

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Psöriatik Artrit Alt Tiplerinde Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Mürşide Esra DÖLARSLAN¹, Hüseyin Ediz DALKILIÇ², Saim SAĞ³,
Nazmiye Sümeyye GÜLLÜLÜ⁴

¹ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Mersin.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Acıbadem Bursa Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Psöriatik Artrit (PsA), aksiyel ve periferik eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar hastalıktır. PsA'daki kronik inflamasyonun ateroskleroz ve periferik insülin direncine yol açtığı öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, PsA eklem tutulum tiplerine göre subklinik aterosklerozun göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. 74 PsA, 38 Romatoid Artrit (RA) ve 53 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. PsA'lı hastalar RA benzeri periferik eklem tutulumu ve spondiloartrit benzeri eklem tutulumu olmak üzere iki tipe ayrıldı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, laboratuvar verileri, tedavide kullanılan ilaçlar kayıt edildi. Hastaların bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ultrasonografi ile KİMK'na bakıldı. RA hastaları PsA hastalarına göre ve her iki hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek KİMK seviyelerine sahipti. ($p<0,001$). Metabolik sendrom sıklığı PsA'lı hastalarda RA'lı hastalardan daha yüksek idi ($p=0,036$). PsA subgrupları arasında KİMK, metabolik sendrom varlığı ve Framingham risk skoru açısından farklılık saptanmadı. KİMK'nın yaş, sedimentasyon, C-reaktif protein, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara tüketimi ve Framingham risk skoru ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Çoklu lineer regresyon analizinde yaş ve Framingham risk skoru KİMK'nda belirleyici olarak saptandı. PsA'lı hastalarda kardiyovasküler risklerin ve metabolik sendromun daha sık görüldüğü, fakat PsA alt gruplarında ateroskleroz açısından bir fark olmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz. Karotis intima media kalınlığı. Metabolik sendrom. Psöriatik artrit.

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

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that can involve axial and peripheral joints. It is known that chronic inflammation in PsA plays a role in atherogenesis and peripheral insulin resistance. The aim of this study is to determine the relationship between carotid intima-media thickness (CIMT), which is an indicator of subclinical atherosclerosis, and metabolic syndrome components in patients with PsA according to joint involvement types. In our study, we included 74 PsA, 38 rheumatoid arthritis (RA) patients and 53 healthy people. Patients with PsA was divided into two types as peripheral and axial joint involvement. Age, gender, laboratory values, drugs were obtained from hospital files and waist circle, blood pressure, CIMT were measured in all subject. RA patients had significantly higher CIMT levels than PsA patients and both patient groups compared to the healthy control group. ($p<0,001$). The frequency of metabolic syndrome was higher in patients with PsA than in patients with RA ($p=0,036$). No difference was found between PsA subtypes in terms of CIMT, presence of metabolic syndrome and Framingham risk score. There was a positive correlation of CIMT with age, sedimentation, CRP, fasting blood glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, uric acid levels, body mass index, systolic/diastolic blood pressure, smoking consumption and Framingham risk score. Multiple linear regression analysis revealed that age and Framingham risk score were the independent predictors of CIMT. In our study, cardiovascular risks and metabolic syndrome were showed often in PsA patients, but there was no difference in subtypes of PsA for atherosclerosis.

Key Words: Atherosclerosis. Carotid intima media thickness. Metabolic syndrome. Psoriatic arthritis.

Geliş Tarihi: 16.Kasım.2021

Kabul Tarihi: 31.Aralık.2021

Dr. Mürşide Esra DÖLARSLAN
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği 33240
Toroslar, Mersin
Tel: 0505 321 36 32
E-posta: esradolarlan@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mürşide Esra DÖLARSLAN: 0000-0002-8669-4212
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Saim SAĞ: 0000-0001-8404-8252
Nazmiye Sümeyye GÜLLÜLÜ: 0000-0003-2831-002X

Psöriatik Artrit (PsA), genellikle romatoid faktörün (RF) negatif olduğu, cilt ve eklem tutulumu yapan kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹. Periferik ve aksiyel eklemleri tutabilmektedir. Farklı eklem tutulum şekilleri olduğu için PsA'nın ayırıcı tanısına birçok inflamatuvar artrit girmektedir. PsA'da kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısı ile hipertansiyon ve Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir². Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel= NCEP) III'e göre bel çevresi, trigliserid düzeyi, HDL-kolesterol düzeyi, kan basıncı ve kan şekeri düzeyine göre beş kriterden üç ve üzerinin olması metabolik sendrom olarak değerlendirilir (Tablo I)³. Metabolik sendromun ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonunun geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini ve subklinik 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^{4,5}.

