

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ömer Nuri PAMUK

**POLİMİYALJİYA ROMATİKALI HASTALARDA
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet AYDIN

EDİRNE-2012

TEŐEKKÖR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülbin UYSAL'a, tez yöneticim Prof. Dr. Ömer Nuri PAMUK'a, bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma ve beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
POLİMİYALJİYA ROMATİKA	3
ROMATOİD ARTRİT	11
SİTOKİNLER	18
ATEROSKLEROZ	22
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	32
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	52
ÖZET	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatizma Cemiyeti
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti nükleer antijen
Anti CCP	: Siklik sitrülünlenmiş peptit antikoru
Anti DsDNA	: Çift sarmal DNA'ya karşı antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
CD	: Yüzey farklılaşma antijeni
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
DMARD	: Hastalığın seyrini değiştirebilen antiromatizmal ilaçlar
EBV	: Epstein Barr Virus
ELİSA	: Enzim bağlantılı immunosorbent ölçümü
ENA	: Ayrıştırılabilir nükleer antijen
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Topluluğu
GM-CSF	: Granülosit Monosit koloni uyarıcı faktör
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HRP	: Horseradish peroksidaz
HT	: Hipertansiyon
İFN-γ	: İnterferon-gamma
İg	: İmmunglobulin

İL	: İnterlökin
İMK	: İntima media kalınlığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
M-CSF	: Makrofaj uyarıcı faktör
M.Ö	: Milattan önce
MI	: Miyokard infarktüsü
MR	: Magnetik rezonans
NK	: Doğal öldürücü
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PG	: Prostaglandin
PMR	: Polimiyaljiya romatika
PTX3	: Pentraksin 3
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SLE	: Sistemik lupus eritamatozus
SpA	: Spondilartropati
TA	: Temporal arterit
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TH	: Yardımcı T
TMP	: Tetrametilbenzidin
TNF	: Tümör nekroz faktör
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Polimiyaljiya romatika (PMR) proksimal omuz ve kalça kuşağındaki kasları tutan, sabah tutukluğu ve yüksek sedimantasyon hızı ile giden bir hastalıktır. Hastalığın 50 yaş üzerinde hastalarda ortaya çıkması ve kortikosteroid tedavisi gerektirmesi önemli özelliklerindedir (1).

Romatoid artrit (RA), toplumda %0,5-1 oranında görülen, birçok organ ve sistemi etkileyen, kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır (2-4). Hastalık, sinovyal eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterizedir ve RA'daki kronik inflamasyon, eklemdaki kıkırdak ve kemik dokularda erozyon ve deformiteye neden olur. Kronik inflamasyonla seyreden RA'lı hastalarda artmış koroner arter hastalığı sıklığı ve yüksek kardiyovasküler mortalite oranları bildirilmektedir (5). Epidemiyolojik çalışmalar, klasik aterosklerotik risk faktörlerinden başka mekanizmaların RA'daki artmış kardiyovasküler komplikasyon sıklığında rol oynamış olabileceğini göstermektedir (6).

Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (7). Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Çalışmalarda aterosklerotik plaklarda, çok sayıda inflamatuvar sitokin salgılayan hücreler bulunmuştur (8). Damar duvar kalınlığının artışı özellikle intima ve media kalınlığı, plak gelişimi öncesinde ortaya çıkar ve ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahip olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (9,10).

Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon diabetes mellitus (DM), obezite gibi faktörler ateroskleroz gelişiminde başlıca risk faktörlerleridir (11). RA'da klasik ateroskleroz risk faktörleri dışında artmış ateroskleroz gösterilmişken PMR hastalarında yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Polimiyaljiya romatika kronik inflamasyona neden olan ve uzun süre steroid kullanımı gerektiren bir hastalık olduğu için RA gibi ateroskleroza neden olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Çalışmamızda PMR tanısıyla takip edilen hastalarda sağlıklı kontrole göre artmış subklinik ateroskleroz olup olmadığını karotis arter doppler ultrasonografisi ile karotis intima media kalınlığı (İMK) ve plak varlığını belirleyerek değerlendirmeyi amaçladık. Sağlıklı kontrol grubu yanında aterosklerozla ilişkisi bilinen RA'li olguları kontrol grubu olarak aldık. Bilinen aterosklerotik risk faktörleri yanında aterosklerozla ilişkileri belirlenen ve PMR'de de patogeneizde rol oynayan interlökin 6 (İL-6), interlökin 8 (İL-8), interferon gamma (İFN- γ), interlökin 32 (İL-32), interlökin 33 (İL-33), interlökin 5 (İL-5), adiponektin, pentraxin 3 (PTX3) düzeyleri bakılarak subklinik ateroskleroz ile ilişkisi araştırıldı. Sonuçta çalışmada PMR'lilerde subklinik ateroskleroz varlığı ve ilişkili faktörler ortaya konmaya çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

