik temelini araştıran çalışmalarda, özellikle 6. kromozomun kısa kolunda yer alan majör histouyumculuk kompleksi (MHC) bölgesi ön plana çıkmıştır. Psöriyatik artrit ile en güçlü bağlantılar MHC sınıf I bölgesinde tespit edilmiştir. Bu bağlamda, HLA-B0801, B38:01, B39:01, B27 ve C06:02 allellerinin PsA hastalarında daha sık görüldüğü belirlenmiştir (31). Bu genetik varyantlar farklı klinik alt tiplerle de ilişkilendirilmiştir: Daktilit, HLA-B27:05 ve B08:01 ile; entezit ise B25:05-C01:02 ile bağlantılıdır. Bunun yanı sıra, B08:0101-C07:01:01 genişletilmiş haplotipinin, sinovit, eklem deformasyonu ve füzyon gibi ağır klinik tablolarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (32).

Cilt ve eklem semptomları arasındaki sürenin daha kısa olmasına HLA-B27 alleli neden olurken, HLA-C\*0602 taşıyıcılığının bu süreci uzattığı ve daha hafif

eklem bulguları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (33).Yine GWAS kapsamındaki genetik incelemeler, hem Ps hem de PsA hastalarında TNF, IL-12A/12B, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilgili gen bölgelerinde; ayrıca nükleer faktör kappa beta (NF-κB) yolaklarına dahil olan TNIP1, CARD14 ve TNFAIP3 genlerinde polimorfizm sıklığının arttığını göstermiştir (31, 33).

#### 2.4.2. Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığa ek olarak PsA'nın ortaya çıkışında bazı çevresel faktörlerin de tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler arasında bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, psikolojik stres, obezite, fiziksel travma ve sigara kullanımı sayılabilir. Enfeksiyöz ajanlar içinde en fazla dikkat çeken patojenler streptokok türleridir. Özellikle tonsillektomi geçirmiş bireylerde, streptokokal enfeksiyonların Ps gelişimini kolaylaştırdığı ve psöriyatik cilt lezyonlarından alınan örneklerde streptokok kolonizasyonunun yaygın olduğu gösterilmiştir (34).

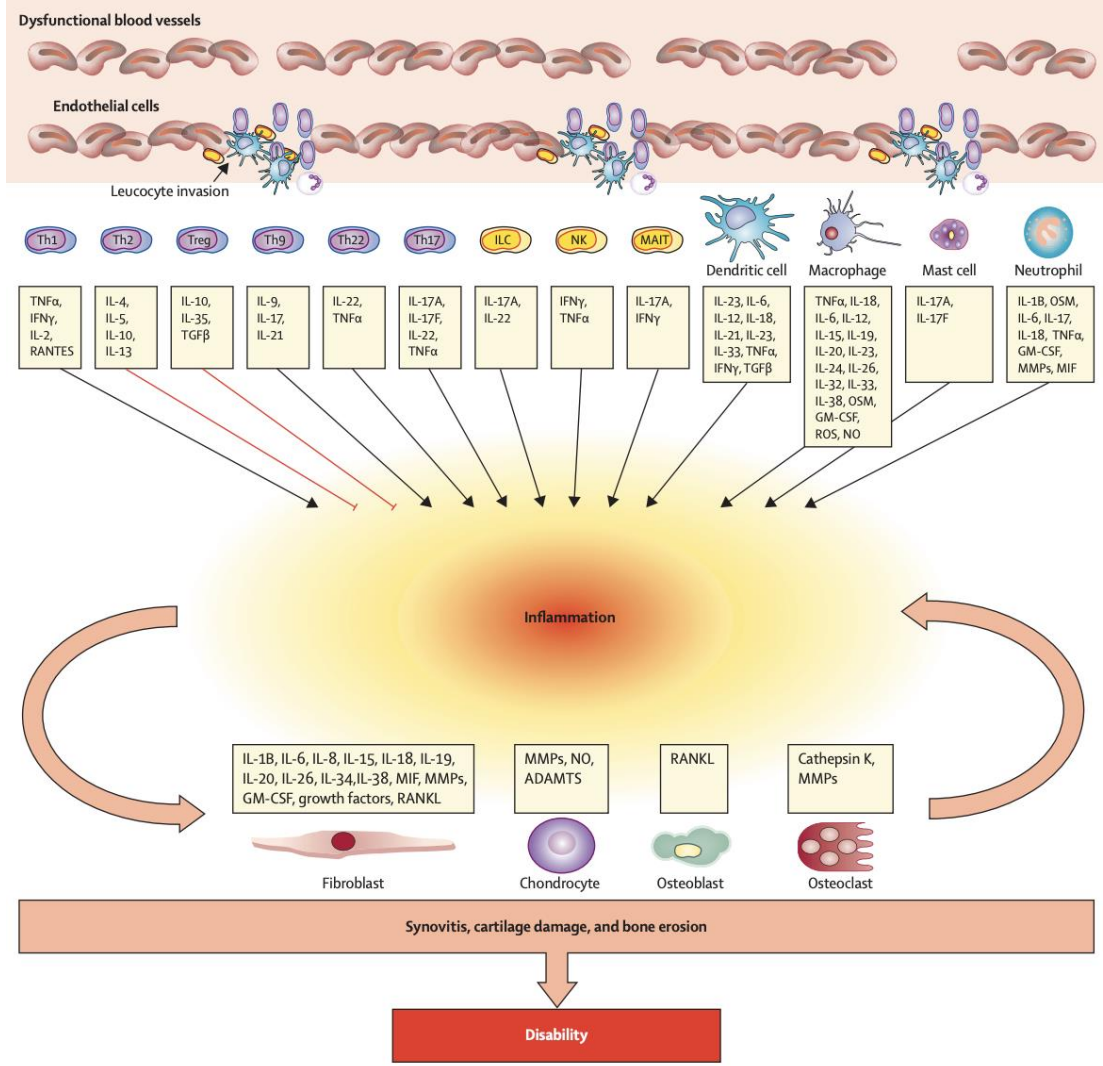
Ayrıca, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif bireylerde PsA görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Bu durumun hem viral enfeksiyonun doğrudan etkisiyle hem de HIV'in CD4+/CD8+ T hücre dengesi üzerinde oluşturduğu immünolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (35, 36). Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen bozulmalar da hastalığın patogeneze katkı sağlayabilir. Özellikle, mikrobiyal dengenin bozulup patojenlerin baskın hale gelmesiyle Th17 hücreleri, toll-like reseptörler (TLR), dendritik ve mast hücreler aracılığıyla inflamatuvar süreçlerin tetiklendiği bildirilmiştir. Psöriyatik artrit ile inflamatuvar bağırsak hastalıklarının sık birlikteliği ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı olmayan bireylerde de bağırsak mukozasında subklinik inflamasyonun gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir (37).

Psöriyatik döküntülerin travmaya açık bölgelerde sıkça gelişmesi, travmanın Ps patogenezinde etkili olduğuna işaret etmektedir (Köbner fenomeni) (38). Obezite, Ps için bilinen bir risk faktörüdür ve PsA gelişiminde de dolaylı bir risk artışına yol açabilir. Genç erişkin bireyler arasında yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi yüksek olanların PsA gelişimine daha yatkın olduğu, ancak bu ilişkinin zayıf düzeyde olduğu raporlanmıştır (38). Sigara kullanımı ile PsA gelişimi arasında ters yönlü bir

ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu durum özellikle HLA-Cw06 alleli taşımayan bireylerde daha belirgin gözlenmiştir (39). Bir başka çalışmada ise sigaranın axPsA olgularında, aksiyel tutulumsuz PsA olgularına göre daha sık saptandığı ve radyografik sakroiliit ile ilişkili olduğu saptanmıştır (40). Solmaz ve ark.'nın PsArt-ID kohortunda yaptığı geniş çaplı çalışmada, güncel sigara kullanımının aksiyel PsA için bağımsız bir risk faktörü olduğu (OR 1.42) ve radyografik sakroiliit gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı (OR 6.6) gösterilmiştir (41).

### **2.4.3. İmmünolojik Faktörler**

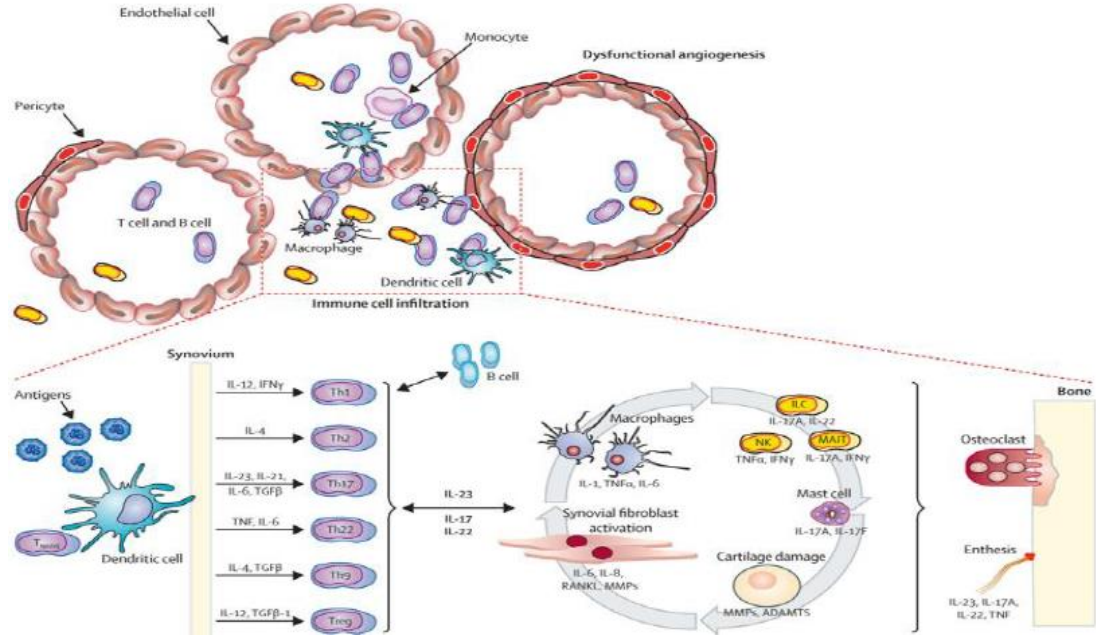
Sinoviyal dokuda hücre çoğalması (hiperplazi), inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülaritenin artışı PsA'nın ayırt edici patolojik özellikleri arasında yer almaktadır (42). Psöriyatik artritte sinoviyal histopatoloji, RA'da görülen değişikliklerle benzerlik göstermektedir. Her iki durumda da sinoviyal hücrelerde hiperplazi ve mononükleer hücre infiltrasyonu izlenir. Ancak, PsA'da sinoviyal hiperplazi ve makrofaj yoğunluğu RA'ya kıyasla daha azdır. Buna karşılık, sinoviyal damar yapılarında belirgin artışın PsA'da daha fazla olduğu bildirilmektedir (43).



**Şekil 1.** PsA’da anahtar hücre tipleri ve anahtar inflammatuar mediatörlerin salgılanması (35)

Psöriyasis ve PsA gelişiminde doğal (innate) ve edinsel (adaptif) bağışıklık sistemleri arasındaki denge bozulmakta ve her iki sistemin de aktivasyonu hastalık sürecine katkı sağlamaktadır (Şekil 1). Enfeksiyonlar, travmatik olaylar, stres ve obezite gibi çevresel etkenlerle tetiklenen bağışıklık yanıtı sonucunda, dendritik hücreler çeşitli T lenfosit alt gruplarını —Th1, Th2, Th17, Th22 ve Treg— aktive eder. Bu hücresel aktiviteye makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve doğal lenfoid hücreler de katılarak proinflammatuar ve antiinflammatuar sitokinlerin salınımına neden olur. T hücrelerinin aracılık ettiği bu süreçte IL-17, IL-22, TNF ve IL-23 gibi sitokinler merkezi rol oynamakta; sinoviyal fibroblast benzeri sinoviyositlerin yanı sıra osteoblast, osteoklast ve kondrositleri de etkileyerek inflamasyonun sürdürülmesini

sağlamaktadır. Bu moleküler etkileşimler sonucunda inflamasyon gelişmekte, keratinositlerin aşırı çoğalması ile ciltte psöriyatik değişiklikler ortaya çıkmakta ve sinoviyal dokuda ve kemik yapılarında yapısal bozulmalar meydana gelmektedir (35) (Şekil 2).



**Şekil 2.** PsA'da doğal ve edinsel immun yanıt yolları

Entezis bölgelerinde stres ve travma gibi çevresel uyaranlara yanıt olarak IL-23 salınımı artmakta, bu da IL-17, IL-22 ve TNF gibi inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle hem kemik yıkımı hem de anormal kemik oluşumuna zemin hazırlamaktadır. IL-17 salgılayan hücrelerin çoğalmasıyla birlikte sinoviyal inflamasyon ve neoangiogenezde artış göstermektedir. Aynı zamanda sinoviyositlerden salınan NF-κB ve RANK ligand (RANKL) düzeylerindeki artış, TNF ve IL-17 ile birlikte osteoklast öncüllerinin aktif osteoklastlara dönüşümünü tetiklemekte ve böylece kemik erozyonuna neden olmaktadır. Osteoklastogenez sürecinde RANK molekülü, osteoblast öncülleri tarafından salınan RANKL ile etkileşerek osteoblastik farklılaşmayı da uyarır. Yeni kemik formasyonu henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, TGF-β, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kemik morfojenik proteinler (BMP) ve Wnt sinyal yollarının bu sürece katkı sağladığı düşünülmektedir (44, 45). Başta TNF olmak üzere çeşitli sitokinlerin etkisiyle matriks metalloproteinaz (MMP) düzeylerinin artması da kıkırdak yıkımına katkıda bulunur.

