



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖRİATİK ARTRİT ALT TİPLERİNDE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI
VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mürşide Esra DÖLARSLAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖRİATİK ARTRİT ALT TİPLERİNDE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI
VE KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mürşide Esra DÖLARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Psöriatik Artrit	2
Metabolik Sendrom	17
Ateroskleroz	23
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	28
Tartışma ve Sonuç	35
Kaynaklar	38
Teşekkür	45
Özgeçmiş	46

ÖZET

Psöriatik Artrit (PsA), psöriazis ile ilişkili ve genellikle Romatoid Faktör'ün negatif olduğu inflamatuvar bir artrittir. Klinikte distal interfalangial eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, atritis mutilans ve spondiloartrit şeklinde tutulum görülebilir.

PsA'daki kronik inflamasyonun aterogenez ve periferik insülin direncine yol açtığı, dolayısıyla hipertansiyon ve tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde rol oynadığı öne sürülmektedir.

Çalışmamızda psöriatik artrit, spondiloartropati benzeri ve romatoid artrit (RA) benzeri periferik eklem tutulumlu şekilde iki gruba ayırdık ve psöriatik artritli hastalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Aralık 2014- Mart 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran, 74 PsA ve 38 RA hastası ve herhangi bir romatizmal hastalığı olmayan 53 sağlıklı kişi çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, laboratuvar verileri, tedavi için kullanılan ilaçlar kaydedildi ve bel çevresi, kan basıncı ve KİMK ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ürik asit ve diastolik tansiyonları açısından fark saptanmadı. RA'lı hastaların KİMK PsA'lı hastalara göre ve her iki hasta grubunun KİMK ölçümleri de sağlıklı kontrole göre daha kalın saptandı. KİMK ile yaş, sedimentasyon, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, ürik asit, vücut kitle indeksi, kan basıncı ile kolerasyon mevcut idi. PsA alt gruplarında karşılaştırılan değerler açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda PsA ve RA'lı hastalarda kardiyovasküler risklerin ve metabolik sendromun daha sık görüldüğü tespit edildi. Çalışmamızda PsA, RA gibi inflamatuvar sistemik hastalıklarda eklem bulguları yanında kardiyovasküler sistemlerin de daha ayrıntılı değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımlarında bunun da dikkate

alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca PsA alt grupları arasında ateroskleroz açısından bir farklılık oluşmadığı da ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Psöriatik Artrit, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz, Karotis İntima Media Kalınlığı.

SUMMARY

Metabolic Syndrome Frequency and Cardiovascular Risk Factors Assessment in Subtypes of Psoriatic Arthritis

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis associated with psoriasis and generally a negative rheumatoid factor. Clinically, there might be distal interphalangeal joint involvement, asymmetric oligoarthritis, symmetric polyarthritis, arthritis mutilans and spondyloarthritis.

It is known that chronic inflammation in psoriatic arthritis play a role in metabolic and vascular disease development. It is asserted proinflammatory cytokines play a role in atherogenesis and peripheral insulin resistance, therefore hypertension and type 2 DM development.

In our study, the psoriatic arthritis is classified on the way spondyloarthritis similar Ankylosing Spondylitis and peripheral joint involvement similar Rheumatoid Arthritis and we aim to show whether there is relation between carotid artery intima-media thickness (CIMT) as a good indicate of subclinical atherosclerosis and metabolic syndrome components in patient on psoriatic arthritis.

In our study, we included 74 psoriatic arthritis and 38 rheumatoid arthritis patient and 53 people without any rheumatic disease who were admitted to Uludag University Medical Faculty Rheumatology outpatient centre from December 2014 to March 2015. Age, gender, laboratory values, drugs used for therapy were obtained from hospital files and waist circle, blood pressure and carotid artery intima-media thickness were measured.

In conclusion, though we found in our study that there were no significant differences between patients and the healthy control group according to hunger blood glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, uric acid and diastolic blood pressures. CIMT measurements were found to be significantly high in the patient groups. CIMT in RA was

showed thicker than PsA. Theright CIMT showed a direct correlation with age, sedimentation, total and LDL cholesterol, uric acid levels, BMI and systolic-diastolic blood pressures in patients with psoriatic arthritis. The parameters were no difference in subtypes of psoriatic arthritis. In our study, cardiovascular risks and metabolic syndrome were showed often in PsA and RA patients. With this study we recommend that evaluation of cardiovascular system is as important as articular findings in systemic inflammatory diseases such as PsA, RA to identify the approach to treatment. It's no difference in subtypes of psoriatic arthritis for atherosclerosis.

Key words: psoriatic arthritis, metabolic syndrome, atherosclerosis, carotid intima-media thickness.

GİRİŞ

Psöriatik Artrit (PsA), psöriazis ile ilişkili olarak gelişen ve genellikle Romatoid Faktör (RF)'ün negatif olduğu inflamatuvar bir artrittir (1). Etiyolojisi tam bilinmemekle beraber genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (2).

PsA bazı hastalıklarla birlikte olabilir. PsA'daki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla hipertansiyon ve tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) gelişiminde rol oynadıkları öne sürülmektedir (3).

Sendrom X, insülin rezistans sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom günümüzde gittikçe daha fazla önem kazanan konulardan biridir ve hem kendisi hem de tek başına öğelerinin her biri erken oluşan ateroskleroz ve kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (4,5). Metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) riski 3 kat artmıştır (6).

Metabolik sendromun ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini ve sublinik aterosklerozun gösterilmesi amacıyla noninvaziv, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olan yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile karotis arterlerin intima-media kalınlığının (KİMK) ölçülmesi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır (7).

GENEL BİLGİLER

1. Psöriatik Artrit

1.1. Psöriatik Artrit Tarihçesi

PsA; psöriyazis ile ilişkili olarak gelişen ve genellikle RF'nin negatif olduğu inflamatuvar bir artrittir (8). İlk kez 1818 yılında Alibert, psöriazis ile artrit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. "Psöriatik artrit" olarak ise 1860 yılında Fransız Dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır (9). 1888'de Bourdillon tarafından psöriyazis ile artrit birlikteliğinde distal interfalangial eklem (DİF)in tutulumu vurgulanmıştır (10). 1948'de RF'nin tespit edilmesi ile beraber RF ve romatoid artrit (RA) arasındaki ilişkinin tanımlanması, RA için ayrı tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA kavramı üzerinde durulmaya başlanmıştır (11). Amerikan Romatizma Birliği (American Collage of Rheumatology-ACR) 1964 yılında PsA'yı ayrı bir hastalık olarak onaylamış ve 1976'da RF negatifliğine vurgu yapmak amacıyla PsA'nın seronegatif spondiloartritler içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamıştır (12).

1.2. Psöriatik Artrit Epidemiyolojisi

Birçok çalışma psöriazisi olan hastalarda inflamatuvar artrit sıklıkla görüldüğünü, aynı zamanda inflamatuvar artritli hastalarda da psöriazisin sıklıkla görüldüğünü göstermektedir. Retrospektif klinik değerlendirmeler ile psöriazisin inflamatuvar artritlerde sıklığının %2,6; osteoartritlerde ise %0,3 olduğu belirtilmiştir (13). Hellgren tarafından yapılan bir çalışmada RA'lı hastalarda psöriyazis sıklığı %4,5; sağlıklı kontrollerde ise %2,7 olarak bulunmuştur. Seronegatif artritli hastalarda ise psöriyazis sıklığı %20,2 olarak görülmektedir (14) ve seronegatif hastalardaki bu yüksek oranı açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlar arasında psöriyazisin inflamatuvar artritler için tetikleyici ve risk faktörü olabileceği gibi teoriler mevcuttur (15). Genel popülasyonda PsA prevalansı %0,04-0,1 arasında değişmektedir (11,16). Shbeeb ve arkadaşları PsA'nın yıllık insidansını 3,6/100.000 olarak saptamıştır (17). Hastalığın cinsiyet dağılımı kadın/erkek: 1/1 olarak

bildirilmektedir. Hastalığın başlama yaşı 30-55'dir (16,18). Deri bulguları ile artrit ortaya çıkış zamanları değerlendirildiğinde PsA %70 oranında psöriyazisten sonra ortaya çıkar. PsA bazen (%10-15) psöriyazis ile eş zamanlı olarak saptanabilir. Bazen de (%15-20) önce PsA sonra psöriyazis ortaya çıkabilmektedir (2). Rahman ve arkadaşları tarafından hastalığın başlama yaşı <40 yaş olan erken başlangıçlı kalıtsal form olarak bilinen tip 1 psöriyazisli hastalarda deri lezyonları ile artrit ortaya çıkışı arasında ortalama 9 yıl bulunduğu, buna karşı hastalığın başlama yaşı >40 yaş olan geç başlangıçlı sporadik form olarak bilinen tip 2 psöriyazisi olan yaşlı hastalarda artropatinin deri lezyonları çıktıktan sonraki genellikle 1 yıl içerisinde ya da eş zamanlı olarak artropatinin geliştiği gösterilmiştir (19,20).

1.3. Psöriatik Artrit Patogenezi

Romatolojik hastalıkların çoğunda olduğu gibi PsA'nın da nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (2).

A-Genetik Faktörler:

PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında PsA sıklığının artmış olmasından dolayı genetik faktörlerin etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür (21). PsA konkordansı monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek saptanmıştır (22).

Seronegatif artritlerde bazı HLA grupları ile hastalık arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. PsA'lı hastalarda HLA-B13, -B27, -B17, -B38, -B39, -Cw6, -DR3, -DR4, -DR7'nin normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). HLA-B27 daha çok spinal tutulum ve spondiloartrit ile ilişkilidir (11).

B-Çevresel Faktörler:

PsA patogenezinde birçok çevresel etkenden bahsedilmektedir.

Enfeksiyonlar PsA gelişiminde iki nedenden dolayı enfeksiyöz etkenler düşünülmüştür. Birincisi seronegatif spondiloartritlerin etyolojisinde sıklıkla enfeksiyonların yer alması, ikincisi ise guttat psöriyazisin streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olmasıdır (24). Ancak bu hastalardan

alınan eklem sıvısı incelemelerinde genellikle herhangi bir üreme saptanmamıştır (25).