POLİMİYALJİYA ROMATİKA

Polimiyaljiya romatika tipik olarak omuz ve pelvik kuşağın proksimal kaslarını etkileyen ağrı ve tutukluk ile giden inflamatuvar bir sendromdur. PMR ve temporal arterit (TA) ortak risk faktörleri ve patojenik mekanizmaları gösteren, aynı hasta grubundan oluşan hastalıklardır (1). 50 yaş üzerinde ve genellikle kadınlarda gözlenir.

Tarihçe

Polimiyaljiya romatika ilk kez 1888'de Bruce tarafından "senil romatik gut" adı ile sunulmuştur. Bagratuni 60 yıl sonra bir grup hastayı 10 yıl izlemiş ve eroziv artrit gelişmediğini izlemiştir (12). 1957 yılında Barber PMR'yi bir sendrom olarak tarif etmiş ve PMR terimini önermiştir. 1960 yılında Paulley ve Hughes TA'lı olgularda görülen omuz ve pelvik bölge ağrısı ve sabah tutukluğunu tarif etmişlerdir (13).

Epidemiyoloji

Polimiyaljiya romatika 50 yaş ve üzerinin hastalığıdır. İnsidans oranları yaş arttıkça artış gösterir. Hastaların üçte ikisi kadındır (14).

Hastalık riski coğrafi bölgeye göre farklılık gösterir. En yüksek insidans hızı Kuzey Avrupa, özellikle İskandinav ülkelerinde olduğu bildirilmiştir. İskandinavya'dan gelen göçmenlerin fazla olduğu bir bölge olan Minnesota'da, yıllık insidans hızları 50 yaş ve üzeri 100000 kişiden 58,7 olarak bildirilmiştir (15). Hatta yılda 100000 kişide 84'e ulaşarak daha yüksek insidans hızları İngiltere'den bildirilmiştir (16). Danimarka ve İsveç'teki 50 yaş

üzerindeki kişilerde PMR prevalansları sırasıyla 68,3/100000 (17) ve 50/100000 (18) gibi oldukça sık değerler de bildirilmiştir. Tersine, güney Avrupa'da 50 yaş ve üzeri kişilerde yıllık insidans 12/100000'in altındadır (19).

Ülkemizde PMR prevalansı ile ilgili yapılmış büyük bir çalışma olmamakla beraber Pamuk ve arkadaşlarının (20) Türkiye'nin kuzeybatısında yapmış olduğu çalışmada hastalık prevalansını 3,15/100000 olarak bulmuşlar.

Etyoloji

Polimiyaljiya romatika etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber poligenik bir hastalık olup, hastalığın ortaya çıkışını ve seyrini değiştiren birçok çevresel faktörün de etkisinin bulunduğu düşünülmektedir. Hastalığın hem etnik hem de ailesel olgular şeklinde ortaya çıkması genetik ve çevresel faktörlerin beraberliğini düşündürmektedir (21).

a) Genetik faktörler: Polimiyaljiya romatikanın etyolojisi tam bilinmemekle birlikte beyazlarda genetik predispozisyon söz konudur. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sıktır. Familial olgular bildirilmiştir. İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen-HLA) DR4 doku tipi daha sık görülmektedir. Zencilerde HLA-DR4'ün düşük sıklığına paralel biçimde daha az görülür (20). PMR'de sınıf II HLA ile ilişki toplumlar arasında farklılık göstermektedir. İzole PMR'li hastalarda HLA-DR B1*04 bulunması halinde hastalığın relapslarında etkili olduğu bildirilmektedir (22).

b) Çevresel faktörler: Polimiyaljiya romatikanın ilkbahar sonu ve yaz başında daha sık ortaya çıktığı iddia edilmiştir (23). Bu dönemlerdeki yoğun güneş maruziyetinin yol açtığı aktinik travmanın bu tabloya yol açtığı savunulmuştur. Ancak bazı çalışmalarda bu mevsimsel özelliğin olmadığı öne sürülmüştür (24).