Tablo I. 2001- 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 diyastolik ≥85 mmHg
Artmış Açlık Kan Şekeri	≥110 mg/dl (6,1 mmol/l)

PsA'lı hastalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan KİMK'nda artış, kardiyovasküler hastalık olmasa bile endotel fonksiyon bozukluğu olarak daha sık görülmektedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında metabolik parametreler açısından daha dikkatli olunmalı ve her kontrolde yeniden gözden geçirilmelidir. Çalışmamızda PsA hastalarında subtiplerine göre metabolik sendrom komponentleri ile KİMK arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamıza 18 yaş üstü

Psöriatik Artrit Sınıflaması (Classification of Psoriatic Arthritis= CASPAR) kriterlerine göre PsA tanısı alan 74 hasta (53 kadın, 21 erkek) ile Amerika Romatoloji Cemiyeti ve Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism= ACR-EULAR) kriterlerine göre RA tanısı alan 38 hasta (30 kadın, 8 erkek) ve bilinen romatolojik hastalığı olmayan 53 kişi (36 erkek, 17 kadın) dahil edildi. Beş farklı eklem tutulumu görülebilen PsA hastaları, eklem tutulum tipine göre periferik ve aksiyel olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya 18 yaş altı olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, gebeliği, malignitesi ya da enfeksiyon tablosu olan hastalar dahil edilmedi. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, eklem tutulum paternleri, laboratuvar verileri ve kullandığı ilaçlar kayıt edildi. Laboratuvar verileri olarak açlık kan şekeri, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, ürik asit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP)'e bakıldı. Vizit sırasında boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve KİMK ölçümleri alındı. Hastaların KİMK ölçümleri deneyimli tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek, sağ ve sol karotis arterler görüntüledi. Ölçümlerde Vivid 7 (General Electric, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 12 MHz lineer prob kullanıldı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arasındaki ölçüm KİMK olarak ifade edildi. Bilateral kommon karotis arter düzeyinden her birinden üçer ölçüm olmak üzere her hasta için toplam altı ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve o hastaya ait KİMK ortalaması olarak belirlendi. Aterom plağı görülen yerden ölçüm yapılmadı. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 21.0 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 değişkenler olarak sürekli değişkenler için median (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Korelasyon tespitinde Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı. KİMK bağımsız değişkenleri araştırılırken ise lineer regresyon analizine bakıldı. Anlamlılık düzeyi olarak alfa=0.05 belirlendi. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırma verileri toplanmadan önce Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30 Eylül 2014 tarihli ve 2014-18/11 sayılı etik kurul izni alındı. Araştırmaya katılan hastalara araştırmanın amacı açıklanarak yazılı onamları istendi.