Tüm bu bağışıklık temelli mekanizmalar sonucunda, klinik tabloda entezofit, ankiloz, periostit ve sindesmofit gibi yapısal değişiklikler ortaya çıkmaktadır (46, 47).

Psöriyatik artrit patogenezinin temel sorularından biri, Th17 hücrelerinin hastalıkta gerçekten merkezi bir role sahip olup olmadığıdır. Yapılan bir çalışmada, hem CD4+ Th17 hem de CD8+ Th17 hücrelerinin PsA hastalarında, RA hastaları ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48). Ayrıca, CD8+ T hücrelerinin sinoviyal sıvıda RA hastalarına kıyasla PsA hastalarında daha yoğun bulunduğu; bu artışın eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile korelasyon gösterdiği, doppler ultrasonografide aktif sinovit ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, Ps hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada, bu bireylerde serum IL-23 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, IL-17 ve IL-23 hedefli biyolojik ajanların PsA tedavisinde etkili birer seçenek olarak klinik kullanıma girdiği görülmektedir (49).

## 2.5. Klinik Özellikler

Psöriyatik artrit hastalarında en yaygın klinik bulgular arasında psöriyatik deri lezyonları, eklem ağrısı ve sabah tutukluğu yer almaktadır. Sabah tutukluğu genellikle 30 dakikadan uzun sürmekte olup, fiziksel hareketle birlikte eklem ağrılarında belirgin bir azalma görülmektedir. Psöriyatik artrit, periferik ve aksiyel eklem tutulumlarıyla birlikte entezit, daktilit, tırnak distrofisi, gözde üveit ve gastrointestinal sistem bulgularıyla kendini gösterebilir. Artrit semptomları ile başvuran hastaların yaklaşık %60–70’inde Ps öyküsü mevcuttur (49).

Etkilenen eklemlerde fizik muayenede en sık saptanan bulgular; eklem şişliği, efüzyon ve hassasiyettir (50). Hastalık, sadece bir eklem etkilendiği izole monoartrit formundan, omurga tutulumunun ön planda olduğu aksiyel paternlere kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Aynı hastada zaman içerisinde farklı tutulum paternlerinin birbirine dönüşmesi mümkündür. Moll ve Wright tarafından geliştirilen klinik sınıflama, PsA’yı beş ayrı tipe ayırmakta olup, bu sınıflandırma günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (Tablo 1) (51).

**Tablo 1.** Moll ve Wright'in tanımladığı PsA tutulum şekilleri.

<b>Eklem Tutulum Şekli</b>	<b>Sıklık</b>
Distal interfalangeal eklem tutulumlu artrit	%5–10
Asimetrik oligoartrit	%70–80
Simetrik poliartrit (romatoid artrit benzeri)	%5–20
Spondilit	%5–20
Artritis mutilans	%1–5

Asimetrik oligoartiküler form PsA'da en yaygın görülen eklem tutulum tipidir. Bu formda, genellikle beşten az sayıda eklem etkilenir ve tutulum çoğunlukla asimetrik dağılım gösterir. Erkek bireylerde daha sık rastlanan bu tutulumda, diz eklemi en sık etkilenenlerden biri olup; DİF, PİF ve metakarpofalangeal(MKF) eklemler de sıklıkla tutulum gösterir. Simetrik poliartriküler formda ise beş veya daha fazla eklem tutulumu söz konusudur. Kadın bireylerde daha sık görülen bu form, simetrik tutulum paterni ve küçük el eklemlerinin etkilenmesi nedeniyle RA ile karışabilir. Bu tutulum biçimi hastalığın erken evrelerinde daha nadir görülmekte, ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde sıklığı artmaktadır (31).

Artritis mutilans ve DİF eklemi tutulumu PsA'ya özgü olarak değerlendirilen daha karakteristik tutulum tipleridir. PsA hastalarının yaklaşık %5–10'unda bu formlar görülür ve çoğunlukla daktilit ile tırnak lezyonları ile birlikte seyreder. Artritis mutilans, PsA'nın en ağır klinik formudur; ciddi eklem yıkımına yol açabilir ve periferik eklemlerde kemik erozyonu, falankslarda kısalma ve teleskop benzeri parmak deformitelerine neden olabilir. Görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildiğinde bu formda eklem erozyonları, osteoliz ve "kalem-hokka" görünümü dikkat çeker (52).

### **Aksiyel Tutulumun Klinik Özellikleri**

Psöriyatik artritte aksiyel tutulum, hastalığın periferik eklem tutulumuna ek olarak omurga ve sakroiliak eklemlerde inflamasyon gelişmesi ile karakterizedir. Bu tutulum, hastalık süresinin uzaması ile birlikte belirgin şekilde artmakta; uzun yıllar boyunca takip edilen kohortlarda aksiyel belirtilerin kademeli olarak daha sık hale geldiği gösterilmektedir. Aksiyel tutulumun gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Özellikle HLA-B27 pozitifliği, sakroiliak eklem tutulumuna eğilimi artırmakta ve hastalığın daha ağır bir aksiyel fenotip göstermesine

neden olmaktadır (53). Bununla birlikte, HLA-B27 negatif hastalarda da aksiyel tutulum görülebilmekte ve bu fenotip, ankiroz spondilit (AS) ile PsA arasındaki klinik geçişkenliği desteklemektedir (54).

Aksiyel PsA, klinik olarak bel ağrısı, sabah tutukluğu, egzersizle rahatlayan ancak istirahatle artan inflamatuvar nitelikte sırt ağrısı ile kendini gösterir. AS'deki klasik inflamatuvar bel ağrısına benzer özellikler taşısa da, PsA'nın aksiyel formunda tutulum daha heterojen bir klinik dağılım gösterir. Sakroiliit tek taraflı (unilateral) olabileceği gibi, zamanla bilateral tutulum da gelişebilir. Radyografik görüntülemelerde sakroiliak eklemden skleroz, erozyon ve ankiroza gidiş gibi yapısal değişiklikler izlenebilirken; manyetik rezonans görüntüleme (MRG), erken dönemde kemik iliği ödemi ve aktif inflamasyonu gösterme açısından önemli bir tanısal araçtır (55). Aksiyel PsA'nın radyografik progresyonu, klasik AS'ye kıyasla daha değişken olup bazı hastalarda minimal yapısal hasar görülürken, bazı hastalarda belirgin ankiroz gelişebilmektedir.

Epidemiyolojik olarak aksiyel tutulumun erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Erkek cinsiyet, hem radyografik progresyonun hızlanması hem de sakroiliak eklem tutulumunun daha ağır seyretmesi ile ilişkili bulunmuştur (56). Buna karşın kadın hastalarda aksiyel tutulum daha hafif seyretme eğiliminde olsa da, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık subjektif olarak daha yoğun bildirilebilmektedir. Aksiyel PsA'nın fenotipik çeşitliliği, hastalığın tanı ve sınıflandırma kriterlerinde zorluklara yol açmaktadır; zira PsA'nın aksiyel formu, AS'nin klasik aksiyel tutulum özellikleri ile tam örtüşmeyebilir (57). Örneğin, PsA hastalarında tipik olarak daha asimetrik sakroiliit, paravertebral anormallikler ve atipik sindesmofitler görülür. Bu sindesmofitlerin genellikle daha geniş tabanlı, daha düzensiz ve AS'ye kıyasla daha geç dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Aksiyel tutulumun tanısında klinik değerlendirme, görüntüleme ve laboratuvar verilerinin birlikte kullanılması gereklidir. CRP ve ESR gibi inflamatuvar belirteçler bazı hastalarda yüksek bulunmakla birlikte, axPsA hastalarının önemli bir kısmında bu değerler normal olabilir. Bu nedenle aksiyel tutulumun tanısı yalnızca laboratuvar verileri üzerinden yapılamaz; MRG başta olmak üzere görüntüleme yöntemleri büyük önem taşır. Son yıllarda, axPsA'nın tanısında ASAS (Assessment of SpondyloArthritis

International Society) kriterlerinin ne ölçüde uygulanabilir olduğu tartışılmakta, ancak PsA'nın kendine özgü aksiyel fenotipi nedeniyle bu kriterlerin tek başına yeterli olmayabileceği vurgulanmaktadır (58).

Aksiyel tutulumun hastalık yükü üzerindeki etkisi, yaşam kalitesinde azalma, fonksiyonel kısıtlılık ve kronik ağrı ile kendini gösterir. Omurga hareket açıklığının azalması, özellikle ileri dönem olgularda günlük yaşam aktivitelerini belirgin şekilde etkileyebilir. Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), biyolojik ajanlar (özellikle TNF inhibitörleri ve IL-17 inhibitörleri) ve gerektiğinde fizik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır (59). Biyolojik tedavilerin aksiyel inflamasyonu kontrol etmede oldukça etkili olduğu, ancak yapısal progresyonu tam olarak durdurmadığı da gösterilmiştir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, aksiyel hastalık yükünü azaltmak açısından kritik önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, axPsA; heterojen klinik özellikleri, değişken radyografik bulguları, genetik yatkınlıkla ilişkisi ve tedaviye farklı yanıt profilleri nedeniyle PsA'nın özel bir alt grubunu oluşturmaktadır. Bu fenomenin doğru tanınması ve periferik tutulumdan ayırt edilmesi, hastalık yönetiminde doğru tedavi stratejilerinin belirlenmesini sağlar.

### **Periartiküler Tutulumlar**

Daktilit ve entezit, PsA'nın karakteristik periartiküler bulgularındandır. Daktilit, halk arasında "sosis parmak" olarak da bilinir; el ve ayak parmaklarında tendon ve çevresindeki sinovyumun inflamasyonuna bağlı olarak gelişen yaygın şişlikle karakterizedir. Hastaların yaklaşık %40–50'sinde görülür (Şekil 3) ve zamanla yapısal hasara neden olabilir (60). Entezit, ligament, tendon veya eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgede inflamasyon gelişmesiyle ortaya çıkar. En sık etkilenen bölgeler arasında Aşil tendonu, plantar fasya ve dirsek epikondilleri yer alır (Şekil 4). Psöriyatik artrit hastalarında entezit insidansı normal popülasyona göre belirgin şekilde yüksektir; %30–50 oranında bildirilmektedir (61). Entezit asemptomatik seyredebildiği gibi, şişlik ve ağrı ile de kendini gösterebilir. Sessiz seyreden olgularda, ultrasonografi (USG) ve MRG yöntemleri ile entezit varlığı saptanabilmektedir. Entezite eşlik eden ekstensor tenosinovit, ilgili tendon boyunca ödeme yol açarak semptomatolojiye katkı sağlayabilir (62).

### **Tırnak Değişiklikleri**

Tırnak değişiklikleri, PsA'nın eklem tutulumuyla yakından ilişkili olup önemli bir klinik bulgudur. Psöriyasisli bireylerin yaklaşık %46'sında tırnak lezyonları saptanırken (63), bu oran PsA hastalarında %80–90'a kadar yükselmektedir (64). Tırnak yatağında çukurcuk oluşumu (pitting), renk değişiklikleri, onikolizis ve hiperkeratoz en sık rastlanan bulgular arasındadır. Ellerde en yaygın gözlenen tırnak lezyonu pitting iken, ayak tırnaklarında hiperkeratoz daha belirgindir (Şekil 5).

Onikolizis, tırnağın yatağından ayrılmasıyla karakterize bir durum olup, hem PsA'da hem de fungal enfeksiyonlarda görülebilir (Şekil 6). Bu nedenle, tanı ayırımında fungal kültür alınması önerilmektedir. Diğer tırnak anomalileri arasında tırnak plağında beyaz çizgilenmeler (lökonişi), lunulada kırmızı renk değişiklikleri ve tırnak yüzeyinde dökülmeler sayılabilir. Özellikle DİF eklem tutulumuna sahip hastalarda tırnak değişikliklerinin görülme sıklığı oldukça yüksektir ve bu bulgular neredeyse tüm DİF tutulumu olan olgularda mevcuttur (65).

### **Pitting Ödem**

Pitting ödem, el ve ayaklarda yaygın şişlik ile kendini gösteren bir klinik bulgudur. Çoğunlukla asimetrik olarak seyreder ve sıklıkla eşlik eden eklem tutulumu ile birlikte izlenir. PsA hastalarında, bu bulgunun diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklara kıyasla daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (66).