Polimiyaljiya Romatika oluşumunda Hepatit-B infeksiyonu, Respirator Sinsitial virus, Adenovirus, Parvovirus B-19, Mikoplazma pnomoni ve Klamidya pnomoni gibi infeksiyon ajanları suçlanmış ancak tam ve kesin bir infeksiyöz ajan bulunamamıştır (13,21). Bir çalışmada PMR ve TA'lı olgularda Parainfluenza Tip I' e karşı artmış immunglobulin M (İg M) antikorlar tesbit edilmiştir (25).

Patogenez ve İmmunoloji

Polimiyaljiya romatika patogenezinde kronik inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. PMR'nin patogenez merkezi iltihabın olduğu yerdir. Artroskopik, radyolojik ve magnetik rezonans (MR) çalışmaları, PMR'li hastaların proksimal eklemleri ve

periartiküler yapılarında inflamasyon olduğunu desteklemektedir. PMR'deki sinovit hafif şiddette olup makrofaj ve bilhassa yüzey farklılaşma antijenleri (cluster of differentiation-CD) 4+ T hücreleri yoğun olarak bulunmaktadır. Bu bulgular TA'nın damar lezyonlarına benzemektedir. Aktif PMR'li hastaların sinovyal membranlarında CD68+, makrofaj egemenliği, nötrofil azlığı, B hücre yokluğu, CD8+ hücrelere göre CD4+ T hücre baskınlığı, bellek T hücre yoğunluğu gösterilmiştir (26).

Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu PMR oluşumunda yer almaktadır. Doğal bağışıklık sistemini tetikleyen faktörler sonucu hastalıkta İL-6 başta olmak üzere, İL-2, İL-1 ve İL-RA'nın hedef dokudaki düzeyleri artmıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve monosit kemoatraktan protein-1'de hastaların plazmasında saptanabilir düzeydedir (27).

Her ne kadar her PMR'de serum tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeyinde artış saptanmasa da PMR'de inflamasyon söz konusudur. Kuzeybatı İspanya'dan bildirildiğine göre TA ve PMR'li hastalarda değişik TNF mikrosatellit polimorfizmleri saptanmıştır. PMR'li hastalarda HLA-sınıf II' den bağımsız olarak TNF- β 3 ile pozitif TNF-d4 ile de negatif ilişki saptanmıştır. Her iki hastalık için de TNF ve HLA ilişkisi birbirinden bağımsızdır (28-30).

Klinik Özellikler

Polimiyaljiya romatikalı hastaların yüzde doksanı boyun, omuzlar ve üst kolu etkileyen ani kas ağrısı ve gerginliğini göstermektedir (31). Sıklıkla ağrıyı şiddetli ve engelleyici olarak belirtmektedirler. Kalça ve uyluk bölümünde izole edilmiş rahatsızlık daha azdır.

Miyaljinin simetrik olması tipiktir fakat zorunlu değildir. Klasik olarak, periferik ekstremiteler etkilenmez ancak ağrı dirsek ve diz bölgelerine yayılabilir. Miyalji sabahın erken saatlerinde çok şiddetli olur. Sabah tutukluğu uzun ve bitkinleştirici olabilir. Tipik olarak, kas ağrısı kolları kullanma veya oturur pozisyondan ayağa kalkmaya çalışma gibi hareketlerle şiddetlenir. Klinik muayene ile omuz ve kalça eklemi hareketleri ağrı ve katılık nedeniyle kısıtlıdır, ancak pasif hareket yeteneği serbesttir.

Eklem şişliği ve hassasiyet çok az bildirilmiştir. PMR hastalarının MR incelemesinde subdeltoid ve subakromial bursit, eklemden efüzyon ve bisipital tenosinovitten daha yaygın ve daha belirgindir (32). Distal bulgular hastaların yarısında görülür, erezyonlara neden olmayan, kendini sınırlandıran asimetric diz ve el bileklerinde artrit en çok görülen periferik

bulgulardır. Ayrıca, PMR olan hastalar nadiren kas gücünü kaybeder ve miyozit göstergeleri genelde olmaz.

Hastaların %50'sinden fazlasında eşlik eden genel semptomlar mevcuttur. Bu semptomlar; yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve subfebril ateş yüksekliğini içerir (12,33). Ateş, titreme ve gece terlemeleri altta yatan enfeksiyon, malignite ve vaskülit varlığını araştırmayı gerektirebilir.