Travma: Koebner fenomeni psöriyazisli hastalarda iyi bilinen bir durumdur. Travma veya deri hasarı, papiller tabakayı etkilediğinde psöriyazis lezyonları gelişebilmektedir (26). Travma sonrası gelişen PsA'da artmış Koebner fenomeni mevcuttur (27). PsA'da artmış mikrotravma sonrası aktivite olan inflamasyon hücrelerinin ve IL-1, TNF gibi sitokinlerin hasarlanmış eklem ve tendonlara gitmesi ve substans P'nin sinovyal dokuda artması rol oynamaktadır (15).

İmmun Yetmezlik Sendromları: Bağışıklık yetmezliği virüsü (human immunodeficiency virus-HIV) enfeksiyonu ile PsA arasındaki ilişki uzun süredir dikkatleri çekmektedir (26). Zambia'da PsA'lı hastaların yaklaşık %94'ü HIV pozitif iken, bu oran genel toplumda %30 civarındadır (28). Kuzey Amerika'dan birçok çalışmada; HIV enfeksiyonu ile psöriatik artrit birlikteliği %0,4-2 olarak bildirilmektedir. Bu ilişki HIV enfeksiyonu nedeniyle oluşan immün yetmezliğe bağlı enfeksiyonlardan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle CD4 ve CD8 dengesinin PsA patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (26).

Psikolojik Stres: PsA'lı hastaların çoğunda stresin psöriyazis ve eklem tutulumunda etkili olabileceği söylenmekle beraber bu durum kanıtlanamamıştır (29).

C-İmmunolojik Faktörler

Psöriatik plaklarda, epidermal hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve papiller dermal damar anomalileri gözlenmektedir. PsA'lı olgularda gözlenen, inflamasyonlu sinoviyal dokuya ait temel patolojik özellikler, eklemi çevreleyen tabakada hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve belirgin artmış vaskülaritedir. İnflamatuvar hücre infiltratları, entezeal tutulum bölgelerinde, özellikle komşu kemik iliğinde gözlenmektedir.

1-T hücrelerinin Rolü: Hem psöriyazis, hem de PsA'nın patogenezinde T hücreleri ve proinflamatuvar sitokinler rol oynar. Her iki hastalığın tedavisinde bunları hedef alan tedaviler etkili olabilir. Psöriatik cilt

ve sinoviyal dokuda CD4+ T hücreleri en sık görülürken, entezis ve sinoviyal sıvıda CD8+ T hücreleri daha çok görülmektedir (26).

Son yapılan çalışmalarda direkt T hücrelerini hedef alan biyolojik ilaçlar bulunmuştur. İnsan kaynaklı monoklonal IgG1 antikoru olan efalizumab ile insan kaynaklı LFA-3/IgG1 füzyon proteini olan alfaceptin, psöriyazis ve PsA tedavisinde etkin yanıtları gösterilmiştir (30).

2-Vasküler Rol: PsA'da sinovyal doku ve ciltteki morfolojik damar değişiklikleri RA'dan farklı gözükmektedir. RA'da vasküler yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gözükürken, PsA'da ise perivasküler inflamasyon gözükmektedir (31). Psöriyazisli hastalarda TNF alfa, "transforming growth faktör beta", "platelet kaynaklı growth faktör" ve "vasküler endotelial growth faktör" gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonu yüksek saptanmıştır (32). Endotelial hücrelerde fonksiyon ve anjiogenez gibi çok sayıda değişimden sorumlu tutulan bu moleküllerin varlığı cilt ve eklem inflamasyonunda önemli rol olabileceğini düşündürmektedir (26, 32).

3-Proinflamatuvar Sitokinler: Psöriyazis ve PsA'da cilt ve sinoviyal membranda özellikle TNF-alfa ve IL-1 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (32). Sinoviyal dokuda TNF- α , IL-1, IL-10 ve IL-15 seviyelerinin osteoartritli hastalara göre arttığı saptanmıştır. Aktive T hücrelerden ve mezenkimal hücrelerden salınan TNF- α ve IL-1 sinovyal hücre proliferasyonunu ve eklem yıkımında rolü olan matriks metalloproteinazların salınımını da uyarır. TNF-alfa'nın psöriyazis ve PsA'da rol oynaması anti-TNF tedavinin önemini de ortaya getirmektedir. Nükleer faktör kappa B (NFkB) seviyelerinin de benzer biçimde PsA'lı hastaların cilt ve sinoviyal dokularında arttığı gösterilmiştir.

Osteoklastogeneziste NFkB ligandın reseptör aktivatör düzeylerinin eklem ve sirkülasyondaki osteoklast prekürsörlerinde arttığı gösterilmiştir. Bu durum hastalarda oluşan ciddi erozyonların nedenini açıklayabilecek gibi gözükmektedir (33).

1.4. Psöriatik Artrit Kliniği ve Eklem Tutulum Tipleri

Psöriatik artrit; reaktif artrit ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarla birlikte klinik özelliklerinden dolayı seronegatif spondiloartritler arasında sayılmaktadır (2). PsA'da görülen eklem tutulum tipleri izole monoartritten ciddi destrüktif artrit olan multilan artrite kadar oldukça geniş yelpaze içinde seyreder (9). Jones ve arkadaşları, hastalığın başlangıçta çoğunlukla mono veya oligoartiküler olduğunu ve ortalama 12,1 yıl takipte hastaların %63'ünün poliartiküler seyrettiklerini bildirmişlerdir (19). Hastalık periferik eklemlerin yanında aksiyel omurgayı da tutabilmektedir (9).

Psöriatik artrit ile ilk sınıflama Moll ve Wright tarafından 1973'de yapılmıştır ve halen en sık kullanılan sınıflama kriterleridir (20,21). Bu kriterlere göre hastada psöriyazis tanısı bulunmalıdır (34) ve PsA'yı beş alt tipe ayırmaktadır (Tablo1).

Tablo-1: Psöriatik Artritte eklem tutulum şekilleri

Psöriatik artritte eklem tutulum tipleri	Sıklığı (%)
Asimetrik oligoartiküler artrit	70
Distal interfalangial eklem tutulumunun baskın olduğu artrit	25-60
Spondilit ağırlıklı artrit	40
Simetrik poliartritis (Romatoid Artrit benzeri)	25
Artritis mutilans	<10

1-Distal İnterfalangial Eklem Tutulumu: DİF eklemının tutulumu, PsA'in diğer inflamatuvar artritlerden ayırt edici özelliği olarak düşünülür (9). Simetrik ya da asimetrik olabilir, bir ya da daha fazla DİF eklemi tutulabilir, diğer eklem tutulum şekilleri ile birlikte olabilir (2). DİF eklem tutulumu sıklıkla PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile birlikte bulunmaktadır (9).

2-Oligoartiküler veya Monoartiküler Artrit: PsA'li hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında bu tutulum şekli görülmektedir (35). Psöriyazisde eklem tutulumunun en karakteristik tipidir. Diz gibi büyük eklemlerin yanı sıra DİF,

proksimal interfalangial, metakarpofalangial ve metatarsofalangial eklemleri asimetrik olarak tutar. Daktilite yol açabilir (11). Aynı zamanda bu tip artrit erkeklerde daha sık görülmektedir (9).

3-Simetrik Poliartrit: PsA'da RA benzeri simetrik tutulum olabilmektedir. Daha çok el ve ayak parmaklarında olmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir (36). RA ile karışabilmekle beraber DİF eklemlerin daha sık tutulumu ve kemik ankilozuna eğilimin daha fazla olduğu gözlenmektedir (11). Poliartiküler form PsA başlangıcında %3 oranında görülmekte iken klinikte yatan hastalarda %15-61 oranlarında görülmektedir, daha çok uzun hastalık süresine sahip hastalarda görülmektedir (9, 19). Bu hastalarda eklem destrüksiyonu daha fazla görülmektedir (19).

4-Artritis Mutilans: Sıklıkla, subluksasyonla giden, ciddi hasar görmüş eklemlere ve parmaklarda teleskop bulgusuna yol açan bozukluğun olduğu destrüktif eroziv artrit son dönemi olarak tanımlanır (37). Artritis mutilans, uzun süren hastalık ile ilişkilidir ve kadınlarda daha sık görülür (9).

5-Spondiloartropati: İzole spondilit nadir görülür (%2-4). Psöriatik spondiloartropatinin önemli özelliklerinden birisi genellikle periferik artrit de görülmesidir. Psöriatik spondiloartropati yaşlı erkeklerde daha sık görülür (E/K: 6/1) (11). Simetrik veya asimetrik sakroiliak tutulum olabilmektedir. Bilateral tutulumun büyük kısmında HLA-B27 pozitif bulunmuştur. Bu hastalarda spinal tutulumda takipte görülebilmektedir (38). Spinal tutulumda servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Spinal tutulum ya ankilozan spondilit (AS) benzeri ankilozla giden ya da eroziv/inflamatuvar tipte etkilenir (39,40). PsA'da spinal tutulumun seyri ankilozan spondilite göre daha iyidir (11).

PsA'da Görülebilen Diğer Muskuloskeletal Özellikler

1-Daktilit: Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondiloartritlerin genel bulgusudur. El veya ayakta bir ya da iki parmağın tamamen şişliği şeklindedir. Daktilit PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık %30-40 oranında görülür (36,41). Genelde ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla olmaktadır (42). Daktilit ile DİF eklemlerin tutulumu arasında bir ilişki vardır (13). Daktilit görülen parmakta erozyon daha fazla gelişir (42). Manyetik

rezonans; daktilitli parmakta yumuşak doku ödemi, fleksor tenosinoviti, kemik ödemi ve sinoviti desteklemektedir (43).

2-Entezit: Tendon ve ligamaların kemiğe tutunma yerlerindeki inflamasyona entezit denilir ve tüm spondiloartritlerde bu inflamatuvar lezyonun anahtar patogenik rolü olduğu düşünölmektedir (9). Semptomatik entezopati PsA'da %20-40 oranında bulunur (44). PsA'da entezit en çok aşıl tendonu ve plantar fasyada görölmektedir. Entezit oligoartiköler tipte daha sık gözlenir (11).