Bulgular

Çalışmamıza 74 PsA ve kontrol grubu olarak 38 RA hastası ve 53 sağlıklı kişi dahil edildi. Yaşları PsA grubunda 48,5 (23-65) yıl, RA grubunda 53,5 (23-71) yıl ve sağlıklı kontrol grubunda 36 (18-55) yıl idi. RA grubunun yaş ortalaması PsA'lı hastalardan, her iki hasta grubunun da yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubundan yüksek idi (sırayla $p=0,011$, $p<0,001$, $p<0,001$). PsA grubunun VKİ ortalaması $30,4\pm 5,6$ kg/m^2 , RA grubunun VKİ ortalaması $27,5\pm 4,9$ kg/m^2 ve sağlıklı kontrol grubunun VKİ ortalaması $25,1\pm 3,7$ kg/m^2 idi. PsA'lı ve RA'lı hastaların VKİ istatistiksel açıdan farklı değilken, sağlıklı gruptan daha yüksek idi ($p<0,001$). 51 PsA hastasında (%68,9) periferik eklem tutulumu mevcut iken, 23'ünde (%31,1) aksiyal tutulum görüldü. PsA'lı hastaların %64,9'u (48 kişi) en az bir hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi alırken, %32,4'ü (24 kişi) biyolojik ajan alıyordu. RA'lı hastaların %84,2'si (32 kişi) en az bir DMARD tedavisi alırken, %21,1'i (8 kişi) biyolojik ajan alıyordu. Her iki hasta grubu arasında hidrosiklorokin hariç, DMARD tedavisi ve biyolojik ajan kullanımı açısından fark saptanmadı. Hidrosiklorokin kullanımı RA'lı hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). PsA'lı hastaların 26'sı (%35,1) steroid, 44'ü (%59,5) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanırken; RA'lı hastaların ise 27'si (%71,1) steroid, 24'ü (%63,2) NSAİİ kullanıyordu. RA'lı hastalarda steroid kullanımı daha fazla görülürken ($p<0,001$), her iki hasta grubunda NSAİİ kullanımı açısından fark yoktu. PsA'lı 32 hastada (%43,2) hipertansiyon saptanırken, bunların 23'ü (%31,1) tedavi almakta idi. RA'lı 15 hastada (%39,5) hipertansiyon saptanırken, sekizi (%21,1) antihipertansif tedavi alıyordu. PsA ve RA hasta grupları arasında hipertansiyon varlığı açısından fark saptanmadı ($p=0,703$). PsA'lı 16 hastanın (%21,6) diyabeti mevcut iken, hepsi (%21,6) de tedavi altında idi. RA'lı bir diyabetik hasta (%2,6) tedavisiz takipte idi. PsA'lı dokuz hastada (%12,2) hiperlipidemi nedeniyle ilaç kullanımı mevcut iken, beş hastada (%6,8) asetilsalisilik asit kullanımı vardı. (Tablo II)

Çalışma kohortunda RA'lı hastaların ESH düzeyi PsA'lı hastalardan, her iki hasta grubundaki de sağlıklı kontrol grubundan yüksek idi (sırasıyla $p=0,038$, $p<0,001$) ve CRP seviyeleri PsA ve RA hasta gruplarında benzer iken ($p=0,55$), sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

Hastaların açlık glukoz düzeyleri, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Trigliserid (TG) düzeyleri PsA ve RA hastalarında benzer iken ($p=0,667$), PsA ve RA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (sırayla $p=0,01$, $p=0,049$). (Tablo III)

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

Parametre	PsA (N=74)	RA (N=38)	Kontrol (N=53)
Yaş (yıl)	48,5 (23-65)	53,5 (23-71)	36 (18-55)
Cinsiyet			
Kadın, n (%)	53 (%71,6)	30 (%78,9)	36 (%67,9)
Erkek, n (%)	21 (%28,4)	8 (%21,1)	17 (%32,1)
Vücut Ağırlığı, kg	78,5 (53-121)	72,5 (44-103)	68 (51-120)
VKİ, (kg/m^2)	29,4 (20,7-45,5)	27,4 (17,2-36,7)	25,03 (19,1-40,1)
Eklem Tutulumu, n (%)			
Periferik	51 (%68,9)	38 (%100)	
Aksiyel	23 (%31,1)		
ksDMARD kullanımı, n (%)			
-Metotreksat	42 (%56,8)	23 (%60,5)	
-Leflunomid	11 (%14,9)	10 (%26,3)	
-Sülfasalazin	13 (%17,6)	9 (%23,7)	
-Hidroksiklorokin	4 (%15,4)	20 (%52,6)	
Biyolojik Ajan kullanımı, n (%)			
-Adalimumab	9 (%12,2)	-	
-Etanercept	7 (%9,5)	2 (%5,3)	
-Infliximab	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, n (%)	26 (%35,1)	27 (%71,1)	
NSAİİ kullanımı, n (%)	44 (%59,5)	24 (%63,2)	
Hipertansiyon, n (%)	32 (%43,2)	15 (%39,5)	
Antihipertansif kullanımı, n (%)	23 (%31,1)	8 (%21,1)	
Diyabetes Mellitus, n (%)	16 (%21,6)	1 (%2,6)	
Antidiyabetik kullanımı, n (%)			
-oral antidiyabetik	13 (%17,6)		
-insülin	3 (%4,1)		
Hiperlipidemi, n (%)	9 (%12,2)		
Antilipidemik kullanımı, n (%)			
-statin	6 (%8,1)		
-fenofibrat	3 (%4,1)		
Asetilsalisilik asit, n (%)	5 (%6,8)		
Alışkanlıklar, n (%)			
-Sigara	31 (%41,9)	16 (%42,1)	7 (%13,2)
Alkol	15 (%20,3)	6 (%15,8)	6 (%11,3)

PsA: Psöriatik Artrit, RA: Romatoid Artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi, ksDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç. Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Tablo III. Laboratuvar Parametreleri, Kan Basıncı Ölçümleri ve Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması.