### **Oküler Tutulum**

Göz tutulumları genellikle konjonktivit ve üveit şeklinde görülür. En yaygın oküler bulgu konjonktivit ve yaklaşık %20 oranında rastlanmaktadır. Üveit ise daha nadir olup, ani görme kaybı, gözde kızarıklık gibi belirtilerle seyreder ve PsA hastalarının yaklaşık %7'sinde gelişir. Ankilozan spondilitten farklı olarak, PsA ile ilişkili üveit genellikle çift taraflıdır, lensin arka yüzeyinde lokalize olur ve sıklıkla kronik seyrlidir. Aksiyel tutulum bulunan PsA hastalarında üveit daha çok erkeklerde izlenirken; periferik artrit formuna sahip bireylerde kadınlarda daha sık gelişmektedir (67). Aksiyel tutulum eşlik eden hastalarda üveit görülme olasılığı daha yüksektir ve bu hastalarda HLA-B27 pozitifliği de daha sık tespit edilmektedir. HLA-B27'nin yanı sıra, IL-23R geninde gözlenen polimorfizmler gibi bazı genetik değişkenlerin de

ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, PsA ve üveit gelişiminde ortak rol oynadığı düşünülmektedir (68).

### **Kardiyak Tutulum**

Kardiyovasküler risk faktörleri veya bilinen kalp hastalığı bulunmayan PsA hastalarında bile, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında erken dönem ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu gelişme riski artmıştır (69). Bu durumun temelinde yatan mekanizmalar arasında proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, endotel hücre zarına karşı oluşan antikorlar, hiperhomosisteinemi, oksidatif stres ve yüksek C-reaktif protein düzeyleri sayılmaktadır. Bu faktörler, erken vasküler hasarın gelişmesinde etkili olduğu düşünülen başlıca biyolojik süreçleri temsil etmektedir (70).

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

### **2.6.1. Serumda Laboratuvar Bulguları**

Psöriyatik artrit için tanı koydurabilecek özgül bir laboratuvar göstergesi bulunmamaktadır. Ancak akut faz reaktanlarındaki yükselmeler, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi, tanıda destekleyici rol oynar. Hastaların yaklaşık %40'ında akut faz reaktanlarında yükseklik saptanırken, %30 kadarında bu artışa eş zamanlı lökositöz ve ESH yükselmesi eşlik eder. C-reaktif protein ve ESH düzeyleri hastalığın aktif fazını yansıtabilirken, bu parametrelerin normal bulunması hastalık aktivitesinin düşük olduğu anlamına gelmeyebilir ve bu durumda sınırlı bilgi verir (71). Psöriyatik artrit hastalarında uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, demir emiliminde bozulmaya ve buna bağlı demir eksikliği anemisine neden olabilir. Bunun yanı sıra, kronik inflamasyona bağlı anemi gelişimi de gözlenebilir (12).

PsA'da hastalık aktivitesini göstermede geleneksel akut faz reaktanları çoğu zaman yetersizdir; CRP ve ESR değerleri aktif hastalığı olan birçok olguda dahi normal sınırlarda seyredebilir. Ayrıca PsA için spesifik bir biyobelirtecin

bulunmaması, hastalık aktivitesi değerlendirmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kompozit klinik indeksler giderek daha fazla önem kazanmış; aksiyel, periferik eklem, deri, entezit ve daktilit bileşenlerini içeren kapsamlı ölçütlerin kullanımına ihtiyaç duyulmuştur (72).

Romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA) ve anti-siklik sitrülünize peptid (anti-CCP) gibi otoantikorlar, PsA hastalarının yalnızca küçük bir yüzdesinde pozitif bulunur. Romatoid faktör pozitifliği yaklaşık %5–10 oranında iken anti-CCP pozitifliği ise %6–10 civarındadır. Bu otoantikorların pozitifliği genellikle poliartriküler formlarda ve kadın bireylerde daha sık görülmektedir. Antinükleer antikor pozitifliği ise %10–14 aralığında raporlanmıştır (12).

Psöriyasisli bireylerde PsA gelişimi açısından genetik belirteçlerden biri HLA-B27'dir. Bu antijen, özellikle spondilit ile seyreden hastalarda, semptomlar henüz belirginleşmeden dahi tanı açısından değer taşır (73). HLA-Cw06 ise hem Ps hem de PsA ile ilişkili bir diğer antijendir. Bu allel, genellikle yalnızca psöriyasisli olan bireylerde, PsA tanısı almış hastalara kıyasla daha sık izlenir; bu da PsA'nın genellikle daha geç başlangıç göstermesiyle açıklanabilir. Ancak bu belirteçlerin günlük klinik pratikte rutin tanı testleri arasında yeri bulunmamaktadır (74, 75).

Hipergamaglobulinemiye ve monoklonal gammopatiye zaman zaman PsA'lı bireylerde rastlanabilir. Özellikle IgA düzeylerinin yüksek oluşu, spondiloartritlerle ilişkili bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Monoklonal gammopati ise genellikle ileri yaşta olan, hastalık süresi uzun olan, yüksek ESR değerine sahip ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) kullanım oranı düşük bireylerde daha sık gelişmektedir (76). Psöriyatik artrit hastalarının %10–20'sinde hiperürisemi gözlenebilir ve bu durum genellikle cilt lezyonlarının şiddeti ile paralellik gösterir. Artmış hücre yıkımı ve buna bağlı nükleoprotein katabolizmasındaki artış bu tabloya yol açabilir. Ayrıca, bazı hastalarda cilt lezyonları nedeniyle uygulanan fototerapi de hiperürisemi gelişiminde etkili olabilir (77).

### **2.6.2. Radyolojik Bulgular**

Psöriyatik artritte, diğer inflamatuvar artrit tiplerinden daha özgün radyolojik bulgular gözlenebilir. Aynı parmakta birden fazla eklemi etkileyen tutulumda, eş

zamanlı olarak hem kemik erozyonu hem de yeni kemik yapımı görülebilir. Bu radyografik bulgular, birçok hastada klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce saptanabilir (78). Tanı anında, PsA hastalarının yaklaşık üçte ikisinde radyolojik düzeyde yapısal hasar tespit edilmektedir. Bu nedenle hem periferik hem de aksiyel eklemlerdeki görüntüleme bulguları, PsA'nın RA ve AS gibi diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırt edilmesinde önemli bir role sahiptir (79).

### **Periferik Eklemler**

Distal interfalangeal eklem tutulumuna eşlik eden karakteristik "kalem-hokka" (pencil-in-cup) deformitesi, metakarpal kemikler ve falankslarda osteolitik yıkım sonucu oluşan teleskopik parmak görünümü, küçük kemiklerde ankiloz oluşumu, entezis bölgelerinde periost reaksiyonu ve yeni kemik oluşumları periferik tutulumun belirgin radyolojik bulgularıdır (Şekil 3) (80). Daktilit, radyografide tüm parmak boyunca yumuşak doku şişliği şeklinde izlenebilir. DİF eklemlerinde subkondral kist formasyonu ve ankiloz gibi yıkıcı değişiklikler görülebilir. Aynı eklemden hem ankiloz hem de osteolitik yıkımın eş zamanlı olarak bulunması, PsA'ya özgü kabul edilen bir başka özelliktir. Juksta-artiküler yeni kemik oluşumu ise yalnızca PsA'ya özgü olan ve CASPAR sınıflama kriterleri içinde de yer alan tek radyolojik bulgudur (81).



**Şekil 3.** DİF tutulumu ile görülen pencil in-cup deformitesi

### **Aksiyel Eklemler**

Aksiyel tutulum söz konusu olduğunda, ankilozan spondilitte görülen simetrik sakroileit bulgularının aksine, PsA'da genellikle asimetric sakroiliak eklem tutulumu

izlenir (Şekil 4). Ayrıca, AS'de vertebralarda ardışık ve yukarıya doğru ilerleyen (asendan) spondilit tipikken; PsA'da sıklıkla atlamalı (skip) vertebra tutulumları ve daha kalın yapılı, para-marjinal yerleşimli sindesmofitler ön plandadır.



**Şekil 4.** Asimetrik sakroileit tutulumu

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme, eklem içi ve çevresindeki yumuşak dokuların, bağların ve tendon kılıflarının değerlendirilmesinde USG ve direkt radyografiye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir (82). Entezis bölgesine komşu kemik iliğindeki ödem görüntüleyebilmesi, subklinik inflamasyonun erken dönemde tanınmasında önemli bir avantaj sağlar (83). Manyetik rezonans görüntüleme, hafif ya da ileri düzeydeki sakroiliit olgularının tanısında %30'un üzerinde katkı sağlasa da, çoğu zaman görüntüleme bulguları ile klinik semptomlar arasında güçlü bir korelasyon bulunmamaktadır. Bununla birlikte, MRG bulgularının genellikle omurga hareket açıklığında kısıtlanma ve hastalık süresiyle daha iyi korele olduğu belirtilmektedir. Psöriyatik artrit, aynı zamanda azalmış kemik mineral yoğunluğu ile de ilişkilidir. Bu durum, osteoporoz gelişimine ve dolayısıyla kırık riskinde artışa neden olabilir (84).

### **2.7. Tanı**

Detaylı bir medikal öykü alınması, PsA tanısından şüphelenilen olgularda ilk olarak yapılmalıdır. Hastanın geçmişte geçirdiği cilt lezyonları, eklem ağrısı, entezit belirtileri ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır. Ayrıca inflamatuvar bel ağrısı, göz tutulumu (örneğin üveit), daktilit öyküsü ve inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı da mutlaka değerlendirilmelidir. Ailede Ps, İBH veya inflamatuvar artrit öyküsü olup olmadığı da dikkate alınmalıdır. Fizik muayenede ise psöriyatik cilt bulguları, tırnak değişiklikleri, artrit bulguları ve entezit varlığı gözlemlenmelidir. PsA tanısı genellikle Ps'si olan hastalarda gelişen inflamatuvar karakterdeki eklem ağrısı ile klinik şüphe üzerine konur. Daha nadir olmakla birlikte, PsA, Ps öncesinde de ortaya çıkabilir. Bu duruma “psöriyatik artrit sine psöriyasis” adı verilir. Böyle olgularda tanıyı destekleyebilecek DİF eklem tutulumu, asimetrik tutulum paterni, tırnak bulguları, daktilit ve ailede Ps öyküsü gibi kriterler araştırılmalıdır (85).

Hastanın fark edemediği cilt lezyonlarının bulunduğu sakral bölge, kulak arkası, sternum, meme altı ve aksiller bölge gibi anatomik alanlar dikkatlice muayene edilmelidir. Tanıya yardımcı laboratuvar testleri arasında akut faz reaktanları (ESH ve CRP), RF ve HLA-B27 analizi yer alır. Sakroiliit değerlendirmesi için direkt grafi veya MRG kullanılabilirken, entezit tanısı için USG tercih edilebilir. Psöriyatik artrit için en sık kullanılan sınıflama kriteri, 2006 yılında geliştirilen ve 588 PsA hastası üzerinde test edilen CASPAR kriterleridir. Bu kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir (78). CASPAR kriterlerinin en dikkat çekici yönlerinden biri, hastada aktif Ps bulunmasa bile diğer bulguların varlığında PsA tanısı koymaya olanak sağlamasıdır (74).

**Tablo 2.** CASPAR sınıflandırma kriterleri

Kategori	Açıklama	Puan
Psöriyasis varlığının kanıtı	Halen mevcut olan psöriyasis	2
	Psöriyasis öyküsü	1
	Ailede psöriyasis varlığı	1
Psöriyatik tırnak değişiklikleri	Onikoliz, pitting ve hiperkeratoz varlığı	1
RF negatifliği	ELISA veya nefelometrik yöntemlerle yapılmış ölçüm	1
Daktilit varlığı veya öyküsü	Halen mevcut daktilit varlığı veya daktilit öyküsü	1
Radyografide juxtaartiküler yeni kemik oluşumu	El ve ayakta eklem kenarına yakın ossifikasyon (osteofit hariç)	1

\* İnflamatuvar eklem hastalığına ek olarak skorun  $\geq 3$  puan olması ile tanı konur.

## 2.8. Ayırıcı Tanı

Psöriyatik artrit ayırıcı tanısında, özellikle poliartriküler eklem tutulumuyla başvuran hastalarda, ilk akla gelen hastalık RA'dır. Özellikle cilt lezyonlarının henüz belirginleşmediği PsA olgularında tanı koymak zor olabilir. Ancak, DİF eklem tutulumunun varlığı, daktilit ve entezit bulguları, inflamatuvar bel ağrısı, asimetric eklem tutulum paternleri ile sosis parmak görünümü, PsA'yı destekleyen klinik bulgular olarak öne çıkar. Öte yandan, RF ve anti-CCP pozitifliği, simetrik tutulum ve romatoid nodül varlığı gibi bulgular daha çok RA lehine değerlendirilir. Ancak, PsA hastalarının %5–10'unda RF ve/veya anti-CCP pozitifliği görülebileceği unutulmamalıdır. PsA'da omurganın farklı bölgeleri etkilenebilirken, RA genellikle yalnızca servikal bölgeyi tutar (17).