Labararuar Bulguları

Akut faz proteinlerindeki artış en önemli laboratuvar bulgusudur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum C Reaktif Proteini (CRP) ve İL-6 seviyeleri yüksektir. ESH Westergren metodu ile saatte 100 mm'nin üzerine çıkabilir. İnflamasyonun yoğunluğuna rağmen hastaların %10'un da ESH normal olabilir. Hastalığın tanı ve tedavilerinin takibinde ESH'nin serum CRP tayininden daha faydalı bir test olduğu bildirilmektedir (34).

Hastaların çoğunda orta derecede bir anemi vardır. Hastalığın aktif döneminde genelde normokrom normositer bir anemi vardır. Hafif lökositoz ve trombosit yüksekliği olabilir.

Plazma proteinlerinde nonspesifik değişiklikler saptanır. Serum albümin düzeyi düşük, alfa-2 globulin, fibrinojen ve diğer akut faz proteinleri yükselmiştir. Serum gama globulin ve kompleman düzeylerinde hafif bir yükseklik saptanabilir, tanıda önemsizdir. Ayrıca diğer akut faz proteinlerinden serum alfa-1 antikimotripsin, haptoglobin, serum amiloid A ve von willebrand faktörün akut evrede yüksek olduğu saptanmıştır (35).

Polimiyaljiya romtikalı hastalarda aşırı bir İL-6 yapımının söz konusu olduğu ve bu artışın inflamatuvar aktivite ile paralel olarak arttığı bildirilmiştir. PMR ve TA'nın az sayıdaki steroidlere dirençli vakalarında TNF antagositleri kullanılmış ve yararlı oldukları gözlenmiştir. Bu, TNF'nin patogenezdeki rollerini akla getirmektedir. Ayrıca serum İL-1 beta düzeylerinde artış saptanmış ve bunun hastalığın tanı ve tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (36).

Polimiyaljiya romatikalarında diğer otoimmün hastalıklarda gözlemlenen otoantikolarlar saptanamaz. Bu ayırıcı tanıda çok önemlidir.

Karaciğer fonksiyon testleri hafif derecede yüksektir. Karaciğer fonksiyon testlerinde en sık rastlanan anormallik serum alkalin fosfataz düzeyindeki yüksekliktir. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotranferaz (ALT) düzeylerinde de artış gözlenebilir. Nonspesifik ve inflamasyon bulgusudur. PMR ve TA'da böbrek fonksiyon testleri ve idrar

incelemeleri başka bir hastalık yoksa genel olarak normaldir Hastalardaki şiddetli kas ağrılarına rağmen kas harabiyetini gösteren serum kreatin kinaz ve diğer kas enzimleri normaldir (35).

Polimiyaljiya romatikalıları sinovyal sıvılarının incelemesinde hafif derecede inflamasyon bulguları saptanmıştır. Sinovyal sıvılarda musin testi bozuk, ve lökosit sayısının 1,000-20,000 arasında olduğu bildirilmiştir (37). Bu lökositlerin %50'si nin polimorfonükleer lökosit olduğu gözlenmiştir. Sinovyal sıvıda kompleman düzeyinin de normal olduğu bulunmuştur.

Görüntüleme

Sintigrafi, MR, ultrasonografi (USG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi teknikler, proksimal eklemlerde ve bu eklemlerin etrafındaki yumuşak dokulardaki inflamasyonu görüntüleyebildiklerinden, PMR tanısında faydalı olabilir.

PMR'li hastalarda, proksimal sinovitin varlığı sintigrafi, MR ve konvansiyonel USG gibi değişik teknikler kullanılarak kanıtlanmıştır (38-39).

Teknesyum-99 perteknetat sintigrafisinde, PMR'li 25 hastanın %80'inde omuzlarda, %64'ün de el eklemlerinde tutulum artışı saptanmıştır (38).

Ultrasonografi ve MR çalışmalarında, PMR hastalarında en sık görülen lezyon, subakromial/subdeltoid bursit olup, hemen hemen tüm hastalarda bulunmaktadır (32,40).

Olgu kontrol çalışmaları ile, PMR'de bilateral subakromial ve subdeltoid bursit görüntülenmesinde, USG ve MR'nin eşit değere sahip olduğu ortaya konmuştur (39). USG'de bilateral bursit kanıtları varsa, PMR tanısının sensitivitesi %93 ve spesifitesi %99'a kadar çıkabilmektedir (41). Bu sonuç, normal ESH olan PMR hastalarında da gözlenmiştir. Bu iddia ne yazık ki başka bir çalışma ile desteklenmemiştir (42).

Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çalışmalarda incelenen vasküler bölgelerde aktif hastalık sırasında tutulumların artmış olduğu, semptomların yatışması ve laboratuvar parametrelerinin düzelmesiyle ilişkili olarak vasküler tutulumda azalma saptanmış ve bu yöntemin hastalık aktivitesini ölçmeye yarayabileceğini bildirilmiştir (43,44).

Tanı

Polimiyaljiya romatika tanısı klinik semptomlara, yüksek akut faz reaktanlarına, diğer hastalıkların dışlanmasına ve kortikosteroide iyi cevap kombinasyonuna bağlıdır (45). Klinik pratikte PMR için en az 3 tanısal kriter seti kullanılır (Tablo 1).

Tablo 1. Polimiyaljiya romatika tanı kriterleri (31,46,47)

<p style="text-align: center;">Bird kriterleri-1979 (46)</p> <p>1-Bilateral omuz ağrısı ve/veya tutukluluğu 2-Hastalığın 2 hafta içinde başlaması 3-Başlangıç 40 milimetre/saat'ten yüksek eritrosit sedimentasyon hızı 4-1 saatten uzun sabah tutukluluğu 5-65 yaş ve üstü yaş 6-Depresyon ve/veya kilo kaybı 7-Bilateral üst kol hassasiyeti</p> <p>Bu kriterlerden 3 veya daha fazlası varsa %92 sensitivite ve %80 spesifisite ile muhtemel polimiyaljiya romatika tanısı konulur.</p>
<p style="text-align: center;">Chuang ve arkadaşları kriterleri-1982 (31)</p> <p>1-50 yaş veya daha üstü hastalar 2-İzleyen bölgelerden en az veya fazlasını tutan ve 1 ay veya daha uzun süredir devam eden bilateral acı ve tutukluk: boyun veya gövde, omuzlar veya kolların proksimal bölgeleri ve kalça veya bacağın proksimal bölgeleri 3-Eritrosit sedimentasyon hızınının 40 milimetre/saat üzeri olması 4-Temporal arterit dışındaki diğer tanılarının dışlanması</p> <p>Yukardaki kriterlerin hepsi varsa, polimiyaljiya romatika tanısı konulur</p>
<p style="text-align: center;">Healey kriterleri-1984 (47)</p> <p>1-İzleyen bölgelerden en az ikisinde en az 1 ay veya daha uzun süredir olan ağrı: boyun, omuzlar ve pelvik kuşak 2-Sabah tutukluğu >1saat 3-Prednizona (20 miligram veya daha az) hızlı cevap 4-Kas-iskelet sistemi semptomlarına neden olabilecek diğer hastalıkların olmaması 5-50 yaş veya daha üstü 6-Eritrosit sedimentasyon hızı 40 milimetre/saat'ten yüksek olması</p> <p>Yukardaki kriterlerin hepsi varsa, polimiyaljiya romatika tanısı konulur.</p>

Ayrırcı Tanı

Polimiyaljiya romatika düşünülen hastalarda akla gelmesi gereken hastalıklar;

Temporal arterit (Dev hücreli arterit): Orta ve büyük çaplı arterlerin kronik vaskülitidir. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 72 yaştır ve hastalık esas olarak 50 yaş altındaki bireylerde hemen hiç görülmez. En korkulan komplikasyonu irreversibl görme kaybıdır (48). Başağrısı hastaların %70-80'inde bulunan en yaygın semptomdur. TA tanısı için temporal arter biopsisi altın standarttır. Tedavi öncesi, belirgin yüksek akut faz yanıtı gösterirler. Glukokortikoidlere dramatik yanıt verirler.

Klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerinin bu şekilde benzerlik göstermesi nedeniyle, birçok yazar bu iki hastalığı, aslında tek olan bir hastalığın iki ayrı fazı olarak kabul eder (49). PMR, TA'dan önce veya sonra görülebildiği gibi, her ikisi de eş zamanlı

olarak başlayabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, PMR'li olguların %16-21'inde TA, temporal arteritli olguların %40-60'ında PMR olduğunu göstermektedir (50,51).