Parametre	PsA (N=74)	RA (N=38)	Kontrol (N=53)	p
Sedimentasyon (mm/sa)	18,5 (2-81)	25 (2-70)	11 (2-23)	0,038* <0,001** <0,001***
CRP (mg/dl)	0,5 (0,1-9,1)	0,4 (0,3-6,5)	0,4 (0,3-2)	0,55 <0,001** 0,001***
Açlık glukozu (mg/dl)	91 (64-348)	86 (60-244)	87 (50-104)	0,07
Total kolesterol (mg/dl)	205 (139-281)	203,5 (123-375)	187 (114-333)	0,059
HDL-kolesterol (mg/dl)	45 (22-74)	46 (27-70)	44 (21-84)	0,886
Trigliserid (mg/dl)	135,5 (48-822)	115 (51-386)	95 (42-290)	0,667 0,01** 0,049***
LDL-kolesterol (mg/dl)	136,8 (55-203)	131,4 (69,8-259,4)	122,6 (61-271,4)	0,107
Ürik asit (mg/dl)	4,8 (1,4-11,9)	4,15 (2,3-7,5)	4,2 (2,2-7,7)	0,238
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125 (90-180)	132,5 (100-190)	115 (90-140)	0,114 0,001** <0,001***
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	75 (50-100)	80 (55-100)	70 (45-90)	0,105
Bel Çevresi, cm				0,195
-Kadın	102 (70-145)	100 (73-124)	90 (75-98)	<0,001**
-Erkek	100 (89-150)	99 (78-106)	97 (80-128)	0,005
KİMK ölçüm ortalaması (mm)	0,7 (0,4-1,5)	0,9 (0,5-1,3)	0,5 (0,3-0,7)	<0,001* <0,001** <0,001***
Metabolik Sendrom varlığı (n, %)	34 (%45,9)	12 (%31,6)	8 (%15,1)	0,036* <0,001** <0,001***
Framingham Risk Skoru (n, %)				0,654
-Düşük	48 (%64,9)	27 (%71,1)	53 (%100)	<0,001**
-Orta	9 (%12,2)	6 (%15,8)		0,003***
-Yüksek	17 (%23)	5 (%13,2)		

p<0.05 anlamlı kabul edildi. *PsA ve RA arasında, ** PsA ve Sağlıklı kontrol arasında, *** RA ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı farklılık mevcut. Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Sistolik kan basınçlarına göre PsA ve RA'lı hastalar arasında fark saptanmazken, bu iki hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek sistolik kan basıncının olduğu saptandı (p<0,001). Her üç grupta da diastolik kan basınçları arasında fark görülmedi (p=0,105).

Ortalama KİMK değerleri PsA'lı hastalarda 0,7 mm, RA'lı hastalarda 0,9 mm ve sağlıklı kontrol grubunda 0,5 mm idi. Kontrol grubuna göre her iki hastalık grubunun daha yüksek KİMK olduğu saptandı (p<0,001).

NCEP ATP III Kriterlerine göre metabolik sendrom açısından bakıldığında PsA'lı hastaların %45,9'unda (34, N=74), RA'lı hastaların %31,6'sında (12, N=38) ve kontrol grubun % 15,1'inde (8, N=53) metabolik sendrom olduğu görüldü. Metabolik sendromun görülmesi PsA'lı hasta grubunda RA'lı hasta grubuna göre ve her iki hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi (sırayla p=0,36 ve p<0,001) Sigara içme durumlarına bakıldığında PsA'lı hastaların %41,9'u (31, N=74), RA'lı hastaların %42,1'i (16, N=38) ve sağlıklı kontrollerin %13,2'si (7, N=53) kullanıyordu. Hasta gruplarında sigara kullanımı benzer iken, sağlıklı kontrole göre daha fazla idi (sırayla p=0,924, p=0,001 ve p=0,004). Alkol tüketimleri PsA'da %20,3 (15, N=74), RA'da %15,8 (6, N=38) ve sağlıklı kontrollerde %11,3 (6, N=53)'dü. Gruplar arasında alkol tüketimleri açısından fark saptanmadı. Grupların Framingham Risk Hesap Cetveline göre 10 yıllık koroner arter hastalığı (KAH) risklerine bakıldığında PsA'lı hastaların %12,2'sinde (9, N=74) orta, %23'ünde (17, N=74) yüksek risk, RA'lı hastaların %15,8'inde (6, N=38) orta, %13,2'sinde (5, N=38) yüksek risk olduğu görüldü. PsA'lı hastalarla RA'lı hastalar arasında KAH açısından istatistiksel olarak risk benzer iken, PsA ve RA'lı hastalarda kontrollerden daha yüksekti (sırayla p=0,654, p<0,001 ve p=0,003).