3-Periferel Ödem: Periferik ödem inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA'da da olabilmektedir. Daha çok asimetrik olarak ve alt ekstremitede görölmektedir. Etkilenmiş olan bölgede tenosinovit, lokal entezit, ödem görölebilmektedir (45). Genellikle steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Ayrıca PsA ile lenfödem birlikte saptanmıştır (46). Bu tablonun modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) ve steroide cevapları değişkendir (19).

4- SAPHO Sendromu (sinovit, akne, püstölozis, hiperostezis ve osteitis): Nadir görölmekle beraber Hellwell tarafından PsA'nın subgrubu olarak tanımlanmıştır. PsA'lı hastalarda %3'ten az olarak görölmekle birlikte SAPHO'lu hastaların %67'sinde psöriyazis vardır (47). Sintigrafide göğüs ön duvarında tutulum bulunması ve klinik ile tanı düşünölmür (19).

5-Psöriatik Onikopakidermoperiostitis: Çok nadir vakalarda bildirilmiştir ve bir veya birden fazla parmak ucunda özellikle ayak baş parmağında ciddi tutulum, ciddi tırnak değişiklikleri, yumuşak doku şişliği ve radyografilerde belirgin periostal reaksiyon görölmektedir (48).

6-Cilt Bulguları: Psöriatik lezyonlar hafiften çok yaygın forma kadar olabilmektedir (49). Cilt lezyonunun şiddeti ile PsA şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (50). Bununla beraber %30-40 hastada psöriatik lezyonların artığı dönemde PsA'da alevlenmeler görölebilmektedir (49).

7-Tırnak Bulguları: Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme ve subungal hiperkeratoz görölebilmektedir. Tırnak değişikliği ile DİP eklem tutulumu arasında %80-100 gibi yakın ilişki bulunmaktadır (9). Tırnak değişikliği olanlarda DİF eklem tutulumu, DİF eklem tutulumu olanlarda ise tırnak değişikliği fazla oranda görölmektedir (50).

8-Diğer Eklem Dışı Tutulumlar: Göz tutulumu olarak en fazla konjonktivit görülürken (%20), anterior üveit yaklaşık %7-16 hastada görülebilmektedir. Oral ülserlere ve üretrite PsA'lı hastalarda rastlanabilir (51). Ayrıca hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu (%11), mitral valv prolapsus prevalansında artış (%56), aortik regürjitasyon, üst loblarda pulmoner fibrozis, amiloidozis görülebilir (11).

Psöriatik artrit için 2006 yılında "Classification of Psoriatic Arthritis" (CASPAR) grubunun yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama getirilmiştir (52). PsA için bu kriterlerin spesifikliğı %99 ve sensitivitesi %91'dir (28). CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriyazis varlığı zorunlu değildir. Tablo 2'de CASPAR kriterleri görülmektedir. PsA tanısı konması için bu kriterlerin en az 3'ü olmalıdır (52).

Tablo-2: Psöriatik Artrit klasifikasyon kriterleri

Puan	Kategori	Açıklama
2	Psöriyazis varlığı	Hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında
1	Psöriyazis öyküsü veya aile öyküsü	
1	Psöriatik tırnak distrofisi	Onikozis-yüksük tırnak-subungal hiperkeratoz
1	Romatoid Faktörün negatif olması	ELISA veya nefelometrik yöntemlerle
1	Daktilit varlığı veya öyküsü	
1	Eklem çevresinde yeni kemik oluşumu	Jukstraartiküler yeni kemik oluşumunun bulunmasıdır. Osteofit formasyonu dışlanmalıdır.

İnflamatuvar eklem değişikliğı (eklem, omurga veya enteseal)+yukarıdaki maddelerden ≥3'ünün bulunması gerekir.

1.5. Psöriatik Artritte Laboratuvar

Psöriatik artrit için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Birçok çalışma hastalığı aktif dönemlerinde akut faz reaktanlarının yükselebileceğini göstermektedir. Genel olarak kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeylerinde artış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (9). Poliklonal hipergamaglobulinemi de PsA'lı hastalarda görülebilmektedir. Özellikle artmış

IgA düzeylerinin spondiloartrit ile ilişkisi bildirilmiştir (38). Özellikle poliartiküler tutulumlu hastalarda hastalık aktivasyonu ile CRP ve ESH değerlerindeki artış arasında korelasyon mevcuttur (47). Sadece spondilit ile seyreden vakalarda akut faz reaktanları ve hastalık aktivitesindeki ilişki zayıftır (18). PsA'lı hastalarda RF pozitifliği yaklaşık olarak %5-10, Anti-CCP düzeyi ise %6-10 civarındadır (36,53). Bu pozitiflik daha çok poliartiküler tipte ve kadınlarda görülmektedir. Antinükleer antikor (ANA) pozitiflik oranı ise %10-14 arasında seyretmektedir (11,36).

Deri lezyonunun şiddetine göre hiperürisemi %10-20 vakada tespit edilebilmektedir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre döngüsüne bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur (11). Ürik asit seviyesi ile cilt tutulumu arasında bir ilişki saptanmamıştır.

1.6. Psöriatik Artritte Radyografik Değişiklikler

1-Periferik Değişiklikler: DİF eklem tutulumu ve asimetrik oligoartriküler tutulum örnek verilebilir. Plantar fasya veya aşil tendonunda entezopati nedeniyle kemiğe yapışma yerlerinde yeni kemik oluşumları görülebilmektedir. Deformite psöriazis görülen hastalarda olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. RF pozitifliği olan psöriyazisli hastalarda hasar daha az olmaktadır (14). PsA'lı hastalarda erozyon %35-70 görülür (36). Erozyon uzun süren hastalık ve poliartiküler formda daha fazladır (41). Sık görülen DİF eklem tutulumu RA'dan ayırımında önemlidir ve periartiküler osteopeni PsA'da beklenmez. Entezis sonucunda ortaya çıkan kalem hokka görünümü destrüktif değişikliklerden ve periostit, bıyık görünümü, ankiloz ve eklem füzyonları proliferatif değişikliklerdendir (9).

2-Spinal Değişiklikler: Asimetrik veya simetrik şekilde sakroiliak tutulum olabilmektedir. Asimetrik tutulum AS'den daha sık görülmektedir. Spinal tutulumda zigoapofizyal tutulum ve lomber vertebra tutulumu AS'den farklı olarak daha azdır. PsA'da asimetrik ve yamalı vertebra tutulumu ile servikal tutulum daha fazla görülmektedir (54). Omurgada görülen paravertebral ossifikasyon ya da 'tıknaz' sindesmofitler AS'deki marjinal sindesmofitten farklı olarak görülmektedir (2,9).

1.7. Psöriatik Artritte Ayırıcı Tanı

Psöriatik artrit tanıda önemli ipuçları veren bir hastalıktır. İzole entezitten spondilit veya poliartrite kadar seyreden oldukça geniş bir yelpazesi mevcuttur. Bu hastalarda hiperürisemi %20 civarında görülmesi nedeniyle kristal artropatiler de ekarte edilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı eklem sıvısının incelenmesi gerekli olabilir (9). Travma sonrası artritin kalıcı olduğu durumlarda da PsA akılda bulundurulması gereken hastalıklardandır (11).

Psöriatik artrit ile RA ayrımı bazen oldukça zordur. Genellikle RF'nin negatif olması, asimetrik eklem tutulumu, sakroiliak ve spinal tutulum, cilt ve tırnak değişikliklerinin olması, entezit ve daktilit PsA'da daha sık görülmektedir (9).

Tablo-3: Psöriatik Artrit ve Romatoid Artritin özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Psöriatik Artrit	Romatoid Artrit
Erkek:Kadın	1:1	1:2
Sabah tutukluluğu	Genellikle<30 dakika	Genellikle>60 dakika
Tutulan eklemdede hassasiyet	Hafif-orta	Genellikle belirgin
RF pozitifliği	<%10	%80
Anti CCP pozitifliği	%10	%70
HLA-B27 pozitifliği	%50	%6
DİF eklem tutulumu	%30-50	Çok nadir
Sakroiliak/Spinal tutulum	%35/Tüm vertebra	Servikal tutulum
Diğer kas iskelet bulguları	Entezit Daktilit Periartiküler eritem	
Ekstra Artiküler Tutulum	Cilt bulgusu Tırnak değişikliği Üveit	Nodül Sikka sedromları Vaskülit
Radyoloji	Erezyon (DİF eklem) Periostit Kemik Proliferasyonu	Periartiküler osteopeni Erezyon (el bileği)

Özellikle DİF eklem tutulumunun olduğu durumda osteoartrit ile ayrımı zordur. Heberden ve Bouchard nodülü ile 1. karpometakarpal eklem tutulumu daha çok osteoartritte görülmektedir (11).

Cilt ve tırnak bulgusunun olmadığı durumlarda, PsA ile diğer artropatilerin ayrımı kolay değildir (9). DİF eklem tutulumu olması, sosis parmak, asimetrik eklem tutulumu, aksiyel tutulum ile enfeksiyon hikayesi olmadan periferik tutulumun olması ve tırnak değişikliklerinin olması PsA'yı düşündürülen bulgulardır (2). Tablo 4'de PsA ile AS'in klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır (9).

Tablo-4: Psöriatik Artrit ve Ankilozan Spondilitin özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Psöriatik Artrit	Ankilozan Spondilit
Erkek:Kadın	1:1	9:1
Sakroiliak/Spinal tutulum	<%35	%100
Spinal hareket	Az	Çok az
Periferik Tutulum	%90-95	%40
Periferik Tutulum Şekli	Alt ve üst ekstremitte Büyük ve küçük eklemler	Alt ekstremitte Büyük eklemler
Daktilit	Sık	Nadir
HLA B27	%10-25	%90
Spinal Radyoloji	Atlmalı tutulum Asimetrik	Devamlı tutulum Simetrik

1.8. Psöriatik Artritte Prognoz

Çok az sayıda prospektif çalışmada PsA'daki prognoza bakılmıştır. RA'ya göre daha az sakatlığa yol açmaktadır (9). ACR sınıflamasına göre %11-42 arasında evre III-IV fonksiyonel yetmezlik görülmektedir (36). Poliartrit ile fonksiyonel yetmezlik arasında kolerasyon bulunmuştur. PsA başlangıcında 5'ten fazla eklem tutulumunun olduğu durumlarda progresif eklem deformitesi daha fazla görülmektedir. HLA-B27 pozitif olanlarda da

deformite daha fazla görülmektedir (55). Yoğun cilt lezyonlarının olması ve HIV enfeksiyonu ile birlikteliği de kötü prognoz göstergesidir (20).