Asimetric oligoartiküler tutulum söz konusuysa, İBH öyküsü enteroartriti düşündürmelidir. Bunun yanı sıra, son 1–6 hafta içinde geçirilmiş genitoüriner veya gastrointestinal enfeksiyon öyküsü varlığında reaktif artrit (ReA) olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (86). DİF eklem tutulumu varsa, osteoartrit de ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. PsA'da DİF tutulumuna sıklıkla daktilit ve tırnak değişiklikleri eşlik ederken; OA'da Heberden ve Bouchard nodülleri şeklinde kemik çıkıntıları daha ön plandadır. Radyografik bulgular ilerleyen hastalık evrelerinde ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Ayırım yapılamayan durumlarda MRG yardımcı olabilir; PsA'da entezis bölgelerinde yaygın kemik ödemi izlenirken, OA'da entezis kalınlaşması ve eklem aralığında daralma dikkat çeker (87).

Aksiyel tutulumun baskın olduğu olgularda, klinik olarak ankilozan spondilit ile karışabilir. Bel, sırt ve boyun ağrısı, sabah tutukluğu ve hareket kısıtlılığı tarifleyen hastalarda AS akla gelmelidir. Ankilozan spondilit genellikle daha şiddetli seyirli olup, özellikle radyolojik bulgular ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir. PsA lehine düşünülebilecek bulgular arasında, cilt belirtileri dışında, asimetric sakroileit, paramarjinal yerleşimli sindesmofitler ve servikal vertebra tutulumunun daha yaygın olması sayılabilir (88).

Daha nadir olmakla birlikte, monoartiküler tutulum gösteren olgularda septik artrit ve kristal artropatilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır. PsA'da ürik asit düzeyleri yüksek olabileceğinden, sinoviyal sıvı analizi önemlidir. Ancak, cilt veya tırnak bulguları,

entezit, daktilit ya da aksiyel tutulum bulunan bir hastada sinovyal sıvıda monosodyum urat kristallerinin görülmesi, gut ve PsA birlikteliği olabileceğini akla getirmelidir. Septik artritte ise hızlı başlayan diz ya da kalça ağrısına ateş ve sistemik bulgular eşlik eder (Tablo 3).

## 2.9. Komorbiditeler

Kardiyovasküler hastalıklar PsA hastalarında eşlik eden sağlık sorunları arasında öne çıkmaktadır. Bu hastalarda, kardiyovasküler nedenli mortalite, miyokard enfarktüsü ve inme riski anlamlı şekilde artmıştır. Özellikle hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi almayan bireylerde bu risk daha da belirgindir (89).

Ayrıca PsA hastalarında HT, DM, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları ve çeşitli psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir. Yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde (150.677 olgu), HT %34, metabolik sendrom %29, obezite %27, hiperlipidemi %24 ve kardiyovasküler hastalıklar %19 oranlarında raporlanmıştır (90). Metabolik sendrom, PsA'da oldukça yaygın görülür ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, mevcut veriler PsA hastalarında malignite riskinin artmadığını göstermektedir (91).

**Tablo 3.** Psöriyatik artritte periferik eklem tutulumunda ayırıcı tanı

<b>Kategori</b>	<b>Psöriyatik Artrit</b>	<b>RA</b>	<b>OA</b>	<b>GUT</b>
Eklem Tutulumu	Ön planda DIF tutulumu	PIF + MKF tutulumu (DIF tutulumu yok)	DIF, KMK eklem tutulumu	DIF tutulumu nadir
Tutulum Tipi	Genelde asimetric	Simetric	Simetric	Asimetric
Erozyon Tipi	Marjinal erozyon	Marjinal erozyon	Beklenmez	Tofoslu gut dışında nadir
Radyolojik Bulgular	Periostal yeni kemik oluşumu, ankiloz, osteoliz, sindesmofit	Periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma	Eklem aralığında daralma, osteofit, subkondral skleroz ve psödokist	Erken dönemde yumuşak dokuda şişlik, geç dönemde erozyon
Extra-Artiküler Bulgular (Entezit, Daktilit, Tırnak Tutulumu)	Sık	Nadir	Nadir	Nadir

Hipertansiyon, DM, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları ve çeşitli psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı PsA hastalarında, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde artış göstermektedir. 150.677 bireyi kapsayan bir meta-analiz çalışmasında; HT %34, metabolik sendrom %29, obezite %27, hiperlipidemi %24 ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) %19 oranında saptanmıştır (90). Özellikle metabolik sendrom, PsA'lı bireylerde sık görülmekte ve hastalık şiddetiyle doğrudan ilişkilendirilmektedir. Buna karşın, PsA hastalarında malignite sıklığında anlamlı bir artış rapor edilmemiştir (91).

Komorbiditelerin varlığı, hastanın yaşam tarzı, fonksiyonel durumu ve ilaç kullanım profiliyle yakından ilişkilidir. Bu durumun patogenezinde uzun süredir devam eden sistemik inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinlerin tetiklediği inflamatuvar süreç, insülin direncinin gelişmesine ve buna bağlı olarak endotelial hasarın ortaya çıkmasına neden olmakta, sonuçta hızlanan aterosklerotik süreç kardiyovasküler riskleri artırmaktadır. Psöriyatik artrite bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar, hastalığın başlıca ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) tarafından açlık kan şekeri, kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve lipid düzeylerinin düzenli aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir (92).

Diyabetes mellitus gelişme riskinin artışı, sistemik inflamasyonun neden olduğu insülin direnci, fiziksel aktivitede azalma ve obeziteyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, tedavide kullanılan oral ya da topikal kortikosteroidlerin de DM riskini artırabileceği bilinmektedir (93). Obezite ile PsA arasında çift yönlü bir ilişki söz konusudur. Adipoz dokudan salınan TNF- $\alpha$ , IL-6, Th17, leptin ve adiponektin gibi mediyatörlerin inflamasyonu artırdığı düşünülmektedir (94). Fazla kilo, eklemlerde mekanik strese neden olarak inflamatuvar süreçleri tetiklerken, eklem hareketliliğinin azalmasına ve fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına neden olarak obeziteyi pekiştirebilir. Araştırmalar, obezite ve metabolik sendromun, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt üzerinde olumsuz etkiler yarattığını göstermektedir. Ayrıca PsA tedavisinde sık kullanılan metotreksat ve leflunomid gibi ilaçlar karaciğer üzerinde toksik etki yaratabileceğinden, eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç seçimi dikkatle yapılmalıdır (95).

Psöriyasis hastalarında özsaygı eksikliği, cinsel işlev bozuklukları, anksiyete, depresyon ve intihar düşüncelerinin oranı artmıştır. Bu psikolojik etkilerin, yalnızca psöriyasisli bireylerde değil, PsA tanısı olan hastalarda daha yüksek düzeyde görüldüğü ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir (96).

## **2.10. Tedavi**

Psöriyatik artrit tedavisinin temel amacı; eklem, cilt ve tırnak tutulumlarına bağlı semptomları kontrol altına almak, eklem hasarını önlemek ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Bu hedeflere ulaşmak için erken tanı, uygun tedavi ve düzenli takip büyük önem taşımaktadır. Multidisipliner yaklaşım, özellikle romatoloji, dermatoloji, oftalmoloji, gastroenteroloji, kardiyoloji ve endokrinoloji gibi farklı uzmanlık alanlarının iş birliğiyle sağlanmalıdır. Psöriyatik artrit tedavisi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerin birlikte uygulanmasıyla planlanır (97).

### **2.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları**

Tedavi sürecinde ilk basamaklardan biri hasta eğitimidir. Hastalara, hastalığın seyri, olası komplikasyonları, eşlik eden hastalıklar ve tedavi seçenekleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. Takip süreleri, tedaviye uyumun önemi ve olası ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirme yapılması, tedaviye uyumu artırabilir. Uygun egzersiz programları ve fizik tedavi uygulamaları teşvik edilmelidir. Ayrıca obezite, stres ve sigara kullanımı gibi hastalığı olumsuz etkileyen faktörler hakkında hastaya danışmanlık verilmelidir (98).

### **2.10.2. Farmakolojik Tedavi**

#### **Glukokortikoidler ve NSAİİ:**

Tedavi genellikle NSAİİ ile başlar. Hem selektif sikloksijenaz-2 inhibitörleri hem de non-selektif NSAİİ'ler kullanılabilir. Bu ilaçlar, hafif düzeyde sinovit ve aksiyel semptomların kontrolünde etkilidir; ancak cilt belirtilerinde etkisizdir. İlave olarak, NSAİİ'ler arasında etkinlik açısından anlamlı bir üstünlük saptanmamıştır, bu nedenle seçim; hekimin klinik deneyimi, hastanın ilaca toleransı ve yan etki profiline

göre yapılmalıdır. Gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Glukokortikoidler sistemik veya lokal olarak kısa süreli ve düşük dozda kullanılmalı, mümkünse DMARD etkisi başlayana kadar köprü tedavisi olarak tercih edilmelidir. Aksiyel tutulumda önerilmez (99, 100).

### **Metotreksat**

Orta veya şiddetli artritli olgularda NSAİİ tedavisine yanıt yetersiz kaldığında, tedaviye DMARD eklenir ve ilk tercih genellikle MTX olur. Periferik artrit varlığında, aksiyel semptomlar olsa dahi kullanılabilir (101). MTX başlanmadan önce hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit serolojisi ve akciğer grafisi değerlendirilmelidir. Komorbiditeler açısından dikkatli olunmalı, özellikle Tip 2 diyabet ve obezite durumlarında hepatik fibrozis riski nedeniyle kullanımı sınırlanabilir. MTX genellikle düşük dozla başlanır ve 15 mg/hafta'ya kadar hızla artırılır; gerekirse 25–30 mg/hafta'ya kadar çıkılabilir. Oral ve subkutan/parenteral uygulama seçenekleri mevcuttur. Subkutan yol, kullanım kolaylığı açısından sıklıkla tercih edilir. MTX ile birlikte folik asit takviyesi mutlaka yapılmalıdır. Önemli yan etkiler arasında hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması, interstisyel akciğer hastalığı ve nadiren böbrek hasarı sayılabilir (102).

### **Leflunomid**

Leflunomid, MTX'in etkisiz olduğu, tolere edilemediği ya da yan etki geliştiği durumlarda alternatif olarak kullanılabilir. Özellikle devam eden eklem şişliği olan hastalarda 20 mg/gün dozunda başlanabilir. Periferik artrit, daktilit ve cilt bulguları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir; ancak eklem hasarını önleyici etkisi net olarak ortaya konmamıştır. En sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. MTX ile kombine kullanımda gastrointestinal yan etkiler ve hepatotoksisite riski artar; bu nedenle sık aralıklarla laboratuvar takibi önerilir (103).

### **Sülfasalazin**

Leflunomid ve MTX'a kıyasla daha az tercih edilen bir DMARD'dır. Kademeli doz artırımı ile genellikle günde 2x1000 mg dozlarında kullanılır. 221 PsA hastasını içeren bir çalışmada, SSZ'nin plaseboya göre daha iyi klinik yanıt sağladığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda daha yüksek (3000 mg/gün) dozlar gerekebilir.

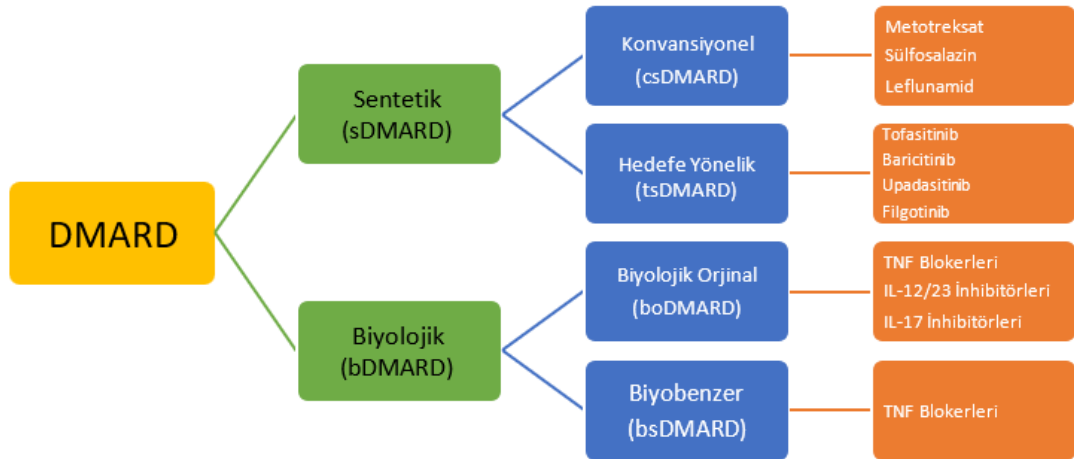
Gastrointestinal şikayetler yaygın yan etkiler arasında yer alır. Nadir de olsa, SSZ'ye bağlı ilaç ilişkili lupus ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir (104).

### Siklosporin

Diğer tedavilere yanıtız ya da tolere edilemeyen olgularda kullanılabilir. Günlük 2.5–5 mg/kg dozlarda oral yolla uygulanır. Tedaviye yanıt süresi genellikle 3–4 ay içinde ortaya çıkar. Psöriyazis ve RA dışında, transplant sonrası immünsüpresyon amacıyla da kullanılır. Randomize, çift kör çalışmalarda artrit semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak renal toksisite riski nedeniyle dikkatli olunmalı; tedavi süresince böbrek fonksiyonları ve kan basıncı düzenli izlenmelidir (104).