PsA grubunda 51 kişinin (%68,9) periferik, 23 kişinin (%31,1) aksiyel tutulumu mevcuttu. Periferik eklem tutulumu olan hastaların çoğu kadındı (41, %80,4, p=0,013) ve yaşları daha büyük idi [50 (23-65) yıl, p=0,026]. PsA alt grupları karşılaştırıldığında akut faz reaktanları, lipid profili, ürik asit düzeyi, kan basınçları, VKİ, KİMK, metabolik sendrom sıklığı ve Framingham KAH riski açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo IV).

Spearman korelasyon testine göre KİMK'nın yaş, sedimentasyon, CRP, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara tüketimi ve Framingham risk skoru ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri Tablo V'de gösterilmiştir.

Psöriatik Artrit Subtiplerinde Ateroskleroz

Tablo IV. PsA Alt Tiplerinde Demografik Veriler, Laboratuvar Bulguları, KİMK, Metabolik Sendrom ve Framingham Risk Skorlaması

Parametre/Tutulum Şekli	Periferik (N=51)	Aksiyel (N=23)	p
Yaş (yıl)	50 (23-65)	44 (25-57)	0,026*
Cinsiyet (n, %)			
-Kadın	41 (%80,4)	12 (%52,2)	
-Erkek	10 (%19,6)	11 (%47,8)	0,013*
Sedimentasyon (mm/sa)	18 (2-54)	23 (2-81)	0,190
CRP (mg/dl)	0,42 (0,32-3,86)	0,9 (0,3-9,12)	0,198
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	90 (67-348)	92 (64-285)	0,607
Total Kolesterol (mg/dl)	209 (146-281)	192 (139-279)	0,359
HDL-Kolesterol (mg/dl)	46 (22-69)	44 (26-74)	0,371
Trigliserid (mg/dl)	128 (54-822)	148 (48-466)	0,487
LDL-Kolesterol (mg/dl)	139,4 (68-203,6)	132 (55-195,6)	0,589
Ürik Asit (mg/dl)	4,8 (1,4-8,2)	4,8 (2,1-11,9)	0,875
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125 (90-180)	125 (100-160)	0,773
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	75 (50-100)	75 (60-90)	0,943
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	29,6 (20,7-45,5)	29,2 (23,3-40,7)	0,722
Bel Çevresi (cm)	100 (70-145)	101 (80-150)	0,865
KİMK (mm)	0,75 (0,4-1,2)	0,6 (0,4-1,3)	0,059
Metabolik Sendrom (n, %)			
-yok			
-var	26 (%51)	14 (%60,9)	0,433
	25 (%49)	9 (%39,1)	
Framingham Risk Skoru (n, %)			
-Düşük	33 (%64,7)	15 (%65,2)	
-Orta	5 (%9,8)	4 (%17,4)	
-Yüksek	13 (%25,5)	4 (%17,4)	0,793

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi. *Periferik ve aksiyel tutulum açısından fark mevcut (Mann Whitney U Testi).

Tablo V. KİMK (Karotis İntima Media Kalınlığı) ile hastaların laboratuvar parametreleri ve alışkanlıkları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p Değeri
Yaş	0,771	<0,001
Sedimentasyon	0,309	<0,001
CRP	0,250	0,001
Açlık kan şekeri	0,242	0,002
Total kolesterol	0,218	0,005
LDL kolesterol	0,225	0,004
HDL kolesterol	-0,064	0,414
Trigliserid	0,192	0,013
Ürik asit	0,193	0,013
Vücut kitle indeksi	0,345	<0,001
Sistolik kan basıncı	0,406	<0,001
Diastolik kan basıncı	0,232	0,003
Sigara kullanımı	0,283	<0,001
Alkol kullanımı	0,138	0,077
Framingham Risk Skoru	0,517	<0,001

CRP: C reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein Spearman'ın Korelasyon Testi.