Mortalite ile yapılan birçok çalışmada PsA'lı hastaların yaşam sürelerinin normal toplumdaki farklı olmadığı gösterilmiştir (35). En sık mortalite nedenleri kardiyovasküler, malignite ve solunum sistemi ile ilgilidir. Mortalite açısından radyolojik hasarın, yüksek sedimentasyon hızının ve önceden DMARD kullanımının prediktör değeri bulunmuştur (57).

Tablo-5: Psöriatik Artritte kötü prognoz kriterleri

-
1. Jüvenil başlangıç
 2. Erken erişkinlik döneminde başlama
 3. Yaygın cilt tutulumu
 4. Poliartiküler seyir
 5. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara yetersiz yanıt
 6. HIV enfeksiyonu ile birliktelik
 7. Bazı HLA antijenleri ile birliktelik
 - HLA-B27; omurga tutulumu ile ilişkili
 - HLA-B27,-B39,-DQw3; progresif seyir
 - HLA-DR3,-DR4; eroziv hastalıkla birlikte
-

1.9. Psöriatik Artritte Tedavi

PsA ile ilgili tedaviler genelde RA tedavisine benzemektedir (58).

Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİ): NSAİ hastalığın başlangıç tedavisi olarak en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlardan en çok siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve nonselektif NSAİ'ler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı NSAİ'ler arasında etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır. COX-2 inhibitörleri akut miyokard infarktus ve strok gibi kardiyovasküler olay riskini artırabilmektedir. Koroner arter hastalığı riski olan hastalarda enterik kaplı aspirin ya da naproksen tercih edilebilmektedir. Nonselektif NSAİ'lerin gastrintestinal sistem hasarını engellemek amacıyla antiülser tedavi ile birlikte verilebilir. Plasebo kontrolü bir çalışmada COX-2 inhibitörü nimesulidin cilt lezyonlarını ağırlaştır

edebileceği endişesi mevcuttur, fakat her iki grup arasında cilt tutulum indeksinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin doz azaltılması sırasında cilt lezyonlarında alevlenme olabileceği için kullanımları pek önerilmemektedir (2).

Metotreksat (MTX): Sistemik ilaç olan MTX klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (53). MTX tek seferde ya da 24 saat içinde en fazla 3'e bölünmüş dozlarda 7,5-25 mg/hafta olarak önerilmektedir. Doğru doz ile etki 4-6 haftada başlar. MTX'in 15 mg/hafta üzerindeki dozlarda kullanımında gastrointestinal absorpsiyon bilinmediğinden subkutan uygulama da tedavide düşünülebilir (60). Folik asit, MTX'in alındığı günden sonra tedaviye eklenmelidir. Doz frekansı haftada 1 ya da 6 gün arasında değişebilmektedir. Optimal dozu belirlemek amacıyla yapılan randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Folik asit eklenmesi ile karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik azalmaktadır ve kemik iliği baskılanması riski daha azdır. Hiperhomosistinemi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Folat, plazma homosistein seviyelerini azaltmaktadır (61). MTX'in karaciğer toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı ve kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri olabileceği bilinmektedir. Tip 2 diyabet ve obezite düşük doz MTX kullanan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişmesi açısından major risk faktörleridir. Karaciğer fibrozisi PsA'lı hastalarda RA'lı hastalara göre daha fazla saptanmıştır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda MTX kullanırken dikkatli olunmalıdır (2). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <20 ml/dk ve serum kreatini >3,4 mg/dl olan hastalarda MTX kullanılmamalıdır, daha az renal hasarı olan hastalarda ilaç doz azatımı ile kullanılabilir. (2).

Sülfasalazin: Sülfasalazin romatoid artrit tedavisi için geliştirilmiş olup ekstraaksiyel tutulumu olan spondiloartropatilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. PsA'da cilt bulgularının alevlenmesine neden olabilir ve gastrointestinal intolerans gelişmesi nedeniyle etkili doz kullanılamadığından dolayı ilk seçilen ilaç değildir (59). Sülfasalazin kullanımına bağlı ilaç ilişkili lupus ya da toksik epidermal nekroliz görülebilmektedir.

Siklosporin A: Siklosporin psöriyazis ve PsA tedavisinde organ nakillerinde kullanıldığından daha düşük dozlarda kullanılmaktadır. Çoğu hastada 2,5-5 mg/kg bölünmüş dozlarda verilmektedir. MTX ile kombine edilebilmektedir. Yan etki olarak nefrotoksisite, gingival hiperplazi, hipertrikoz ile hipertansiyon olabilir ve bu yan etkiler ilaç sonrası genelde geri dönüşümlüdür (15).

Leflunomid: Pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro folat redüktaz enzimini inhibe ederek T hücrelerinin baskılanmasını sağlamaktadır. MTX'e beklenen yanıt alınmayan hastalarda tek başına ya da MTX ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Diyare, karaciğer enzim yüksekliği ve hipertansiyon gibi yan etkiler görülebilmektedir. Radyolojik hasar üzerine etkisi bilinmemektedir (62).

Antimalaryal İlaçlar: Antimalaryal ilaçların cilt lezyonlarını artırdığına dair anekdot raporlar mevcuttur (63). Klorakin $\leq 3,5$ mg/kg/gün, hidrosiklorakin $\leq 6,5$ mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Hidrosiklorokin daha az retinal toksisite nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Retinal toksisiteyi erken tespit edebilmek için düzenli göz muayenesi önerilmektedir (2). Antimalaryal ilaçlara karşı terapötik cevabın oluşması 3 aya kadar uzayabilir.

Altın Bileşikleri: PsA tedavisinde intramusküler altın tedavisinin oral altı göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Major yan etkisi kemik iliği supresyonu ve membranöz nefropati ile seyreden nefrotik sendromun görülmesidir.

Azatioprin: Sitotoksik bir ajandır. Başlangıç dozu 75-100 mg/gün'dür. Daha sonra 150 mg/gün'e çıkılır. Hastanın klinik durumuna göre doz 75-100 mg/gün'e düşürülür.

Psöralen ve Ultraviyole Işığı (PUVA): malign melanom veya nonmelanom cilt kanseri gelişmesi riskinde artış nedeniyle takibinde agresif immunsupresif tedavi önerilmemektedir.

Retinoik Asit Deriveleri: Terapötik cevap için yaklaşık 4 ay gereklidir. Tek ya da bölünmüş dozlar halinde 25-100 mg/gün olarak verilmektedir. Yan etki olarak cilt ve mukozalarda kuruluk ve hiperlipidemi

görülmektedir. Etretinat toksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir, acitretin in etkinliği ise PsA belirgin değildir.

Anti TNF Ajanlar: TNF- α PsA'da inflamasyon ve eklem hasarına yol açan güçlü bir sitokindir (32). TNF- α blokörlerinden etanercept (solübl füzyon proteini), infliksimab (kimerik monoklonal antikor), adalimumab (humanize monoklonal antikor), golimumab (insan anti TNF- α monoklonal antikor) ve certolizumab (monoklonal antikor) gibi biyolojik ajanlar son dönemde PsA tedavisinde onay almış olan ilaçlardır. Psöriatik cilt lezyonları üzerine etanerceptin etkisi daha az saptanmıştır. Radyolojik hasar üzerine üç ilacın da etkili olduğu bildirilmiştir.

Ko-Stimulasyon Blokörleri: T hücre düzenleyici ajanlardan alefasept (insan füzyon proteini) ve abatasept (rekombinant insan füzyon proteini) tedavide kullanılabilir. Alefasept ile ilgili çalışmalar psöriyazisli hastalarda daha çok mevcuttur (64). Abatasept ise RA'da kullanılmaya başlanmış ve PsA'da da etkinliği görülmüştür (65). Diğer TNF blokörlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir (64, 65).

Ustekinumab: IL-12/IL-23 inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Ustekinumab kullanan hastaların cilt bulgularında belirgin düzelme olurken, entezit ve hasta fonksiyonlarında da iyileşme gözlenmiştir (66).

Apremilast: ABD'de PsA tedavisinde kullanılan oral fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür (67).

Diğer Tedaviler: Yukarıdaki tedaviler dışında vaka bazında bazı ilaçlar denenmiştir. IL-1 antagonisti olan anakinra, anti CD-20 olan rituximab, IL-6 reseptör antikorunu olan tosilizumab, janus kinaz-3 inhibitörü, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B inhibitörü olan denosumab ile ilgili vaka çalışmaları mevcuttur (68-70).

2. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom günümüzde gittikçe daha fazla önem kazanan ve üstünde en çok yapılan araştırma konularından biridir (5).

1988'de Reaven tarafından Sendrom X adıyla tanıtilen, İnsülin Rezistans Sendromu, Polimetabolik Sendrom, Ölümcül Dörtlü ve Uygarlık Sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyi, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile kendini gösterir (4,71). Multipl bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Sendromun hem kendisi, hem de tek başına öğelerinin her biri kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (5). Aynı zamanda protrombik ve proinflamatuvar bir durumdur (71).

Kurumsal olmayan Amerikan popülasyonunu ulusal şekilde temsil eden bir grubun kesitsel sağlık araştırması olan NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Yetişkin Tedavi Paneli III)'te tanımlanan metabolik sendromun her 4 bireyden birinde görüldüğü, erkek ve kadınlarda benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir (72). Onat ve arkadaşları tarafından yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla yapılmış olduğu TEKHARF çalışmasında Türkiye'de metabolik sendromun 30 yaş ve üstü nüfusun %37'sinde yani 9,1 milyon yetişkinde görüldüğü tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının %53'ünde metabolik sendrom olduğu gösterilmiştir (73). Ülkemizde metabolik sendrom, erkeklerde %28, kadınlarda %40 gibi oldukça yüksek sıklıkta görülmektedir. METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) araştırmacıları tarafından 2004 yılında tamamlanan ve 2005 yılında İstanbul'da gerçekleştirilen 2. Metabolik Sendrom Sempozyumu'nda sonuçları açıklanan 4264 kişinin değerlendirildiği METSAR çalışmasının sonuçlarına göre, ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33,9 olarak tespit edilmiş, kadınlarda erkeklere oranla daha sık olduğu ve yaşın artması ile her iki cinsiyette de metabolik sendrom görülme oranının arttığı saptanmıştır.