### Biyolojik DMARD'lar (bDMARD)

Geleneksel DMARD'larla (ksDMARD) yeterli yanıt alınamayan periferik artritli hastalarda veya NSAİİ/glukokortikoidlere yanıtız entezit ya da aksiyel tutulum varlığında biyolojik tedavilere geçilmesi önerilir. Bu ilaçlar arasında TNF inhibitörleri, IL-12/23 inhibitörleri ve IL-17 inhibitörleri yer almaktadır (101).



Şekil 5. PsA'da DMARD kullanımı

### TNF İnhibitörleri

Psöriyatik artrit tedavisinde kullanılan TNF inhibitörleri arasında etanercept, adalimumab, golimumab, sertolizumab ve infliksimab yer alır. Bu ajanlar benzer etki mekanizmalarına sahip olmakla birlikte; uygulama yolu, doz aralıkları ve geri ödeme

koşulları gibi yönlerden farklılık göstermektedir. Yapılan meta-analizlerde, TNF inhibitörü kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında ACR20 yanıt oranlarında, radyografik progresyonun yavaşlatılmasında, cilt lezyonlarında, entezit ve daktilit kontrolünde ve genel yaşam kalitesinde belirgin iyileşme saptanmıştır (105).

Bu ilaçlar tek başına (monoterapi) kullanılabilceği gibi MTX gibi klasik DMARD'larla kombine edilebilir. Kombinasyon tedavisinin etkinliği artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Özellikle eşlik eden üveit ya da inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan olgularda, monoklonal antikor yapısındaki TNF inhibitörleri ön planda tercih edilmelidir.

- **Etanercept:** Haftada bir kez 50 mg subkutan uygulanır; rekombinant TNF reseptör füzyon proteindir. Orta-şiddetli cilt lezyonlarında, ilk 3 ay boyunca haftada iki kez 50 mg uygulanmasının deri bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.
- **İnfliksimab:** Şimerik monoklonal TNF antikorudur, 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg intravenöz uygulanır; ardından 8 haftada bir devam edilir. IMPACT II çalışması ile PsA'daki etkinliği ortaya konmuştur. MTX ile birlikte veya tek başına kullanılabilir (107).
- **Adalimumab:** Tam insan monoklonal antikorudur. 2 haftada bir 40 mg subkutan uygulanır. ADEPT çalışması, bu ilacın hastalık aktivitesini, deri lezyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve radyolojik progresyonu yavaşlattığını göstermiştir (108).
- **Golimumab:** Aylık 50 mg subkutan uygulanır, insan kaynaklı monoklonal antikordur.
- **Sertolizumab pegol:** Pegilasyonla stabilize edilmiş Fab fragmanıdır. Başlangıçta 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg uygulanır, ardından 2 haftada bir 200 mg ile tedavi sürdürülür.

Bir TNF inhibitörüne yanıt alınamayan durumlarda, farklı bir TNF inhibitörüne geçiş yapılabilir. Ancak iki farklı TNF inhibitörü ile de yanıt alınamaması halinde, IL-17 ya da IL-23 inhibitörlerine geçilmesi önerilir.

- **Apremilast:** PDE4 inhibitörüdür ve PsA tedavisi için Amerika, Kanada ve Avrupa'da onaylanmıştır. Genellikle DMARD kullanımını mümkün olmayan veya komorbiditesi yüksek hastalarda tercih edilir. 504 hastayı içeren faz 3 çalışmada, ACR20 yanıtlarının plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (109).

#### **IL-17 ve IL-23 Yolaklarını Hedefleyen Tedaviler**

- **Sekukinumab:** İnsan kaynaklı bir IL-17A monoklonal antikordur. Avrupa ve ABD'de PsA, Ps ve AS tedavilerinde kullanılmaktadır; ülkemizde de son yıllarda bu endikasyonlarla ruhsatlandırılmıştır. Bir dizi faz 3 çalışmada, eklem ve cilt belirtilerinin yanı sıra yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. 300, 150 ve 75 mg'lık dozlarla uygulanabilir. İlk dört hafta boyunca haftalık, ardından her dört haftada bir idame dozu uygulanır. Yüksek dozlarla ACR20 yanıt oranları plaseboya kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bu etkinliğin 52 hafta boyunca korunduğu gösterilmiştir. Sekukinumab, MTX ile birlikte veya monoterapi şeklinde kullanılabilir (110).
- **İksekizumab:** İnsan kaynaklı IL-17A monoklonal antikordur. 160 mg başlangıç dozu sonrası, iki ya da dört haftalık aralıklarla 80 mg subkutan olarak uygulanır. PsA'da etkinliği 417 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada 24 hafta sonunda ACR20 yanıtı, plasebo grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş; ayrıca radyolojik ilerleme ve cilt lezyonlarında azalma gözlenmiştir (111).
- **Ustekinumab:** IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt birimini hedefleyen bir monoklonal antikordur. IL-23, IL-17 üretimini uyararak inflamatuvar süreci destekler. 0 ve 4. haftalarda 45 veya 90 mg başlangıç dozu uygulanır; ardından her 12 haftada bir aynı dozla tedavi sürdürülür. 10 kg üzerindeki hastalarda 90 mg doz tercih edilir.

#### **Diğer Biyolojik Ajanlar**

- **Abatasept:** T hücre kostimülasyonunu bloke eden bir ajan olup, RA tedavisinde kullanılmakla birlikte PsA'da da denenmiştir. Bir biyolojik veya klasik DMARD tedavisine dirençli 424 hastayı içeren çalışmada,

plaseboya göre anlamlı ACR20 yanıtı elde edilmiştir; yan etki profili ise plaseboya benzerdir (112).

#### **Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (Janus kinaz inhibitörleri)**

- **Tofasitinib:** Tofasitinib, başlıca JAK1 ve JAK3'ü inhibe eden oral bir JAK inhibitörüdür. Romatoid artrit ve PsA tedavisinde endikedir. Biyolojik DMARD'a yanıt vermeyen PsA hastalarında yapılan OPAL Broaden ve OPAL Beyond faz 3 çalışmaları, tofasitinibin hem eklem hem de deri bulguları üzerinde anlamlı klinik iyileşme sağladığını göstermiştir (113).
- **Upadasitinib:** Upadacitinib, oral olarak kullanılan ve JAK1'e selektif afinitesi yüksek olan bir JAK inhibitörüdür RA, PsA, ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit tedavisinde endikedir.

Psöriyatik artritte sık kullanılan biyolojik DMARD grubu ilaçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Hedefe yönelik DMARD'lar

<b>İlaç</b>	<b>Yapı ve etki mekanizması</b>	<b>Uygulama yolu</b>	<b>Doz sıklığı</b>
Etanercept	Tümüyle insan, P75TNFR/Fc füzyon proteini	Subkutan	Haftalık 50 mg
İnfliksımab	Kimerik yapıda monoklonal TNF antikoru	İntravenöz	0, 2, 6. haftalarda yükleme; 8 haftada bir 5 mg/kg idame
Adalimumab	Tümüyle insan, monoklonal TNF antikoru	Subkutan	2 haftada bir 40 mg
Golimumab	Tümüyle insan, monoklonal TNF antikoru	Subkutan	Aylık 50 mg
Sertolizumab	Pegile insan Fab fragmanı	Subkutan	0, 2, 4 haftalarda 400 mg yükleme; 2 haftada bir 200 mg idame
Sekukinumab	İnsan anti-IL-17A monoklonal antikoru	Subkutan	0, 1, 2, 3, 4. haftalarda 150 mg yükleme; aylık 150 mg idame
İksekizumab	İnsan anti-IL-17A monoklonal antikoru	Subkutan	160 mg yükleme; 4 haftada bir 80 mg idame
Ustekinumab	IL-12/23'ün p40 subunitine karşı geliştirilen insan monoklonal antikoru	Subkutan	0 ve 4. haftalarda 45 mg yükleme; 12 haftada bir 45 mg idame
Tofasitinib	JAK 1-3 inhibitörü	Oral	Günde 2 defa 5 mg
Apremilast	Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü	Oral	Günde 2 defa 30 mg
Abatasept	CTLA-4 inhibisyonu	Subkutan	Haftalık 125 mg

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri'nin İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Romatoloji Bilim Dalı bünyesinde yürütülen tek merkezli, kesitsel ve tanımlayıcı nitelikte bir klinik araştırmadır. Araştırma, axPsA hastalarında AAİ sıklığının ve ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.02.2025 tarihli toplantısında (Toplantı Sayısı: 03, Karar Sayısı: 36) etik yönden uygun bulunmuştur. Etik kurul onayında, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemlerinin bilimsel ve etik kurallara uygun olduğu; çalışmanın belirtilen merkezlerde yürütülmesinde etik veya bilimsel bir sakınca bulunmadığı oy birliği ile bildirilmiştir.

#### Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 2024 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde axPsA tanısı ile izlenmekte olan hastalar arasından seçilen bireyler dahil edilmiştir. Hastalar, CASPAR kriterlerine göre 'PsA' olarak sınıflandırılmışlardır (114). Aksiyel PsA tanılı olgular ise PsA olguları içerisinde 'CALIN' kriterlerini karşılayan olgular olarak değerlendirmiştir (115).

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 18 yaş üzerinde olmak,
- Servikal omurga radyolojik değerlendirme verilerine sahip olmak,
- Servikal omurga radyografilerinin son bir yıl içerisinde tetkik edilmiş olması,

Araştırmadan dışlama kriterleri şunlardır:

- Servikal omurga tutulumu yapabilen inflamatuvar romatizmal hastalıklar eşlik etmesi (romatoid artrit, enteropatik artrit veya ankilozan spondilit gibi..)
- Servikal omurga tutulumu yapabilen non-inflamatuvar hastalıkların eşlik etmesi (diffüz idiopatik iskelet hiperosteozu, onkronozis gibi..)
- Servikal omurga bütünlüğünü bozan travma veya cerrahi öyküsü olması
- Fonksiyonel servikal grafi çektiremeyecek kadar omurga kısıtlılığı olması

### **Veri Toplama**

Tüm veriler retrospektif olarak dijital hasta kayıt sistemlerinden ve görüntüleme arşivlerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Her hastanın aşağıdaki bilgilerinin kaydı yapılmıştır:

- **Demografik özellikler:** Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı
- **Komorbiditeler:** Hipertansiyon (116), DM (117), koroner arter hastalığı (koroner anjiyografik olarak doğrulanmış)
- **Hastalığa özgü veriler:** Hastalık süresi, ilk semptom yaşı, periferik eklem tutulumu tipi, Ps varlığı, Ps için aile öyküsü
- **Laboratuvar parametreleri:** Güncel ESH, CRP, HLA-B27, otoantikorlar (RF, anti-siklik sitruline peptid antikor: anti-CCP, anti-nükleer antikor: ANA)
- **Radyolojik veriler:** Sakroiliit varlığı/evresi, sindesmotit formasyonu, atlantoaksiyel instabilitesi türleri, periferik eklemlerde eroziv artrit bulgusu
- **Tedavi verileri:** Kullanılan konvansiyonel sentetik ve/veya hedefe yönelik tedaviler

Psoriasis tanısı dermatolog tarafından muayene ve/veya biyopsi ile konulmuştur.

### **Laboratuvar Değerlendirme**

Romatoid faktör nefelometrik yöntemle ölçüldü ve serum örneklerindeki sonuçların  $\geq 14\text{IU/ml}$  olması pozitif sonuç olarak kabul edildi. Anti-siklik sitruline peptid antikor-IgG ise ELİSA yöntemi ile ölçüldü ve serum örneklerindeki sonuçların

$\geq 5U/ml$  olması pozitif sonuç olarak kabul edildi. HLA-B27, periferik venöz kandan 'Real time PCR' yöntemi ile test edildi.

### **Radyolojik Değerlendirme**

Omurga tutulumunda sakroiliit derecesi (Evre 0-4 arası) Modifiye New York Kriterler'lerine göre tanımlandı ve en yüksek dereceli sakroiliit lezyonu not edildi (118). Sindesmofit formasyonu ise iki komşu vertebrayı birbirine bağlayarak köprüleşmeye yol açan yeni kemik oluşumunun varlığı olarak değerlendirildi (119). Periferik eklemlerdeki erozyonlar, osteoproliferatif lezyonlar, akroosteolizis, kalem-hokka deformitesi, fluffy periostit, eklemlerdeki büyük erozyonlar ve eklem ankilozu gibi bulgular PsA'nın periferik eklem tutulumunun 'eroziv artrit' bulguları olarak değerlendirildi (120). Atlantoaksiyel instabilite lezyonları ise lateral, nötral/tam ekstansiyon/tam fleksiyon ve ağız açık anteroposterior servikal grafilerle (toplam dört farklı grafi ile) değerlendirildi.