Çalışmaya alınan bireylerde regresyon analizine göre yaş ve Framingham risk skorunun KİMK için bağımsız belirleyici olduğu saptandı (Tablo VI).

Tablo VI. KİMK (Karotis İntima Media Kalınlığı) ile korelasyon gösteren aterosklerotik risk faktörlerinin bağımsız değişkeninin çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişkenler	B	%95 Güven Aralığı	p Değeri
Yaş	0,013	0,010-0,015	<0,001
Sedimentasyon	0,002	0,000-0,004	0,091
CRP	-0,011	-0,036-0,013	0,365
Açlık kan şekeri	0,001	0,000-0,001	0,184
Total kolesterol	-0,001	-0,005-0,002	0,495
LDL kolesterol	0,002	-0,002-0,005	0,338
Trigliserid	0,000	-0,001-0,001	0,491
Ürik asit	0,009	-0,007-0,025	0,271
Vücut kitle indeksi	-0,002	-0,007-0,002	0,315
Sistolik kan basıncı	0,000	-0,002-0,002	0,655
Diastolik kan basıncı	0,000	-0,003-0,003	0,960
Sigara kullanımı	0,017	-0,006-0,039	0,145
Framingham Risk Skoru	0,058	0,014-0,102	0,010

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmamızda inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan PsA'da, başka bir romatizmal hastalığa, sağlıklı kontrol grubuna ve PsA eklem tutulum tipine göre metabolik sendrom varlığını, değişkenliğini ve KİMK'nın biyokimyasal parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. PsA'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, glukoz intoleransı, obezite ve metabolik sendrom genel popülasyona göre daha yaygın görülür⁶. Metabolik sendromda görülen patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından standart oluşturulamamıştır⁷. Günümüzde en çok kabul gören tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization =WHO) ve NCEP ATP III kriterleridir⁸. NCEP ATP III'e göre metabolik sendrom tanımında yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, ancak insülin resistansının gösterilmesi gerekli değildir³. Bizim çalışmamızın laboratuvar parametreleri retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edildiğinden, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-İR skoru mevcut değildi. Bu nedenle çalışmamızda metabolik sendrom kriterleri NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi. Metabolik Sendrom erken dönem ateroskleroz için risk faktörü kabul edilmekte ve KAH riskini 3 kat artırmaktadır⁹. Ayrıca metabolik sendrom daha ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği ve endotel disfonksiyonunun aterosklerozun, akabinde ateroskleroz plaklarının ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element

olduğu anlaşılmıştır^{10,11}. Ateroskleroz, büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak media ve adventisya tabakalarını tutar. Esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşmakla birlikte makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğundan kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹². Bu erken dönem değişiklikler karotis arterlerin intima-media kalınlığının yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografisi ile ölçülmesi ile saptanabilir⁵. Bu yöntem noninvaziv, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle giderek artan oranlarda aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Karotis arter; yüzeysel ve hareketsiz olmaları, görüntülemelerinin kolay olması, büyüklükleri nedeniyle en sık kullanılan damarlardır⁴. Toplumda İMK 0,4-1,1 mm arasında seyretmekte ve İMK'nda yıllık 0,01-0,03 mm artış olmaktadır. KİMK'nın aterosklerozun yaygınlığı ve derecesini yansıttığı, koroner arter hastalığı ile iyi korelasyon gösterdiği geniş otopsi serilerinde gösterilmiştir. Sonuç olarak bu yöntem subklinik aterosklerotik KAH için çok iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir¹³.

Man Lam SH ve ark, PsA'lı hastalarda karotiste plak varlığı veya KİMK'nın >0,9 mm olmasının kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riske sahip olduklarını ve USG'nin klinik pratikte PsA'lı hastalarda kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini belirtmişlerdir¹⁴.

Kimhi ve ark. tarafından yapılan çalışmada PsA'lı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre VKİ, KİMK, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir. Hatta PsA'de aksiyel tutulumu olanlarda KİMK'nı daha yüksek saptamışlardır¹⁵.