Metabolik sendromda görülen patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından tam bir standart oluşturulamamıştır (74). Günümüzde en çok kabul gören tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve NCEP ATP III kriterleridir (75).

Metabolik sendrom tanımı birbirinden farklı ancak içiçe geçmiş risk faktörlerinden oluşmaktadır: bel çevresi, trigliserid düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, kan basıncı ve kan şekeri. Bu 5 bulgunun 3'ünün saptanması ile metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir. Bu tabloya abdominal obezitenin de alınması, sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle genetik yatkınlığı olan etnik gruplarda bel çevresindeki küçük artışlar dahi birçok risk faktörünün beraberliğine neden olmaktadır. NCEP ATP III'e göre metabolik sendrom tanımında yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, ancak insülin resistansının gösterilmesi gerekli değildir (76).

Tablo-6: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Abdominal Obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid Düzeyi	≥150 mg/dl (≥1,69 mmol/l)
Düşük HDL Düzeyleri	
Erkek	<40 mg/dl (<1,04 mmol/l)
Kadın	<50 mg/dl (<1,29 mmol/l)
Artmış Kan Basıncı	Sistolik ≥130 mmHg veya diastolik ≥85 mmHg
Artmış Açlık Kan Şekeri	≥110 mg/dl (6,1 mmol/l)

WHO'ya göre Tip 2 diyabeti olmayan hastalarda insülin rezistansını göstermek için çoğunlukla oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi gerekir. Bu testlerin kullanımı her zaman klinik olarak uygun olmayabilir ve maliyetleri yüksektir.

Ayrıca WHO'da ATP III'den farklı HDL kolesterol ve kan basıncı sınırları kullanılmakta, fazla kilo (VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$) ve abdominal adipozite (bel/kalça oranı erkekte $>0,9$, kadında $>0,85$) kriter olarak kabul edilip, proteinüri de risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (77).

Tablo-7: Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri

1. Aşağıdakilerden en az birisi ile

- İnsülin direnci
- Tip 2 Diabet
- Bozulmuş açlık glukozu
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Glukoz uptake'in incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması

2. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisi

- Antihipertansif tedavi alıyor olmak veya kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg olması
 - Dislipidemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya HDL erkekte <35 , kadında <39 mg/dl)
 - Vücut Kitle İndeksi (BKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$ veya bel-kalça oranı erkekte $>0,9$, kadında $>0,85$
 - Mikroalbuminüri (Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)
-

Daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan AACE (American Association of Clinical Endocrinologists- Amerikan Klinik Endokrinologlar Cemiyeti) ise metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumlamasına bırakmaktadır (78).

Tablo-8: İnsülin Rezistansı Sendromu için Amerikan Klinik Endokrinologlar Cemiyeti (AACE) Tanı Kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Fazla kilo/obezite	VKİ ≥ 25 kg/m ²
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL Erkek Kadın	<40 mg/dl <50 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
2 saatlik OGTT	2.saat glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl, açlık glukozu: 110-126 mg/dl arasında olması
Diğer risk faktörleri	Ailede Tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü Polikistik over sendromu Sedanter hayat tarzı İleri yaş Tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olma

VKİ:vücut kitle indeksi, OGTT: oral glukoz tolerans testi

2005 yılında IDF (Uluslar Arası Diyabet Federasyonu) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre abdominal obezite ve yüksek trigliserid seviyeleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için abdominal obezite mutlaka aranmalı ve ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek kan şekerinden en az iki tanesi olmalıdır. Bu klavuzda WHO ve NCEP ATP III klavuzlarından farklı olarak abdominal obezite için farklı ırklara göre farklı eşik değerler kabul edilmiştir (79).

Tablo-9: Uluslar Arası Diyabet Federasyonu (IDF)-2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

1. Abdominal obezite (Bel çevresi Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde ≥ 90 cm, kadınlarda ≥ 80 cm; Japon erkeklerde ≥ 85 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve
2. Aşağıdakilerden en az ikisi
 - *Trigliserid ≥ 150 mg/dl
 - *HDL erkekte < 40 , kadında < 50 mg/dl
 - *Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
 - *Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl veya Tip2 DM

Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği; insülin direncini içeren 1999-WHO metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direnci içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan başka bir tanı klavuzunu önerir (80).

Tablo-10: Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği Çalışma Grubunun 2005'de önerdiği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

1. Aşağıdakilerden en az biri
 - *Diyabetes mellitus veya
 - *Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - *İnsülin direnci ve
2. Aşağıdakilerden en az ikisi
 - *Hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 130 , diyastolik kan basıncı > 85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
 - *Dislipidemi (trigliserid > 150 mg/dl veya HDL erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
 - *Abdominal obezite ($VKİ > 30$ kg/m² veya bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

Metabolik sendrom erken dönem ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromu olan hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayan hastalarda bu oran %2,2'dir (80).

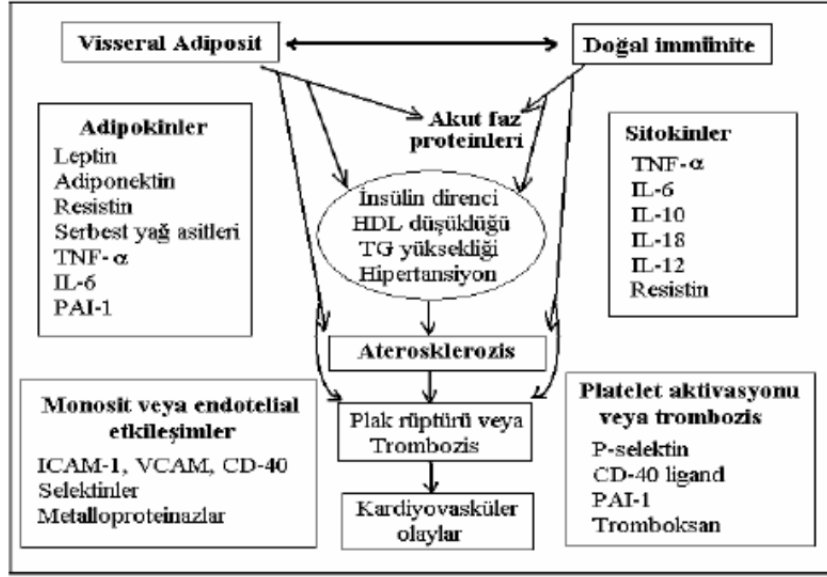
Metabolik sendrom tanısı için NCEP ve revize NCEP tanımlamalarının kullanıldığı 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde; metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskinde 2,35, kardiyovasküler mortalitede 2,40, tüm sebepli mortalitede 1,58, miyokard infarktüsü riskinde 1,99 ve inme riskinde 2,27 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir. Diğer önemli bir netice ise, metabolik sendromlu kadınlarda kardiyovasküler riskin erkeklere göre yüksek görülmesidir. Kadınlarda yüksek riskin olmasında; postmenopozal kadınlarda erkeklere göre abdominal obeziteye yatkınlığın fazla olmasının, kadınların erkeklere göre daha farklı bir kolesterol profiline sahip olmasının, yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla KAH ile ilişkili olmasının ve polikistik over sendromu, hormon replasman tedavisi ve gestasyonel diyabet gibi kadınlara özel risk faktörlerinin rolü olabileceği bildirilmiştir (81).

Karaciğerde üretilen akut faz reaktanı olan C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom öğeleri ile korelasyon gösterir (80). Metabolik sendromlu hastalarda, CRP düzeyi arttıkça kardiyovasküler risk artar (82). Bu akut faz yanıtının, zeminde var olan bir subklinik inflamasyonu gösterdiği ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz oluşumundan, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (83, 84).

İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülasyon sistem bileşenleri (faktör VII, faktör VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini artırarak hiperkoagülabilitateye yol açar ve makrovasküler hastalıkların görülmesini artırır (80).

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif bir endokrin organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Metabolik

sendromun ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği saptanmıştır. Endotelial disfonksiyonun aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (85,86).



Şekil-1: Metabolik Sendrom Fizyopatolojisi

3. Ateroskleroz

Ateroskleroz batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir. WHO, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir (87). Ateroskleroz; büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak media ve adventisya tabakalarını tutan, başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonu olan, esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşan, makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu fibroproliferatif özellikte kronik inflamatuvar bir hastalıktır (88). KAH, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalığının meydana gelmesine neden olan aterosklerotik hastalıklar arter duvarından başlayıp lümenin tıkanmasıyla sonuçlanabilen bir süreci içermektedir (89).

Etyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önüne geçilebilir bir hastalıktır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu, hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar çabuk ve sıktır. Bu da çevresel ya da davranışsal faktörlerin etkilerini akla getirmektedir. Tüm toplumlarda yapılan araştırmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu araştırmaların hangi bölgelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekmektedir (90).

Tablo-11: Aterosklerozun Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri		Yeni Risk Faktörleri
Sabit risk faktörleri	Modifiye edilebilir risk faktörleri	
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insülin direnci	Fibrinojen
Yaş	Obezite	Enfeksiyon/inflamasyon
	Sedanter yaşam	Apo A1-Apo B
	Mental stres, depresyon	Küçük yoğun LDL-Okside LDL
	Sigara	C-Reaktif Protein

Aterosklerozun damar endotelini aktive eden veya zedeleyen etkenlere karşı inflamatuvar bir cevap olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun lökosit birikimi ve aktivasyonu ile beraber lipoproteinlerin birikim ve modifikasyonunu başlattığına dair kanıtlar vardır (85). Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki temel basamağı oluşturur ve okside LDL partiküllerinin endotele hasar vermesiyle oluşur (91).