#### Serival omurga tutulumu ise 3'e ayrılmıştır:

##### *a) Atlanto-aksiyel subluksasyon:*

- I. Anterior subluksasyon: lateral servikal grafide C2'nin odontoid çıkıntısının ön yüzü ile C1 tüberkülünün posteroinferior arasındaki mesafenin (ön atlanto-dental mesafe)  $>3mm$  olması (121).
- II. Posterior subluksasyon: lateral grafide ön atlas arkının arka yüzünün dens erozyonuna bağlı olarak C2 ön yüz çizgisinin arkasında yerleşmesi (122)
- III. Lateral subluksasyon: ağız açık grafide C1'in C2 üzerine 2mm'den daha fazla kayması (123)

##### *b) Baziler invajinasyon (vertikal subluksasyon):* Chamberlain hattının (sert damak ile foramen magnumun posterior kenarı arasındaki mesafe) $>3mm$ olması (124)

##### *c) Subaksiyel subluksasyon:* Osteofit formasyonu olmaksızın horizontal olarak bir vertebranın komşu bir vertebraya doğru 2mm'den daha fazla yer değiştirmesi (125)

Tüm radyografiler hastalara kör olarak değerlendirildi. Radyografik değerlendirmelerin sonucu için iki her üç romatolog açısından tam uyum arandı; anlaşmazlık durumunda grafler tekrar değerlendirilerek son karar verildi.

### **Tedavi Değerlendirmesi**

Hastaların kullanmış olduğu ksDMARD ve hedefe yönelik tedaviler (biyolojik DMARD: bDMARD veya hedefe yönelik sentetik DMARD (Janus kinaz inhibitörleri): tsDMARD) not edilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak raporlanmıştır. Verilerin dağılım özellikleri Kolmogorov–Smirnov testi ile incelenmiş, ayrıca dağılımın uygunluğunu desteklemek amacıyla histogramlar ve Q–Q grafikleri de gözden geçirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklem t-testi ile yapılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann–Whitney U testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ise beklenen hücre değerlerine bağılı olarak Pearson ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Aksiyel PsA tanılı toplam 129 olgu elektronik hasta dosyasından tarandı; beş hasta fonksiyonel servikal grafi çektiremeyecek kadar servikal omurga kısıtlılığı olması, 12 hasta radyografik tetkik eksikliği, 10 hasta laboratuvar veri eksikliği ve iki hasta diffüz eşlik eden idiopatik skleleal hiperosteozis olmasından dolayı çalışmadan dışlandı. Çalışmaya ortalama yaşı  $48,8 \pm 10,3$  yıl olan toplam 100 hasta alındı. Çalışma grubunun %43'ü erkek, %57'si kadın olup %28'inde sigara kullanım öyküsü mevcut idi. Komorbidite sıklığı ise HT için %31, DM için %17 ve KAH için %6 idi. Tablo 5, Çalışma grubunun demografik ve komorbidite verilerini sunmaktadır.

**Tablo 5.** Çalışma grubunun demografik ve komorbidite verileri

Yaş, yıl, ortalama $\pm$ SS	48,8 $\pm$ 10,3
Erkek cinsiyet, n (%)	43 (43)
Kadın cinsiyet, n (%)	57 (57)
Sigara kullanım öyküsü, n (%)	28 (28)
Hipertansiyon, n (%)	31 (31)
Diabetes mellitus, n (%)	17 (17)
Koroner arter hastalığı, n (%)	6 (6)

Açıklamalar: SS, standart sapma

Çalışma grubumuzun ortalama PsA süresi  $7,4 \pm 6,9$  yıl ve ortalama ilk semptom başlangıç yaşı  $41,5 \pm 11,7$  yıl idi. Olguların %67'sinde periferik eklem tutulumu var iken %37'sinde ise periferik eklemlerde eroziv artrit mevcuttu. HLA-B27, RF ve anti-CCP pozitifliği sırasıyla %25, %9 ve %13 idi. Romatoid faktör pozitifliği olan toplam dokuz olguda anti-CCP pozitifliği beş olguda eşlik etmekteydi ve altısında (%66), anti-CCP pozitif 13 olgunun ise yedisinde (%54) eroziv artrit mevcuttu. Sakroiliak eklem radyografik değerlendirilmesinde ise Evre 0/1/2/3/4 sakroiliite sahip hasta oranları ise sırasıyla %33, %18, %24, %21 ve %4 idi; olguların %36'sinde ise sindesmofit formasyonu mevcuttu. Deri-eklem tutulumu zamanlamasında ise %69 olguda önce Ps, %15 olguda eş zamanlı ve %16 olguda önce artiküler başlangıçlı PsA mevcuttu. Tablo 6, çalışma grubunun PsA ilişkili verilerini sunmaktadır.

**Tablo 6.** Çalışma grubunun PsA ilişkili verileri

Hastalık süresi, yıl, ortalama $\pm$ SS	7,4 $\pm$ 6,9
İlk semptom yaşı, yıl, ortalama $\pm$ SS	41,5 $\pm$ 11,7
Periferik artrit, n (%)	67 (67)
Eroziv artrit (periferik eklemden), n (%)	37 (37)
HLA-B27 pozitifliği, n (%)	25 (25)
RF pozitifliği, n (%)	9 (9)
Anti-CCP pozitifliği, n (%)	13 (13)
Sakroiliit evresi, n (%)	
-Evre 0	33 (33)
-Evre 1	18 (18)
-Evre 2	24 (24)
-Evre 3	21 (21)
-Evre 4	4 (4)
Sindesmot, n (%)	36 (36)
Psöriyazis-artrit zamanlaması	
-Psöriyazis başlangıçlı	69 (69)
-Eş zamanlı başlangıç	10 (10)
-Artiküler başlangıçlı	21 (21)

Kısaltmalar: SS, standart sapma; RF, romatoid faktör; Anti-CCP, anti-siklik sitriline peptid antikor

Hastaların kullanmış oldukları ksDMARD'lar içerisinde birinci sırada %92 ile MTX, ikinci sırada LEF, üçüncü sırada ise %37 ile SSZ bulunmakta idi. Biyolojik veya hedefe yönelik sentetik DMARD kullanan hasta oranı %54 olup ilk sırada en sık %18 sekukinumab idi. Tablo 7, çalışma grubunun tedavi verilerini sunmaktadır.

**Tablo 7.** Çalışma grubunun tedavi verileri

Metotreksat, n (%)	92 (92)
Leflunomid n (%)	52 (52)
Sulfasalazin, n (%)	37 (37)
Kortikosteroid, n (%)	61 (61)
Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç	78 (78)
Biyolojik/hedefe yönelik sentetik ajan, n (%)	
Yok, n (%)	46 (46)
Etanercept, n (%)	1 (1)
Adalimumab, n (%)	6 (6)
İnflksimab, n (%)	1 (1)
Sertolizumab, n (%)	6 (6)
Golimumab, n (%)	2 (2)
Sekukinumab, n (%)	18 (18)
İksekizumab, n (%)	8 (8)
Tofasitinib, n (%)	5 (5)
Upadasitinib, n (%)	3 (3)
Risankizumab, n (%)	3 (3)
Bimekizumab, n (%)	1 (1)

Olguların %82'sinde Ps eşlik etmekte idi; 82 olgunun 71'inde biyopsi ile doğrulanmış hastalık mevcuttu. Psöriyasis için ortalama hastalık süresi  $13,7 \pm 9,7$  yıl idi. Tırnak tutulumu 15, skalp tutulumu ise 29 olguda mevcuttu. Psöriyasis için hedefe yönelik tedavi kullanan hasta oranı %52 idi.

**Tablo 8.** Çalışma grubunun Ps ilişkili verileri

Psöriyasis, n (%)	82 (82)
Psöriyasis süresi, yıl, ortalama± SS	$13,7 \pm 9,7$
Tırnak tutulumu, n (%)	15 (15)
Skalp tutulumu, n (%)	29 (29)
Hedefe yönelik tedavi kullanımı, n (%)	52 (52)

Kısaltmalar: SS, standart sapma

Çalışma grubumuzda AAİ'ye sahip hasta oranını %18 olarak saptadık. Bir olguda aAAS+pAAS ve bir olguda da aAAS+VS olarak mikst tip lezyon saptadık. En sık saptadığımız AAİ lezyonu 8 olgu ile SAS idi ve tüm AAİ lezyonlarının %40'ını oluşturmaktaydı. İkinci en sık saptanan AAİ lezyonu ise aAAS (n = 7) idi. Üç olguda pAAS, 1 olguda lAAS ve 1 olguda VS saptandı. Tablo 9, çalışma grubunun atlantoaksiyel instabilite verilerini sunmaktadır. Atlantoaksiyel instabilitesi olan olguların hiç birisinde nörolojik semptom veya bulgu yoktu.

**Tablo 9.** Çalışma grubunun atlantoaksiyel instabilite verileri

Atlantoaksiyel instabiliteye sahip hasta sayısı, n (%)	18 (18)
Toplam atlantoaksiyel instabilite lezyon sayısı, n	20
-Anterior atlantoaksiyel subluksasyon, n (%)	7 (35)
-Posterior atlantoaksiyel subluksasyon, n (%)	3 (15)
-Lateral atlantoaksiyel subluksasyon, n (%)	1 (5)
-Subaksiyel subluksasyon, n (%)	8 (40)
-Vertikal subluksasyon, n (%)	1 (5)

Atlantoksiyel instabilitesi olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında ise AAİ-pozitif grupta Ps ( $p = 0,037$ ), skalp psöriyasisi ( $p < 0,001$ ), PsA için hedefe yönelik tedavi kullanım öyküsü ( $p < 0,001$ ) ve Ps için hedefe yönelik tedavi kullanım öyküsü ( $p < 0,001$ ) AAİ-negatif gruba göre anlamlı oranda daha fazlaydı. Yaş, cinsiyet, sigara içimi, aile öyküsü, PsA veya Ps süresi, periferik artrit, eroziv artrit, HLA-

B27/RF/anti-CCP gibi laboratuvar parametreleri, sakroiliit evresi ve sindesmofit varlığı ise her iki grupta benzerdi.

**Tablo 10.** Atlantoaksiyel instabilitesi olan ve olmayan iki grubun karşılaştırılması

Değişken	AAİ-pozitif (n = 18)	AAİ-negatif (n = 82)	P Değeri
Yaş, ortalama $\pm$ SS	48,7 $\pm$ 11,9	48,9 $\pm$ 10	0,923 <sup>t</sup>
Cinsiyet (erkek), n (%)	7 (38,9)	36 (43,9)	0,697 $\chi^2$
Sigara kullanımı, n (%)	5 (27,8)	23 (28)	0,981 $\chi^2$
Aile öyküsü, n (%)	4 (22,2)	27 (32,9)	0,374 $\chi^2$
PsA süresi, ortalama, yıl $\pm$ SS	8,1 $\pm$ 5	7,3 $\pm$ 7,3	0,679 <sup>t</sup>
İlk artrit yaşı, n (%)	40,6 $\pm$ 13,6	41,7 $\pm$ 11,3	0,721 <sup>t</sup>
Psöriyasis, n (%)	18 (100)	64 (78)	<b>0,037</b> <sup>f</sup>
Psöriyasis süresi, ortalama, yıl $\pm$ SS	13,2 $\pm$ 8,2	13,8 $\pm$ 10,1	0,223 <sup>m</sup>
Tırnak psöriyasisi, n (%)	3 (16,7)	12 (18,8)	>0,999 <sup>f</sup>
Skalp psöriyasisi, n (%)	18 (100)	11 (17,2)	<b>&lt;0,001</b> $\chi^2$
Periferik artrit, n (%)	13 (72,2)	54 (65,9)	0,603 $\chi^2$
Periferik erozyon, n (%)	10 (55,6)	27 (32,9)	0,072 $\chi^2$
HLA-B27 pozitifliği, n (%)	5 (27,8)	20 (24,4)	0,769 <sup>f</sup>
RF pozitifliği, n (%)	0 (0)	9 (11)	0,357 <sup>f</sup>
Anti-CCP pozitifliği, n (%)	2 (11,1)	11 (13,4)	0,574 <sup>f</sup>
PsA için hedefe yönelik tedavi, n (%)	18 (100)	36 (43,9)	<b>&lt;0,001</b> <sup>f</sup>
Psöriyasis için hedefe yönelik tedavi, n (%)	18 (100)	38 (59,4)	<b>&lt;0,001</b> <sup>f</sup>
Sindesmofit, n (%)	8 (44,4)	28 (34,1)	0,410 <sup>f</sup>
Sakroiliit evresi, n (%)			
Evre 0	5 (27,8)	28 (34,1)	0,792 $\chi^2$
Evre I	3 (16,7)	15 (18,3)	
Evre II	5 (27,8)	19 (23,2)	
Evre III	5 (27,8)	16 (19,5)	
Evre IV	0 (0)	4 (4,9)	
t: bağımsız örneklem t-testi, $\chi^2$ : Pearson ki-kare testi, f: Fisher exact testi, m: Mann–Whitney U testi, p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.			
<b>Kısaltmalar:</b> AAİ, atlantoaksiyel instabilite; SS, standard sapma; RF, romatoid faktör; Anti-CCP, anti-siklik sitriline peptid antikor; PsA, psöriyatik artrit			

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, axPsA için önemli bir anatomik bölge olan servikal omurganın kritik bir lezyonu olan AAİ sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırdık. Çalışma grubumuzu oluşturan 100 axPsA olgusunda AAİ sıklığını %18 olarak bulduk. En sık AAİ lezyonu SAS idi ve tüm AAİ lezyonlarını %40'ını oluşturuyordu. Psöriyasis varlığı, skalp psöriyasis, PsA için hedefe yönelik tedavi kullanımı ve Ps için hedefe yönelik tedavi kullanımı AAİ-pozitif grupta anlamlı olarak daha fazla idi. Romatolog veya dermatolog kararı ile ksDMARD dirençli olgularda b/tsDMARD kullanıldığını göz önüne alırsak, PsA olgularında AAİ ile hastalık aktivitesi yüksek eklem/deri hastalığının ilişkili olduğunu dolaylı olarak söyleyebiliriz. Günümüzde özellikle axPsA aktivitesinin ölçümü açısından bir konsensus olmaması bu sonuçlarımızı daha anlamlı kılabilir.