Kerschbaumer A ve ark.'na göre de PsA'da ekstraartiküler manifestasyonlar özel önem taşımakta ve aksiyel hastalıkta daha yaygın görülmektedir¹⁶. 2015 yılında Pesula ve ark. tarafından yapılan ekstraartiküler manifestasyonların değerlendirildiği ilk geniş çaplı çalışmada 378 PsA hastasının retrospektif analizinde hastaların %49'unda ekstraartiküler tutulum olduğu gösterilmiştir¹⁷. Bu hastaların çoğunun erkek olduğu, uzun süreli hastalığı olan ve aksiyel tutulum gösteren hastalardan oluştuğunu göstermişlerdir. En sık görülen ekstraartiküler kardiyovasküler patolojik bulgular; dal blokları, intraventriküler bloklar, artmış arteriyel stifnes ve KİMK'dır^{6,17}. Spondiloartropatilerde ve PsA'da Th17'lerden salınan sitokinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹⁷.

Yine 2015 yılında FitzGerald ve ark. PsA fenotip ve genotipleri arasında farklılık olduğunu göstermiştir¹⁸. Farklı HLA alellerinin, PsA hastaları arasında farklı hastalık mekanizmalarına, farklı klinik bulgulara ve farklı tedavi yanıtlarına neden olduğunu bulmuşlardır.

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak Gonzalez ve ark. tarafından da PsA alt gruplarında KİMK açısından farklılık saptanmamıştır¹⁹. Bizim çalışmamızda da Kimhi ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi hasta gruplarında VKİ, sistolik kan basınçları, TG düzeyleri ve KİMK daha yüksek iken, Gonzalez ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi PsA alt grupları arasında farklılık saptamadık. Fakat çalışmamızda KİMK, RA grubunda PsA grubuna göre daha yüksek idi.

PsA tanısı yeni alan birçok hastada konvansiyonel DMARD sıklıkla kullanılır. NSAİİ'lara yeterli tedavi yanıtı alınamayan hastalarda metotreksat, leflunomid ve sülfasalazin halen ilk tedavi seçeneğidir^{6,16}. Birçok çalışmada hastalığı kontrol altına alan tedaviler ile KİMK arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Lin ve ark. tarafından DMARD tedavisi alan PsA'lı hastalarda, tedavi almayanlara oranla kardiyovasküler risklerin daha az olduğu gösterilmiştir²⁰. Tam ve ark. DMARD tedavisi ve Anti-TNF alanların her ikisinde de KİMK'nda azalma olmasına rağmen Anti-TNF alanlarda daha belirgin gerileme saptanmıştır²¹. Angel ve ark. tarafından da Anti-TNF tedavi alanlarda KİMK'nda azalma görülmesi, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin bloke edilmesi ile aterosklerozun önlenmesi ve geciktirilmesine katkı sağladığı öne sürülmüştür²². Ramonda ve ark. da Anti-TNF tedavi alanlarda iki yılın sonunda laboratuvar ve klinik olarak iyileşme görülmesine rağmen, KİMK'nda artışın olmasını arteriyel remodeling olarak yorumlamışlardır²³. Bizim çalışmamızda her iki hasta grubu arasında biyolojik tedavi alımları açısından fark saptanmadı. RA grubu PsA grubundaki hastalara göre daha fazla steroid tedavisi almakta idi. Bu durum RA grubunda hastalığı kontrol etmenin daha güç olduğunu ve bu nedenle KİMK daha yüksek saptandığı söylenebilir.

Ayrıca yaşla beraber her yıl KİMK'nda 0,01-0,03 mm artış olduğu bilinmektedir¹³. Bizim çalışmamızda da RA'lı hastaların yaşı PsA'lı hastalardan ve her iki hasta grubunun yaşı sağlıklı kontrol grubundan yüksek idi. PsA'lı hasta grubunda metabolik sendrom daha sık görülmesi ve Fagminham risk skoru RA ile benzer saptanmasına rağmen, RA grubunda KİMK değerinin en fazla olduğunun görülmesi, yaşın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Hidroksimetilglutamil koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statin) romatizmal hastalıklarda antiinflamatuvar ve immun düzenleyici etkilerinden bahsedilmektedir. Mc Carey ve ark. atorvastatin tedavisi sonrasında akut faz reaktanlarında ve hastalık aktivitesinde azalma olduğunu saptamış, durumun lipid düzeyleri değişimi dışında etki mekanizması olduğu ileri sürülmüştür²⁴. Çalışmamızda PsA'lı hastaların daha çok antilipidemik ilaç kullanımı olduğu ve bu nedenle RA'lı hastalara oranla KİMK'nın daha az olduğu düşünülebilir.