Karotis Ultrasonografi İle Aterosklerozun Değerlendirilmesi

KVH'nın ilk belirtileri genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Fakat arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sinsi seyreden uzun bir süreçte gelişir. Bu süreç yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler karotis arterlerin intima-media kalınlığının yüksek rezolsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçülmesiyle saptanabilir (92). Bu yöntem non-invaziv, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle giderek artan oranlarda aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Karotis arter; yüzeysel ve hareketsiz olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (7). Aterosklerotik damarların değerlendirilmesinde rezidüel lümen boyutu ile beraber duvar kalınlığının da ölçülmesi önemlidir. Ultrasonografi ile ölçülebilen intima-media kalınlığı hem intimadaki aterosklerotik hadiseyi ve hem de medial hipertrofiyi yansıtmaktadır. Otopsi çalışmalarında in vivo olarak B mod ultrasonografi ile ana karotis arterin intima-media kalınlığının ölçümünün, in vitro olarak hem B mod ultrasonografi ile, hem de histolojik teknikle yapılan ölçümlerle anlamlı kolerasyon gösterdiği saptanmıştır (93). Toplumda intima-media kalınlığının ortalama değeri 0,4-1 mm arasında seyretmektedir ve yıllık 0,01-0,03 mm artış olmaktadır. Karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) ndaki artış birçok kardiyovasküler risk faktörü ile de ilişkilidir. Daha öncesinde bilinen KVH öyküsü olmayan yaşlı ve orta-yaşlı erişkinlerde yüksek KİMK değerlerinin kalp krizi ve strok riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). KİMK'in aterosklerozun yaygınlığı ve derecesini yansıttığı ve koroner arter aterosklerozu ile iyi kolerasyon gösterdiği geniş bir otopsi serisinde gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu yöntem subklinik aterosklerotik KVH için çok iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (95).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza fakültemiz Etik Kurulu'nun 30 Eylül 2014 tarih ve 2014-18/11 nolu etik kurul kararı ile başlandı ve herhangi bir yerden maddi destek alınmadı. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde takip ve tedavisine devam edilen Psöriatik Artrit ve Romatoid Artrit tanısı olan, 18 yaşından büyük, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup onaylayan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza 18 yaş altında, gebelik tablosu mevcut olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, çalışmayı anlayıp kabul edecek bilinç düzeyinde olmayan, tanısı konulmuş malignitesi veya enfeksiyon tablosu olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmamıza, CASPAR tanı kriterlerine göre PsA tanısı almış, yaşları 23-65 arası olan, 74 hasta (53 kadın, 21 erkek); EULAR-ACR kriterlerine göre RA tanısı almış, yaşları 23-71 arasında olan, 38 hasta (30 kadın, 8 erkek) ve sağlıklı kontrol grubu olarak, 18-55 yaşları arasında, 53 kişi (36 kadın, 17 erkek) alındı. Özgeçmiş sorgulamasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve eşlik eden diğer hastalıklar yer aldı. Sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandı. Vizit esnasında kan basıncı ve bel çevresi ölçümleri yapıldı, boy ve kiloları sorularak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastalara ait gerekli laboratuvar verileri (açlık kan glukozu, lipid profili, ürik asit ve akut faz reaktanlarından sedimentasyon ve CRP düzeyleri) ve aldıkları tedavileri retrospektif olarak hasta dosyalarının taranması ile elde edildi ve önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi. Metabolik sendrom varlığı NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi. Hastaların 10 yıllık KAH riski Framingham Risk Cetveli kullanılarak hesaplandı. Hastaların karotis arter ultrasonografileri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar sırt üstü pozisyonda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek, sağ ve sol karotis arterler görüntülendi. Ölçümlerde Vivid 7 yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 12 MHz prob kullanıldı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arasındaki ölçüm KİMK olarak ifade edildi.

Bilateral olarak kommon karotis arter düzeyinde her birinden 3'er ölçüm olmak üzere her hasta için toplam 6 ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve o hastaya ait KİMK değeri olarak belirlendi. Aterom plağı görülen yerden ölçüm yapılmadı. Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 21.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı farklılıklar bulunması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için median (min-max), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ kabul edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 74 PsA hastasının 53'ü kadın (%71,6), 21'i erkekti (%28,4). PsA grubunun yaş ortalaması 48,5 yıl idi. Kontrol grubu olarak seçilen RA'lı hastaların toplam sayısı 38 olup, bunların 30'u kadın (%78,9), 8'i ise erkekti (%21,1). RA'lı hastaların yaş ortalaması 53,5 yıl idi. Sağlıklı kontrol grubu ise 53 kişiden oluşup 36'sı kadın (%67,9), 17'si erkekti (%32,1) ve yaş ortalaması 36 yıl idi. Her 3 gruptaki hastaların yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,001$). Hastalarla ilgili demografik veriler Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	Psöriatik Artrit	Romatoid Artrit	Sağlıklı Kontrol
Yaş ortalaması	48,5 (23-65)	53,5 (23-71)	36 (18-55)
Kadın	53 (%71,6)	30 (%78,9)	36 (%67,9)
Erkek	21 (%28,4)	8 (%21,1)	17 (%32,1)

Çalışma kohortunda ortalama ESH düzeyi PsA'lı hastalarda 18,5 mm/sa, RA'lı hastalarda 25 mm/sa, sağlıklı kontrol grubunda ise 11 mm/sa idi. PsA'lı ve RA'lı hastaların ESH düzeylerinde istatistiksel olarak fark saptanmaz iken, PsA'lı ve RA'lı hastaların ESH düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,001$).

Ortalama CRP düzeyi PsA'lı hastaların 0,523 mg/dl, RA'lı hastaların 0,408 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunun ise 0,34 mg/dl idi. CRP düzeyleri arasında PsA'lı ve RA'lı hastalarda istatistiksel olarak fark saptanmaz iken, bu 2 hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,001$).

Açlık kan şekerinin ortalaması ise PsA'lı hastalarda 91 mg/dl, RA'lı hastalarda 86 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 87 mg/dl idi. Açlık kan şekeri açısından PsA, RA ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,07$).

Total kolesterol düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında ise PsA'lı hastalarda 205 mg/dl, RA'lı hastalarda 203,5 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 187 mg/dl idi. Her 3 grup hastada total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,059$).

HDL düzeyleri karşılaştırıldığında ise PsA'lı hastalarda ortalaması 45 mg/dl, RA'lı hastalarda 46 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 44 mg/dl idi. Her 3 grup hastada HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,886$).

Trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında ise PsA'lı hastalarda ortalaması 135,5 mg/dl, RA'lı hastalarda 115 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 95 mg/dl idi. PsA'lı ve RA'lı hastalarda fark saptanmaz iken ($p=0,667$), PsA'lı hastaların trigliserid düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0,01$). RA'lı ve sağlıklı grup arasında fark görülmedi ($p=0,049$).

LDL düzeyleri karşılaştırıldığında ortalaması PsA'lı hastalarda 136,8 mg/dl, RA'lı hastalarda 131,4 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 122,6 mg/dl idi. Her 3 grup hastada LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,107$).

Ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında ise PsA'lı hastalarda ortalaması 4,8 mg/dl, RA'lı hastalarda 4,15 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda ise 4,2 mg/dl idi. Her 3 grup hastada ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,238$).

Sistolik tansiyonlara bakıldığında ise PsA'lı hastalarda ortalaması 125 mmHg, RA'lı hastalarda 132,5 mmHg, sağlıklı kontrol grubunda ise 115 mmHg idi. PsA'lı ve RA'lı hastalarda fark saptanmaz iken ($p=0,114$), bu 2 grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Diastolik tansiyonlara bakıldığında ise PsA'lı hastalarda ortalamasının 75 mmHg, RA'lı hastalarda 80 mmHg, sağlıklı kontrol grubunda ise 70 mmHg idi. Her 3 grup arasında da diastolik tansiyonları açısından fark saptanmadı ($p=0,105$).

Sağ ve sol KİMK ölçümünün ortalaması ise PsA'lı hastalarda 0,7 mm, RA'lı hastalarda 0,9 mm, sağlıklı kontrol grubunda ise 0,5 mm idi. Hem PSA'lı, hem RA'lı hastaların KİMK kontrol grubuna göre daha kalın

saptanmış olup ($p<0,001$), RA'lı hastaların KİMK PsA'lı hastalara göre yüksek saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında laboratuvar parametreleri ve US ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırması Tablo-13'de verilmiştir.

Tablo-13: Gruplar arasında laboratuvar parametreleri, US ve tansiyon ölçümlerinin karşılaştırması

	Psöriatik artrit	Romatoid artrit	Sağlıklı kontrol	P
Sedimentasyon	18,5 (2-81)	25 (2-70)	11 (2-23)	0,038 <0,001** <0,001***
CRP	0,5 (0,1-9,1)	0,4 (0,3-6,5)	0,34 (0,3-2)	0,55 <0,001** 0,001***
Açlık glukozu	91 (64-348)	86 (60-244)	87 (50-104)	0,005
Total kolestetol	205 (139-281)	203,5 (123-375)	187(114-333)	0,059
HDL-kolesterol	45 (22-74)	46 (27-70)	44 (21-84)	0,886
Trigliserid	135,5 (48-822)	115 (51-386)	95 (42-290)	0,667 0,01** 0,049
LDL-kolesterol	136,8(55-203)	131,4 (69,8-259,4)	122,6 (61-271,4)	0,107
Ürik asit	4,8 (1,4-11,9)	4,15 (2,3-7,5)	4,2 (2,2-7,7)	0,238
Sistolik Tansiyon	125 (90-180)	132,5 (100-190)	115 (90-140)	0,114 0,001** <0,001***
Diastolik tansiyon	75 (50-100)	80 (55-100)	70 (45-90)	0,105
KİMK ölçüm ortalaması	0,7 (0,4-15)	0,9 (0,5-1,3)	0,5 (0,3-0,7)	<0,001* <0,001** <0,001***

$p<0,016$ anlamlı kabul edildi. *PsA ve RA arasında, ** PsA ve Sağlıklı kontrol arasında, *** RA ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı farklılık mevcut.