Blau RH ve ark. PsA olgularında radyografik olarak servikal omurga tutulumunu AS benzeri 'ankilozan form' ve RA benzeri 'eroziv form (apofizyel ve odontoid erozyon, aksiyel ve subaksiyel subluksasyon)' olarak iki grup olarak ayırmışlardır. Toplam 28 hastayı içeren çalışmalarında yedi olguda AAİ mevcuttu; bunların üç tanesi SAS'a sahipti (126). Lassoued S ve ark. 56 PsA olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında aAAS'e sahip hasta oranını %23 olarak bulmuşlardır (127). Salvarani C ve ark. ortalama yaşı 56 yıl, ortalama artrit süresi 116 ay, ortalama Ps süresi 175 ay 57 hastanın %70'inde (n = 40) radyografik olarak servikal omurgada değişiklik saptamışlardır; en sık saptanan lezyonlar subaksiyel omurgada daralma (n = 35) ve anterior longitudinal ligamentte ossifikasyondur (n = 30). Bu çalışmada 13 hastada AAS ve 16 hastada SAS saptanmıştır ve bizim çalışmamıza benzer bir şekilde SAS en sık saptanan AAİ lezyonu olarak göze çarpmaktadır (128). Jenkinson T ve ark. 75 PsA olgusunun %36'sı radyografik olmak üzere %45'inde servikal omurga tutulumu bulmuşlardır. Atlantoaxial instabilite lezyonları açısından değerlendirmede ise üç olguda AAS ve bir olguda SAS saptamışlardır. Araştırmacılar servikal omurga hastalığının en önemli belirleyicisi psoriatik artropati süresi olarak tanımlamışlar

ancak PsA şiddeti, cilt veya tırnak tutulumunun yaygınlığı ile ilişkili bulunmuşlardır (129). Jeannou J ve ark. ortalama hastalık süresi 80 ay olan inflamatuvar aksiyel ağrısına sahip 30 PsA olgusunun radyografik olarak servikal tutulumu araştırmış ve olguların %10'unda (n = 3) aAAS saptamıştır. Önceki beş çalışma da AAİ lezyonları açısından risk faktörleri veya AAS subtipleri için bir veri içermemekteydi; çalışma grubumuzdaki aAAS ve SAS sıklıkları (sırasıyla %7 ve %8) bu çalışmaların arasında bir değerde yer almaktaydı (126-130).

Bobek D ve ark. 41 PsA hastasını servikal omurga değişikliklerini radyografik olarak araştırdıkları çalışmada en sık lezyon apofizyel eklem değişiklikleri saptanmış olup sadece bir olguda SAS görülmüştür (131). Psöriyatik artrit olgularında AAİ lezyonlarının geniş bir radyografik spektrumda değerlendirildiği Laiho K ve ark. çalışmasında ortalama yaşı 49 yıl olan 65 PsA olgusunda beş olguda aAAS (%8), üç olguda VS (%5), iki olguda SAS (%3) ve iki olguda aAAS+VS (%3) saptanırken hiçbir olguda pAAS saptanmamış idi (132). İnflamatuvar artritli olgularda kranioservikal bileşke tutulumunun radyografi, BT veya MRG ile incelendiği bir çalışmada RA (%49,5) ve SpA (%26,5) olgularında kranioservikal bileşke tutulumunun PsA'ya (%18,2) göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (RA vs PsA:  $p < 0,001$ , SpA vs PsA:  $p < 0,001$ ). Toplam 55 PsA Bu çalışmada iki olguda odontoit proses tutulumu, iki olguda AAS, 6 olguda SAS ve bir olguda VS saptanmıştır (133). Literatürde PsA ilişkili AAİ'yi ele alan çalışmalarda PsA ilişkili hastalık değişkenlerin analiz edildiği çalışma çok azdır (126-133). Bizim çalışmamızda sadece axPsA'lı olgular çalışmaya dahil edilmiş, AAİ açısından tüm formlar taranmış olup Ps varlığı, saçlı deri psöriyasis ve Ps/PsA için hedefe yönelik tedavi kullanmış olmak risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamıza hasta seçimi ve sayısı olarak en benzer çalışmayı Queiro R ve ark gerçekleştirmişlerdir. Radyografik sakroiliiti olan 100 PsA olgusunun %41'inde servikal omurgada değişiklikler izlenmişler ve servikal omurga tutulumu olan grupta artrit süresi ve periferik erozyonlar daha sık görmüşler. Bizim çalışmamızda bu iki değişken ile AAİ arasında bir ilişki saptanmamış idi ancak her iki çalışmada cinsiyet, HLA-B27, periferik eklem tutulumu ve sakroiliit derecesi ile servikal tutulum arasında ilişki yoktur. Queiro R ve ark. yaptıkları çalışmada %19'unda sindesmofit (n = 8), %24'ünde SAS (n = 10) ve %2.4'ünde (n = 1) olguda AAS saptanırken en sık lezyon %34 ile

faset eklem erozyon/füzyon idi (n = 14); AAİ sıklığı ise bizim çalışmamıza oranla daha düşük (%18 vs %11) saptanmıştır (134).

Psöriyatik artrit olgularında AAS hakkında yapılan tek prospektif çalışmada 1534 PsA olgusunun %2,2'sinde AAS saptanmıştır ve AAS-pozitif grupta PASI (Psoriasis Area Severity Index), Bazal Modifiye Steinbrocker Skoru, radyografik olarak hasarlı eklem sayısı, sakroiliit ve ESR istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Ps ve PsA için hedefe yönelik tedavi ihtiyacının daha fazla olması bu prospektif kohort ile dolaylı olarak benzerlik göstermektedir (135). Hasta seçimindeki bias, farklı radyolojik kriterler kullanılması, farklı hastalık süreleri, servikal tutulum açısından farklı tanımlamalar yapılması gibi faktörler literatürde axPsA'lı olgularda AAİ sıklıklarını araştıran çalışmalarda farklı sonuçlara yol açması muhtemeldir. Lateral AAS, axPsA olgularında nadir görülen bir tablodur ve olgu bildirimleri şeklinde rapor edilmiştir; bizim çalışmamızda ise sadece bir olguda LAAS saptanmıştır (136). Başka bir AAİ lezyonu olan pAAS literatürde PsA olgularında az çalışmış bir lezyon olup yukarıdaki çalışmalarından sadece bir tanesinde gözden geçirilmiştir (132). Bizim çalışma grubumuzda ise üç olguda pAAS mevcuttu.

HLA-B27 özellikle AS olgularında %90 sıklıkta bulunan ve SpA grubu hastalıklarla ilişkili olan bir genetik markerdir. Psöriyasis olgularında sıklığı %5 iken PsA olgularında %30-60'dır ve Ps-eklem tutulumu arasındaki sürenin kısa olması, erken yaşta hastalık başlangıcı, aksiyel hastalık, üveit, daktilit, erkek cinsiyet baskınlığı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (134). Çalışma grubumuzda ise HLA-B27 pozitifliği %25 olup AAİ ile ilişkisi saptanmamıştır. Bir metaanalize göre anti-CCP antikoru PsA olgularındaki sıklığı %10 olup poliartrit, eklem erozyonu ve daktilit ile ilişkilidir (137). Çalışma popülasyonumuzdaki anti-CCP sıklığı ise %13 (n = 13) olup, 11 olguda poliartiküler hastalık, yedi olguda eklem erozyonu mevcuttu ancak AAİ ile ilişki yoktu. Romatoid faktör pozitifliği ise PsA'da %10 olup daha erken yaşta başlangıç, daha fazla entezal hasar, daha yüksek BASDAI ve DAPSA skorları ile ilişkilidir ancak aksiyel PsA açısından bir veri yoktur (138). Çalışma popülasyonumuzdaki RF sıklığı ise %9 (n = 13) olup olguların hepsinde poliartiküler hastalık ve altısında da eroziv hastalık mevcuttu ancak AAİ ile ilişkisi yoktu.

Psöriyasis şiddeti, hem PsA gelişimi hem PsA aktivitesi ile koreledir (139, 140) ve bizim çalışmamızda da hedefe yönelik sentetik DMARD kullanımı (yani yüksek hastalık aktiviteli Ps'li olgu sayısı) anlamlı düzeyde AAİ-pozitif grupta daha fazlaydı. Psöriyasis için aile öyküsü, PsA hastalık aktivitesi üzerine etkisi yoktur (141) ve bunla paralel olarak çalışmamızda AAİ gelişimi ve Ps için aile öyküsü arasında bir ilişki saptamadık. Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada 'PsA Sine Psöriasis' sıklığı, PsA kohortunda bizim çalışmamızla benzer şekilde %16 olarak saptanmıştır (142: ).Yine skalp tutulumu da PsA gelişimi için prediktif bir faktör olsa da PsA şiddeti için bir risk faktörü değildir ve biz de skalp tutulumu ile AAİ arasında bir ilişki saptamadık (143). Atlantoaksiyel instabilite lezyonu saptadığımız 18 hastanın yarısı asemptomatik olup kalan yarısında ise sadece boyun ağrısı mevcuttu ve hiçbir AAİ-pozitif hastada nörolojik semptom/bulgu yoktu. Bu durum olağan olup PsA'lı olgularda AAİ lezyonlarında nörolojik semptom/bulgu nadiren görülür (144).

Çalışmamızda detaylı analizlerle elde ettiğimiz sonuçlara rağmen tek merkezli retrospektif dizayn, gözlemciler arası güvenilirlik ve gözlemci içi güvenilirlik, aksiyel iskeletteki yapısal değişikliklerin/hasarın PASRI (Psöriyatik Artrit Spondilit Radyolojik İndeks) gibi bir skora sistemi ile değerlendirilmemesi (145), AAİ lezyonlarını saptamada kullanılan görüntüleme yöntemi olan konvansiyonel radyografinin AAİ lezyonlarını saptamadaki sensitivite düşüklüğü çalışmamızın önemli kısıtlılıklarıdır. Konvansiyonel grafının AAİ lezyonlarını saptamadaki sensitivitesi BT ve MRG'ye göre daha düşüktür ve bu durum AAİ sıklığının yalancı olarak daha düşük çıkmış olmasına sebep olabilir (146). Çalışmanın yapıldığı merkezin üçüncü basamak bir romatoloji ünitesi olması, hasta seçiminde istenmese de bias oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ

Literatürde ilk kez aksiyel PsA olgularında tüm AAİ formlarını araştırdığımız bu çalışmada Ps varlığı, saçlı deri psöriyasisi, Ps ve PsA için b/tsDMARD kullanım öyküsünü AAİ-pozitif grupta anlamlı oranda daha yüksek bulduk. Güncel romatoloji ve dermatoloji tedavi kılavuzları konvansiyel tedavilere dirençli olgularda b/tsDMARD tedavisi önermektedir (147). Dolayısıyla hastalık aktivitesi yüksek Ps ve PsA olgularının AAİ açısından riskli grupta olduğu indirekt olarak söylenebilir. Uzun hastalık süresine sahip çalışma popülasyonumuzun %18'inde AAİ lezyonu mevcuttu ve en sık saptananı SAS (%8) idi. Psöriyatik artrit bu ciddi tutulumunun daha iyi anlaşılması için sensitif görüntüleme yöntemleriyle gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Öneriler

- Günümüzde PsA'lı olgularda AAİ lezyonlarının ne zaman taranması açısından bir konsensus yoktur. Dolayısıyla bu konu hakkında daha geniş hasta grubuyla BT veya MRG gibi sensitif görüntüleme yöntemleriyle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- Psöriyatik artrit aksiyel tutulumunun sessiz seyri ve AAİ-pozitif hastaların genellikle asemptomatik olması zamanlama açısından ciddi sorun oluşturmaktadır. Bu yüzden rutin tarama mantıklı bir yaklaşım modeli olabilir.
- Hastalık aktivitesi yüksek Ps ve PsA'lı olgular, AAİ'nin gözden geçirilmesi gereken hedef popülasyon olabilir.