Psöriatik Artrit Subtiplerinde Ateroskleroz

Ayrıca çalışmamızda hastaların kardiyovasküler risklerini değerlendirmek amacıyla Framingham risk skorlarına bakıldı. Framingham risk skorunda <%10 düşük risk, %10-19 orta risk ve \geq %20 yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunun düşük riskli olduğu görüldü. Cheng ve ark.'nın yaptığı çalışmada da PsA hastalarında kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde Framingham risk skorunun suboptimal olduğunu, Framingham risk skoru ile beraber KİMK bakılmasını önermişlerdir²⁵. Eder ve ark. da aynı görüşte bulunmuştur²⁶.

Araştırmanın sınırlılıkları kapsamında; araştırmaya tek bir hastanede, belirli kısa zaman diliminde başvuran ve çalışmayı kabul eden kişiler dahil edildi. Çalışmamızdaki gruplar arasında yaş, cinsiyet ve hasta sayılarına göre homojen dağılım yoktu. Diyabeti, ailesel hiperkolesterolemisi, koroner arter hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve ikincil romatizmal hastalığı olan hastalar dışlanmadı. Lipid profiline bakılan hastalar arasında antilipidemik tedavi alan hastalar mevcuttu. Hastalık aktivitesi değerlendirme parametreleri ile karşılaştırma yapılamadı.

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 gerektiğini ortaya koymaktadır. PsA'nın periferik ve aksiyel tutulumları benzer kardiyovasküler ve metabolik risk taşımaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 30 Eylül 2014
Karar No: 2014- 18/11

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.E.D., H.E.D. N.S.G; Veri toplama ve işleme: M.E.D., S.S., N.S.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.E.D., H.E.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.E.D. H.E.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makaleye herhangi bir kurum ya da kişi tarafından finansal destek sağlanmamıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylere teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- 1- Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JM (Eds.). Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing CO, 1976, :169-235
- 2- Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5): 829-835. Doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.040
- 3- 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): 2486-2497. Doi: 10.1001/jama.285.19.2486
- 4- 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):1399-1406. Doi: 10.1161/01.cir.74.6.1399
- 5- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316(22):1371-1375. Doi: 10.1056/NEJM198705283162204
- 6- De Vla K, Gottlieb AB and Mease PJ. Current Concepts in Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Management. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 627-634.
- 7- Kozan O, Oguz A, Abaci, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, 2007;61(4):548-553. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1602554
- 8- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. 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): 1070-1077. Doi: 10.1093/aje/kwfl145
- 9- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Ankara, Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd. Şti, 2009. 7-13
- 10- Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115-126. Doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- 11- Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*, 1997;80(9A):111-161. Doi: 10.1016/s0002-9149(97)00793-5
- 12- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295(7):369-377. Doi: 10.1056/NEJM197608122950707
- 13- 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):262-269. Doi: 10.7326/0003-4819-128-4-199802150-00002
- 14- Man Lam SH, Cheng IT, Li EK, et al. DAPSA, carotid plaque and cardiovascular events in psoriatic arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 2020;79(10):1320-1326. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217595
- 15- 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):203-209. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.001
- 16- Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L and Aletaha d. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:791-795. Doi: 10.1007/s00508-016-1111-9
- 17- Peluso R, Lervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G and Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-753. Doi: 10.1007/s10067-014-2652-9.
- 18- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT and Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17:115. Doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
- 19- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism*, 2007;57(6):1074-1080. Doi: 10.1002/art.22884

- 20- 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. Doi: 10.1002/acr.22144
- 21- Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis*.2011;70(4):705-706. Doi: 10.1136/ard.2010.131359
- 22- Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. 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):644-650. Doi: 10.1038/ajh.2012.12
- 23- Ramonda R, Puato M, Punzi L, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(5): 421-425. Doi: 10.1016/j.jbspin.2014.02.005
- 24- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double blind, randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-2021. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0
- 25- Cheng IT, Wong KT, Li EK, et al. Comparison of carotid artery ultrasound and Framingham risk score for discriminating coronary artery disease in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2020;6:e001364. Doi:10.1136/rmdopen-2020-001364
- 26- Eder L, Chandran V and Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;0:1-7. Doi:10.1136/annrheumdis-2013-203433