VKİ'lerinde ise PsA'lı hastalarda ortalama 29,4 kg/m², RA'lı hastalarda 27,3 kg/m², sağlıklı kontrol grubunda ise 25,0 kg/m² idi. PsA'lı ve RA'lı hastalarda VKİ açısından istatistiksel fark saptanmaz iken (p=0,02), PsA ve RA'lı hastaların VKİ'leri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek (p<0,001) saptandı. Hastaların VKİ'leri ve gruplar arasında cinsiyete göre boy, kilo ve bel çevresi değerleri Tablo-14'de verilmiştir.

Tablo-14: Gruplar arasında cinsiyete göre boy, kilo, bel çevresi ve VKİ'nin karşılaştırılması

	Psöriatik artrit	Romatoid artrit	Sağlıklı kontrol
Bel çevresi			
-Kadın	102 cm (70-145)	100 cm (73-124)	90 cm (75-98)
-Erkek	100 cm (89-150)	99 cm (78-106)	97 cm (80-128)
Boy			
-Kadın	161cm (150-172)	161 cm (150-175)	163 cm (150-180)
-Erkek	170 cm (167-186)	167,5 cm (164-176)	176 cm (171-190)
Kilo			
-Kadın	79 kg (53-121)	69 kg (44-103)	64 kg (51-76)
-Erkek	78 kg (62-115)	75,5 kg (59-92)	82 kg (62-120)
VKİ	29,4 (20,7-45,5)	27,4 (17,2-36,7)	25,03 (19,1-40,1)

PsA'lı hastaların %43,2'sinde hipertansiyon saptanırken (7'si yeni tanı), hastaların %31,1'i antihipertansif tedavi almaktaydı. RA'lı hastaların %39,5'inde (5'i yeni tanı) hipertansiyon saptanırken, bunların %21,1'i antihipertansif tedavi almaktaydı.

PsA'lı hastaların %21,6'sında DM saptanırken, bunların hepsi antidiyabetik (13 hasta oral antidiyabetik, 3 hasta insülin) tedavi almaktaydı. RA'lı hastaların sadece 1'inde (%2,6) DM mevcuttu.

PsA'lı hastaların %9'u hiperlipidemi nedeniyle tedavi almaktaydı (6 hasta statin, 3 hasta fenofibrat). RA'lı hastalarda antilipidemik tedavi alan yoktu.

PsA'lı hastaların %6,8'si asetilsalisilik asit tedavisi alırken, RA'lı hastaların %2,6 sı asetilsalisilik asit tedavisi almaktaydı. Hastaların eşlik eden yandaş hastalıkları ve aldıkları tedavileri Tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Gruplar arasında eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar

	Psöriatik artrit (n, %)	Romatoid artrit (n, %)
Hipertansiyon	32 (%43,2)	15 (%39,5)
Antihipertansif kullanımı	23 (%31,1)	8 (%21,1)
Diyabetes Mellitus	16 (%21,6)	1 (%2,6)
Antidiyabetik kullanımı		
-oral antidiyabetik	13 (%17,6)	
-insülin	3 (%4,1)	-
Hiperlipidemi	9 (12,2)	-
Antilipidemik kullanımı		
-statin	6 (%8,1)	-
-fenofibrat	3 (%4,1)	
Asetilsalisilik asit	5 (%6,8)	-

Hastaların alışkanlıkları sorulduğunda PsA'lı hastaların %41,9'unda sigara, %20,3'ünde alkol kullanımı mevcut iken, RA'lı hastaların %42,1'inde sigara, %15,8'inde alkol, kontrol grubunun ise %13,2'sinde sigara, %12,3'ünde alkol kullanımı mevcuttu.

54 PsA hastası (%73) DMARD tedavisi ve 24 PsA hastası (%32,4) biyolojik tedavi (Adalimumab=9, Etanercept=7, İnfliximab=5, Golimumab=2, Ustekinumab=1) alıyor iken, 33 RA hastası (%86,8) DMARD tedavisi, 8 RA hastası (%21,1) biyolojik tedavi (Tocilizumab=3, Etanercept=2, İnfliximab=1, Golimumab=1) almaktaydı.

26 PsA ve 27 RA hastası steroid tedavisi alıyor iken, 44 PsA ve 24 RA hastası düzenli nonsteroid tedavisi almakta idi. Hastaların kullanmakta olduğu antiromatizmal ilaçlar Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Gruplar arasında kullanılan antiromatizmal ilaçların dağılımı

	Psöriatik artrit (n, %)	Romatoid artrit (n, %)
DMARD kullanımı		
-Metotrexat	42 (%56,8)	23 (%60,5)
-Leflunomid	11 (%14,9)	10 (%26,3)
-Sülfosalazin	13 (%17,6)	9 (%23,7)
-Hidroksiklorakin	4 (%15,4)	20 (%52,6)
Biyolojik kullanımı		
-Adalimumab	9 (%12,2)	-
-Etanercept	7 (%9,5)	2 (%5,3)
-İnfliximab	5 (%6,8)	1 (%2,6)
-Golimumab	2 (%2,7)	1 (%2,6)
-Tocilizumab	-	3 (%7,9)
-Ustekinumab	1 (%1,4)	-
-Abatacept	-	1 (%2,6)
Steroid kullanımı	26 (%35,1)	27 (%71,1)
NSAİD kullanımı	44(%59,5)	24 (%63,2)

NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom açısından bakıldığında PsA'lı hastaların %45,9'ünde, RA'lı hastaların %31,6'inde ve kontrol grubunun %15,1'inde metabolik sendrom olduğu görüldü.

Hastaların Framingham Risk hesap cetveline göre 10 yıllık KAH risklerine bakıldığında PsA'lı hastalar %12,2'si orta, %23'ü yüksek riskli olarak görülmüşken, RA'lı hastalar %15,8'i orta, %13,2'si yüksek riskli olarak görüldü.

74 PsA'lı hastanın 51 kişisinde periferik tutulum mevcut iken (%68,9), 21 kişide aksiyel tutulum mevcuttu (%31,1).

PsA alt grupları karşılaştırıldığında bakılan akut faz reaktanları, lipid profili ve ürik asit düzeyleri, VKİ, tansiyon değerleri, metabolik sendrom sıklığı, Framingham KAH riski ve KİMK açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 17-19)

Tablo-17: PsA alt gruplarında metabolik sendrom varlığının karşılaştırılması

Metabolik sendrom/Tutulum	Periferik	Aksiyel	P
-yok	26 (%51)	14 (%60,9)	0,429
-var	25 (%49)	9 (%39,1)	

p<0,05 anlamlı kabul edildi

Tablo-18: PsA alt gruplarında Framingham risk skalasına göre KVH açısından karşılaştırılması

KVH Riski /Tutulum	Periferik	Aksiyel	P
-Düşük	33 (%64,7)	15 (%65,2)	0,548
-Orta	5 (%9,8)	4 (%17,4)	
-Yüksek	13 (%25,5)	4 (%17,4)	

p<0,05 anlamlı kabul edildi

Tablo-19: PsA alt gruplarında KİMK değerlerinin karşılaştırılması

	Periferik	Aksiyel	P
KİMK	0,75 mm (0,4-1,2)	0,6 mm (0,4-1,3)	0,072

p<0,05 anlamlı kabul edildi

KİMK'nın yaş sedimentasyon, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, ürik asit düzeyleri, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı ile kolerasyonu mevcuttu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

PsA, kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Cilt lezyonları ile eklem bulgularının şiddeti arasında kolerasyon saptanmamıştır. Esas olarak inflamatuvar bel ağrısının eşlik ettiği ankilozan spondilit benzeri bir tablo veya küçük özellikte el eklemlerinin etkilendiği RA benzeri bir tablo şeklinde seyredebilir. Psöriatik artritteki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Kronik, sistemik ve inflamatuvar özelliği nedeniyle PsA'da ateroskleroz bulgularının eşlik etmesi muhtemeldir. Ayrıca PsA hastalarında metabolik sendrom bulgularının da daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada ateroskleroz açısından PsA'nın AS benzeri ve RA benzeri alt grupları arasında ve direkt RA grubuyla karşılaştırma yapılmıştır.

Kimhi ve arkadaşları (96) PsA'lı hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıklarında PsA'da KİMK, hipertansiyon, hiperlipidemi ve VKİ açısından daha yüksek değerlerde olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu belirtmişlerdir. KİMK'nin hastalık süresi uzun olanlarda, ESH ve CRP düzeyi yüksek olanlarda ve aksiyal tutulumu olanlarda daha yüksek olduğunu, oligo-poliartiküler tutulumla beraber kolerasyon belirlememişlerdir.

Gonzalez Juanetey ve arkadaşları (97) ise PsA hastalarını poliartiküler tutulum ve diğer eklem tutulumu şeklinde gruplara ayırarak KİMK bakmışlar, sağ arteria karotis kommunisden yapılan ölçümlerde gruplar arasında farklılık saptamamışlardır. Bunlar arasında biyolojik tedavi olarak TNF inhibitörü alan olgularda da farklılık görülmemiştir. Ayrıca KİMK bu çalışmada yaş, hastalık süresi, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri ile kolerasyon göstermiş, ancak hastalık aktivitesi, inflamasyon belirteçleri ve kümülatif steroid dozlarıyla ilişkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da farklı olarak akut faz reaktanlarından ESH ile KİMK arasında ilişki gösterilmiştir, yine de ürik asit düzeyi yüksek olan PsA hastalarında KİMK daha yüksek ölçülmüştür. Ürik asit PsA hastalarında normal sağlıklılardan

veya RA gibi diğer inflamatuvar hastalıklardan daha yüksek düzeydedir. Ürik asitin ateroskleroz açısından da bir risk faktörü olduğu bildirilmekle beraber bu halen tartışma konusudur. Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyleri yüksek olan PsA olgularında KİMK'in daha yüksek bulunması bu teoriyi desteklemektedir.

Hidroksimetilglutamil koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statin) romatizmal hastalıklarda antinflamatuvar ve immüdüzenleyici etkilerinden bahsedilmektedir. Mc Carey ve arkadaşları (98) tarafından RA tanısı olan 116 hastada çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 6 ay süreyle 40 mg/gün atorvastatin kullanmışlar ve DAS 28 ve akut faz reaktanlarında gerileme saptamışlardır. Lipid düzeylerindeki değişimin dışında bir etki mekanizması olduğu ileri sürülmüştür.