**Şekil 5.** Psöriasis için biyolojik DMARD kullanan elli yaşında erkek olgu; eklem bulguları açısından asemptomatik olan ve kliniğimizde insidental olarak saptanan subaksiyel subluksasyon lezyonu

## 7. KAYNAKLAR

1. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nature reviews Disease Primers*. 2021;7(1):59.
2. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101692.
3. Giovannini I, Zabotti A, Ciccio C, Salgarello M, Cereser L, De Vita S, et al. Axial psoriatic disease: clinical and imaging assessment of an underdiagnosed condition. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2845.
4. Yalçinkaya F, Sağol ŞP, Azizova A, Bilgin E, Oğuz KK, Kalyoncu U. Craniocervical junction involvement in inflammatory arthritis: A single-center radiologic study. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2023;53(6):1713-21.
5. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: A review. *Neurosurgical Review*. 2021;44(4):1957-65.
6. Kim HJ, Nemani VM, Riew KD, Brasington R. Cervical spine disease in rheumatoid arthritis: Incidence, manifestations, and therapy. *Current Rheumatology Reports*. 2015;17(2):9.
7. Chattopadhyay A, Samanta J, Jindal A, Jain S. Neck pain in rheumatoid arthritis: a look beyond cervical spine involvement. *Rheumatology*. 2021;60(1).
8. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, Mantovani W, Battistel B, Rossi F, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992;51(1):73-7.
9. Ouédraogo D-D, Palazzo E, Nlomé-Nzé M, Somogyi N, Ballard M, Hayem G, et al. Predominant cervical involvement in patients with psoriatic arthritis: report of two cases. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):175-8.
10. Quarta L, Corrado A, Melillo N, Trotta A, D'onofrio F, Maruotti N, et al. Cervical myelopathy caused by periodontoid synovial pannus in a patient with psoriatic arthritis: a case report. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(8):1380-2.
11. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic arthritis and diabetes mellitus: A narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7:271-85.
12. Gladman DD, Ritchlin C. *Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis*. Waltham, MA: Inc; 2020.

13. Ergun T. Systemic treatment of psoriasis: rational use of therapeutics and controversial issues. *Turkish Journal of Dermatology*. 2007;1:8-14.
14. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Rheumatology*. 1984;23(4):246-50.
15. Blumberg BS, Bunim JJ, Calmns E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1964;7(1):93-7.
16. Moll J, Wright V, editors. *Psoriatic Arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Elsevier; 1973.
17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(8):2665-73.
18. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(4):573. e1-13.
19. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee KA, Alhusayen R, et al. Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: A population-based study. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(8):1084-91.
20. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebö B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(10):1918-22.
21. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology*. 2013;52(3):568-75.
22. Çakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology International*. 2012;32:895-908.
23. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(4):915-23.

24. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology*. 2017;56(12):2109-13.
25. Gladman DD, Shuckett R, Russell M, Thorne J, Schachter R. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1987;62(2):127-41.
26. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(2):233-9.
27. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):957-70.
28. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(10):1417-21.
29. Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64:ii14-7.
30. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *The American Journal of Human Genetics*. 2015;97(6):816-36.
31. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005;17(4):406-12.
32. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(1):155-62.
33. Israel L, Mellett M. Clinical and genetic heterogeneity of CARD14 mutations in psoriatic skin disease. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2239.
34. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: Results from a case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(5):672-6.

35. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
36. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11:1-9.
37. Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Current Rheumatology Reports*. 2011;13:409-15.
38. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng B-J, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Archives of Dermatology*. 2010;146(7):721-6.
39. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(2):219-24.
40. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):219-24.
41. Solmaz D, Kalyoncu U, Tinazzi I, Bakirci S, Bayindir O, Dogru A, et al. Current smoking is increased in axial psoriatic arthritis and radiographic sacroiliitis. *J Rheumatol*. 2019.
42. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*. 2005;3:1-9.
43. Johnson S, Schentag C, Gladman D. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(5):770-2.
44. Firestein GS, McInnes IB, Koretzky G, Mikuls T, Neogi T, O'Dell JR. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. Elsevier Health Sciences; 2024.
45. Paine A, Ritchlin C. Altered bone remodeling in psoriatic disease: new insights and future directions. *Calcified Tissue International*. 2018;102:559-74.
46. Wirth T, Balandraud N, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Biomarkers in psoriatic arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1054539.

47. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(12):1551-7.
48. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- $\alpha$ -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(6):821-31.
49. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke W-H, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(10):1616-26.
50. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(7):1115-9.
51. Weinblatt JSSME, Hochberg MC, Silman AJ, Weisman MH. *Rheumatology*. Elsevier Health Sciences; 2014.
52. Haddad A, Chandran V. Arthritis mutilans. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15:1-5.
53. Bautista-Molano W. Continental perspectives on managing axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Approaches and insights from Latin America. *Curr Opin Rheumatol*. 2025;37(4):276-81.
54. Michelena X, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H. Axial psoriatic arthritis: A distinct clinical entity in search of a definition. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):327-41.
55. Díaz P, Maksymowych WP, Østergaard M. How to identify and monitor axial and peripheral psoriatic arthritis by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2025;52(Suppl 3):66-71.
56. Antony A, Tillett W. Diagnosis, classification, and assessment in psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101669.
57. Ristic B, Carletto A, Fracassi E, Cristofalo D, Rossini M, Maggioni L, et al. Gender differences in psychological features and determinates of quality of life in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: A cross-sectional study. *BMC Psychol*. 2025;13(1):619.

58. Proft F, Lembke S, Weiß A, Kellner H, Baraliakos X, Poddubnyy D, et al. Frequency of difficult-to-manage and treatment-refractory axial SpA: Insights from the German RABBIT-SpA register using recent ASAS definitions. *Rheumatology (Oxford)*. 2025.
59. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1019-23.
60. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(11):1685-91.
61. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman D. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(2):188-90.
62. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M, editors. *Enthesitis in psoriatic arthritis*. Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 2013.
63. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2017;55(3):131-5.
64. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(1):123-9.
65. Langenbruch A, Radtke M, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(5):1123-8.
66. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: A case-control study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001;19(3):291-6.
67. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clinical Rheumatology*. 2015;34:999-1002.
68. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, Martin TM, Evans DM, Leo P, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(1):140-51.

69. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(7):1131-5.
70. Gisoni P, Girolomoni G, editors. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2009.
71. Punzi L, Poswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59(s1):52-5.
72. Gialouri CG, Fragoulis GE. Disease activity indices in psoriatic arthritis: Current and evolving concepts. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4427-35.
73. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Human Immunology*. 2013;74(10):1333-8.
74. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leukocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(1):50-5.
75. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1134-44.
76. Eder L, Thavaneswaran A, Pereira D, Sussman G, Gladman DD. Prevalence of monoclonal gammopathy among patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(3):564-7.
77. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(3):511-5.
78. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: Results from a single centre. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(3):370-6.
79. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: An early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-8.
80. Rida MA, Chandran V. Challenges in the clinical diagnosis of psoriatic arthritis. *Clinical Immunology*. 2020;214:108390.

81. Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracon G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: Etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *Journal of Ultrasonography*. 2016;16(64):65.
82. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Dermato-Venereologica*. 1998;78(6):463-5.
83. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(4):1328-33.
84. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(1):138-43.
85. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, Peluso R, Atteno M, Ayala F, et al. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis" sine psoriasis". *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(12):2638-40.
86. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: Differential diagnosis. *Clinical Rheumatology*. 2016;35:1893-901.
87. McGonagle D, Hermann K-GA, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: Implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology*. 2015;54(1):29-38.
88. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1051-66.
89. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(2):326-32.
90. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. 2021;41(2):275-84.
91. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1):82-7.

92. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(10):e177-232.
93. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(12):2114-7.
94. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and psoriatic arthritis: A narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(3):447-56.
95. di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: A prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis care & Research*. 2013;65(1):141-7.
96. Dommasch E, Li T, Okereke O, Li Y, Qureshi A, Cho E. Risk of depression in women with psoriasis: A cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(4):975-80.
97. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(6):1045-50.
98. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4(1):31-58.
99. Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, Gamble JR, James MJ. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *The Journal of Immunology*. 2001;167(5):2831-8.
100. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):537-44.
101. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):700-12.
102. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros A-M, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver

- fibrosis during methotrexate treatment. *Journal of Hepatology*. 2007;46(6):1111-8.
103. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(6):1939-50.
  104. Mahrle G, Schulze H, Bräutigam M, Mischer P, Schopf R, Jung E, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 1996;135(5):752-7.
  105. Mease P, Fleischmann R, Deodhar A, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):48-55.
  106. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):132-7.
  107. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150-7.
  108. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(10):3279-89.
  109. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(6):1020-6.
  110. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.

111. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(1):79-87.
112. Mease PJ, Gottlieb AB, Van Der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(9):1550-8.
113. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1537-50.
114. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
115. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977;237(24):2613-4.
116. Puato M, Ramonda R, Doria A, Rattazzi M, Faggin E, Balbi G, et al. Impact of hypertension on vascular remodeling in patients with psoriatic arthritis. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(2):105-10.
117. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martinez-Cambor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(4):783-93.
118. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
119. Reijnierse M. Radiographic/MR imaging correlation of paravertebral ossifications in ligaments and bony vertebral outgrowths: Anatomy, early detection, and clinical impact. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(4):641-59.
120. Crespo-Rodríguez AM, Sanz Sanz J, Freites D, Rosales Z, Abasolo L, Arrazola J. Role of diagnostic imaging in psoriatic arthritis: How, when, and why. *Insights Imaging*. 2021;12(1):121.

121. Reynolds H, Carter SW, Murtagh FR, Silbiger M, Rehtine GR. Cervical rheumatoid arthritis: Value of flexion and extension views in imaging. *Radiology*. 1987;164(1):215-8.
122. Kauppi M. A method for classification of the posterior atlanto-axial subluxation. *Clin Rheumatol*. 1994;13(3):492-5.
123. Bouchaud-Chabot A, Lioté F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine*. 2002;69(2):141-54.
124. Chamberlain WE. Basilar Impression (Platybasia): A bizarre developmental anomaly of the occipital bone and upper cervical spine with striking and misleading neurologic manifestations. *Yale J Biol Med*. 1939;11(5):487-96.
125. Yonezawa T, Tsuji H, Matsui H, Hirano N. Subaxial lesions in rheumatoid arthritis. Radiographic factors suggestive of lower cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(2):208-15.
126. Blau RH, Kaufman RL. Erosive and subluxing cervical spine disease in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(1):111-7.
127. Lassoued S, Hamidou M, Fournie B, Fournie A. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(2):251-2.
128. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, Mantovani W, Battistel B, Rossi F, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: A clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(1):73-7.
129. Jenkinson T, Armas J, Evison G, Cohen M, Lovell C, McHugh NJ. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol*. 1994;33(3):255-9.
130. Jeannou J, Goupille P, Avimadje MA, Zerkak D, Valat JP, Fouquet B. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999;66(12):695-700.
131. Bobek D, Babić-Naglić D, Potocki K, Kern J, Badovinac O, Curković B. [The cervical spine involvement in patients with psoriatic arthritis]. *Reumatizam*. 2007;54(1):12-5.
132. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):650-2.

133. Yalçinkaya F, Parlak Sağol Ş, Azizova A, Bilgin E, Karli Oğuz K, Kalyoncu U. Craniocervical junction involvement in inflammatory arthritis: A single-center radiologic study. *Turk J Med Sci.* 2023;53(6):1713-21.
134. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, López-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(1):23-9.
135. Carrizo-Abarza V, Kharouf F, Mehta P, Gao S, Pereira D, Cook RJ, et al. Atlantoaxial subluxation in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2025.
136. Yeadon C, Dumas JM, Karsh J. Lateral subluxation of the cervical spine in psoriatic arthritis: a proposed mechanism. *Arthritis Rheum.* 1983;26(1):109-12.
137. Kim KY, Lee YH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in psoriatic arthritis: a meta-analysis of its frequency and association with clinical features. *Z Rheumatol.* 2020;79(4):397-403.
138. Ghazzali S, Harch IE, Akasbi N, El Mezouar I, Harzy T. AB0964 Psoriatic arthritis (PsA) with positive rheumatoid factor (RF) versus psoriatic arthritis with negative RF. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022;81:1609.
139. 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(3):153-66.
140. Aldabie G, Sutton M, Gladman D. AB0929 Is there a correlation between skin severity and joint activity in Psoriatic Arthritis (PsA)? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022;81:1593.
141. Li SS, Du N, He SH, Liang X, Li TF. Exploring the association between history of psoriasis (PSO) and disease activity in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Rheumatology and Therapy.* 2022;9(4):1079-90.
142. Sunar I, Kahveci A, Ataman S, Bodur H, Ecesoy H, Gezer IA, et al. Comparison of psoriatic arthritis sine psoriasis and classical psoriasis patients; a multi-center study. *Ann Rheum Dis* 2025;84:1871-72.
143. de Vlam K, Mallbris L, Szumski A, Jones H. Limited association between scalp psoriasis and psoriatic arthritis severity and treatment response. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):141-4.
144. Spadaro A, Riccieri V, Scavalli AS, Taccari E. Multiple cervical cord compressions in psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology.* 1992;11(1):51-4.

145. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'angelo S, Spadaro A, Parsons WJ, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(5):1006-11.
146. Younes M, Belghali S, Kriâa S, Zrour S, Bejia I, Touzi M, et al. Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: Prevalence study and associated factors. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):361-8.
147. Poddubnyy D, Navarro-Compán V, Torgutalp M, Arends S, Aydin SZ, Battista S, et al. The Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS) Consensus-based expert definition of difficult-to-manage, including treatment-refractory, axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(4):538-46.