Hermann ve arkadaşları (99) simvastatin 40 mg/gün ile RA olgularında endotel cevabında olumlu değişiklikler bildirmiş ve antiinflamatuvar özelliğinden bahsetmişlerdir. Bu gelişmelerle PsA ve RA'lı hastalarda statin tedavisinin yeri olabileceği öne sürülmekle beraber bu konu daha ileri çalışmalara taşınmamıştır.

Bizim çalışmamızda da RA grubunda PsA olgularına göre daha fazla steroid ve NSAİİ kullanımı KİMK değerlerinin biraz daha yüksek olmasını açıklayabilmektedir, ancak bu değerler istatistiksel farklılık göstermemiştir.

Gonzalez-Gay ve arkadaşları (100) tarafından yapılan çalışmada da PsA'lı hastaların, tanı anındaki ESH ve CRP düzeyleri ve hastalık süresi ile ateroskleroz açısından bakılan KİMK ve brakial akım aracılı vazodilatasyon arasında pozitif kolerasyon saptanmıştır.

Lin ve arkadaşlarının (101) yaptığı çalışmada da metabolik sendromu olan PsA'lı hastalarda KİMK değerlerinin, metabolik sendromu olan ve olmayan psöriyazisli hastalara ve metabolik sendromu olmayan PsA'lı hastalara göre daha kalın olduğu saptanmıştır. Ayrıca DMARD tedavisi almayan PsA'lı hastalarda KVS risklerinin 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Angel ve arkadaşları (102) da Anti-TNF tedavi alan RA, PsA ve AS hastalarının, tedavi almayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında tedavinin

birinci yılında KİMK kalınlıklarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu da inflamatuvar sürecin ateroskleroz gelişiminde ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin daha seçici olarak bloke edilmesinin özellikle PsA olgularında aterosklerozun önlenmesi veya geciktirilmesine de katkı yapabileceği düşünülmektedir.

Eder ve arkadaşları (103) tarafından da bilinen KAH, DM ya da kronik renal yetmezliği olan hastalar dışlandıktan sonra psöriyazis ve PsA'lı hastalarda Framingham Risk skorları hesaplanmış ve KİMK ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların Framingham risk skorları düşük, orta ve yüksek riskli şeklinde 3 gruba ayrılmış ve plak varlığına göre KİMK da ultrasonografik olarak 3 gruba ayrılmış. PsA'lı hastaların KVS açısından daha riskli olduklarını ortaya koymuşlardır.

PsA'nın tek tür hastalık olmadığı ve özellikle spondiloartropati grubu hastalıklara benzer formunda periferik artrit bulgularının geri planda olması, bu hastalığın alt grupları arasında aterosklerozun da farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda gerek AS benzeri PsA, gerekse RA benzeri PsA alt grubunda farklı bir KİMK saptanmamıştır.

PsA'daki metabolik sendrom sıklığıyla beraber artmış kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, bu grup hastalıkları sadece kas-iskelet bulguları açısından değil, özellikle iskemik kalp hastalıkları açısından da değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu değerlendirme sırasında PsA alt grupları arasında gerek spondilit formu, gerekse RA benzeri periferik eklem tutulumlu form açısından farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JM (Eds.). Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing CO;1976. p.169-235.
2. Köseoğlu HK, Yücel EA. Psöriatik artrit. T Klin İmmünol Romatol 2004;4(1):44-53.
3. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006; 55(5): 829-35.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
5. Scott M. Grundy. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. Medscape Cardiology, 2004;8(2):1-7.
6. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P535-97.
7. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation, 1986; 74(6):1399-406.
8. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3(1):55-78.
9. Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 .p.1165-76.
10. Bourdillon C. Psoriasis et Arthropathies. University of Paris: 1888. MDThesis.
11. Erdem HR. Psöriatik artritinin klinik özellikleri. Turkish J Rheum 2000;15(1):31-8.
12. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. Am J Med 1959;27:454-62.
13. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. Acta Rheumatol Scand 1969;15(4):316-26.
14. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 1997;24(9):1744-9.
15. Kabasakal Y. Spondilartiritler. Gümüşdiş G. Doğanavşargil E. (Editörler). Klinik Romatoloji'de. İstanbul: Deniz Matbaası;1999. s.441-67.
16. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis, 2005;64 Suppl 2:ii14-7.

17. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247-50.
18. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylart-hropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. p. 255-275.
19. Kınıklı G. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kitabı, 2014,273-280.
20. Erdem HR. Psöriatik Artritin Klinik Özellikleri. *Romatizma* 2000;15(1):31-8.
21. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32(3):181-201.
22. Taurog JD. Spondiloartritler (çeviri: M. Çınar, A. Dinç). Soy M (Editör). *Harrison Romatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007. s.139-57.
23. Eastmond CJ. Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(2):263-76.
24. Antoni CE. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited;2008. p.1177-82.
25. Thomssen H, Hoffmann B, Schank M, et al. There is no disease specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Med Microbiol Immunol* 2000;188(4):203-7.
26. Fitzgerald O, Veale D. Psoriatic arthritis. *Clin Rheum* 2002;16(4):523-35.
27. Scarpa R, Puente A, Girolamo C, et al. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(1):78-9.
28. Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000;27(7):1699-702.
29. Bruce IN, Silman AJ. The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):363-6.
30. Sivamani RK, Correa G, Ono Y et al. Biological therapy of psoriasis. *Indian J Dermatol* 2010;55(2):161-70.
31. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982;25(6):677-84.
32. Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997;137(6):851-5.
33. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1244-56.

34. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris E, Budd R, Freistein G (Eds.). *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p.1156-64.
35. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(4):344-9.
36. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62(238):127-41.
37. 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. *J Clin Invest* 2003;111(6):821-31.
38. Torre JC, Rodriguez PA, Arribas JM, et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):245-50.
39. Jenkinson T, Armas J, Evison G, et al. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33(3):255-9.
40. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992;51(1):73-7.
41. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):133-8.
42. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):188-90.
43. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1524-8.
44. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352(9134):1137-40.
45. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(3):291-6.
46. Mulherin DM, Fitz GO, Bresnihan B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(5):350-6.
47. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991;30(5):339-45.
48. Goupille P, Laulan J, Védère V, Kaplan G, Valat JP. Psoriatic onycho periostitis. Report of three cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24(1):53-4.
49. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 1985;12(2):315-20.
50. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(8):1752-6.

51. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2(4):577-81.
52. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
53. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005;44(8):1056-60.
54. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998;57(3):135-40.
55. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22(4):675-9.
56. Ali Y, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2708-14.
57. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1103-10.
58. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2931-4.
59. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(4):348-55.
60. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):91-4.
61. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58(4):473-92.
62. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6): 1939-50.
63. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic Arthritis Current concept on pathogenesis oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1051-66.
64. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):821-33.
65. Sarkar S, Fox DA. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(5):405-12.

66. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. ABT-874 Psoriasis Study Investigators Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008;144(2):200-7.
67. Birbara C, Blanco FJ, Crowley JJ, Stevens R, Edward CJ. Efficacy of Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 Inhibitor, on physical function and pain in patients with psoriatic arthritis, Including current skin involvement: results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):678.
68. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97.
69. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1895-905.
70. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299-309.
71. De Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D, et al. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: are we meeting the challenge? *Eur Heart J*. 2004; 25(2): 121-8.
72. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
73. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2002; 30: 8–15.
74. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye metabolik sendrom prevalans çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, 2007;61(4):548-53.
75. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2002; 156(11): 1070-7.
76. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285(19): 2486-97.
77. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis nad

- Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med*, 1998; 15: 539-53.
78. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome, *Endocr Pract*. 2003;9(3):240-52
 79. Paul Z, Dianna M, Yuji M, George A, Jonathan S. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2005;12(6):295-300.
 80. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti. Ankara, 2009. 7-13.
 81. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14):1113-32.
 82. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(6):360-71.
 83. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53(3):693-700.
 84. Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB, et al: Metabolic and inflammation variable clusters and predictions of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insülin sensitivity. *Diabetes* 2004;53(7):1773-8.
 85. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
 86. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*, 1997;80(9A):111-161.
 87. Murry CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk faktors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9063):1436-42.
 88. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 1976; 295(7):369-77.
 89. Özgen Z. Aterosklerozun patogenezi. *Koroner kalp hastalığı, primer ve sekonder korunma* (Editör) Kültürsay H, İstanbul. Argos iletişim hizmetleri. 48-49, 2001.
 90. Jamrozik K. *Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Crawford MH, Dimarco JP(eds):Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd.England.2003.
 91. Jamrozik K. *Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Crawford MH, Dimarco JP(eds): Cardiology.1st edition. Mosby International Ltd. England.2003.
 92. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987; 316(22):1371-5.
 93. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6):1399-406.

94. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):14-22.
95. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128(4):262-9.
96. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*,2007;36(4):203-9.
97. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism*, 2007;57(6):1074-80.
98. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double blind, randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015–21.
99. Hermann F, Forster A, Chenevard R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*,2005;45(3):461-4.
100. González-Gay MA, González-Juanatey C, Llorca J, Castañeda S. The influence of inflammation in the development of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: comment on 'Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review' by Jamnistki et al. *Ann Rheum Dis*,2014;73(5):e27.
101. Lin YC, Dalal D, Churton S, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2014;66(1):97-103.
102. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK et al. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*, 2012 ;25(6):644-50.
103. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*, 2014;73(11):1990-6.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen başta İç Hastalıkları AD olmak üzere Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Radyoloji AD öğretim üyelerine, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danışmanım Sayın Doç. Dr. H. Ediz Dalkılıç başta olmak üzere Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine ve çalıőanlarına, tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Kardiyoloji AD öğretim üyesi Prof. Dr. Sümeyye Güllülü ve Uz. Dr. Saim Sağ' a ve özellikle bilgi ve deneyimlerini paylaőan, desteğini esirgemeyen Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ender Kurt'a, ayrıca bugünlere gelmemde büyük emekleri geçen aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Kırıkkale’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kırıkkale’de tamamladım. 2004 yılında başladığım Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Temmuz 2010’da mezun oldum ve mecburi hizmet yükümlüsü olarak Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis’inde 6 ay kadar pratisyen hekim görev yaptım. Sonrasında Aralık 2010’da yapılan tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 21 Mart 2011’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.