Geç başlangıçlı romatoid artrit: 60 yaş sonrasında ani başlangıçlı artrit ile gelen daha çok kadınlarda görülen hastalıktır. Bu yaş grubunda PMR ile karışabilir (45,48). Küçük ve orta çaplı eklemler %90 tutulurken omuz ve büyük eklem tutulumu %40 civarındadır. PMR'nin distal semptomları azdır. Belirgin simetrik periferik sinovit, pozitif romatoid faktör (RF), siklik sitrülünlenmiş peptit antikoru (anti-CCP) eklem erozyonları ve ekstra artiküler bulguların gelişmesi romatoid artrit PMR'den ayırır (45,48,52).

RS3PE (remitting seronegatif ve symmetrical synovitis with pitting edema) Sendromu: Genellikle el bileği, küçük el eklemleri ve fleksör digitorum kılıflarını tutan ve el sırtında basmayla çöken ödem ile birlikte olan akut başlangıçlı, bilateral simetrik sinovit ile karakterizedir (53). Hastalar sıklıkla 50 yaş üstündedir. PMR ile ileri yaşta görülmesi, ani başlangıç, simetrik belirtiler, düşük doz kortikosteroide iyi cevap ve 2 yıllık tedavi sonrası relapsların kaybolmasını içeren birçok özellikleri birbirine benzer. Birçok benzerliğin olması, bu iki hastalığın aynı hastalığın farklı paternleri olduğunu düşündürmektedir (45).

Geç başlangıçlı Spondilartropati (SpA): Oligoartrit, sınırlı aksiyel iskelet tutulumu, yapısal semptomlar (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı) ve yüksek ESH ile karakterizedir. Periferik entezit, daktilit, anterior üveit, HLA-B27 ile birlikteliği ve sakroiliitin radyolojik delilleri gibi SpA'nın diğer belirtilerinin varlığı geç başlangıçlı SpA'yı PMR'den ayırt etmeye yardımcı olur. Kortikosteroid tedavisine umulan cevabın zayıf olması da tanıya yardımcıdır (45).

Sistemik lupus eritematozus (SLE); İleri yaşda başlayan SLE, bazen ilk başvuruda PMR'yi taklit edebilir. Bu vakalarda, geç başlangıçlı SLE' de sık olan plörit veya perikarditin varlığı ve lökopeni veya trombositopeni gibi hematolojik anormallikler SLE şüphesini artırır. Anti nükleer antikor (ANA) pozitiflik sıklığının yaş ile artması nedeniyle, pozitif bir ANA testi, PMR tanısını ekarte ettirmez. SLE tanısını desteklemek için, daha spesifik olan çift sarmallı DNA'ya karşı antikor (anti-double stranded DNA-dsDNA) ve ayrıştırılabilir nükleer antijen (Extractable Nuclear Antigen Antibody -ENA) antikorlarına bakılmalıdır (52).

Kondrokalsinozis (Kalsiyum pirofosfat dihidrat depolanma hastalığı): Poliartiküler kondrokalsinozisli hastalar polimiyaljik semptomlar ve proksimal ekstremitte ağrısı ile gelebilir. Bu hastalar yaşlıdır. PMR ile uyumlu semptom ve bulguları olan hastalarda, kondrokalsinozisi düşündüren özellikler femorotibial osteoartrit, ayak bileği artrit ve tendon kalsifikasyonlarının olmasıdır. Sinovial sıvıda kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin saptanması veya tipik radyografik bulgular tanıda yardımcı olur (45).

Endokrin hastalıkları: Tiroid disfonksiyonu, hiperparatiroidizm ve osteomalazi rutin olarak dışlanmalıdır.

İnfektif endokardit: Kortikosteroid tedaviye yetersiz cevabı olan ve/veya kas ağrısı, ateş ve genel bir halsizliği olan hastalarda da infektif endokardit ekarte edilmelidir (45,54).

Malign hastalıklar: Solid veya hematolojik maligniteler PMR'yi taklit edebilir. Kortikosteroide uygun cevabın olmaması, hareketle semptomların değişmemesi, sabah tutukluğunun az olması veya hiç olmaması ve daha yaygın ağrı gibi atipik özelliklerin varlığı, altta yatan malignite açısından hastada daha ileri inceleme yapılmasını gerektirir (45,52).

İlaçlar: Lipit düşürücü statinler, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, beta blokerler ve dipiridamol PMR'ye benzer klinik belirtilere yol açabilir.

Fibromiyalji: Yaygın ağrı ile giden genelde genç yaşlarda görülen, hassas ağrılı bölgelerin ve tetik noktalarının bulunduğu hastalıktır. PMR den en önemli farkı ESH'nin normal olmasıdır (52).

Tedavi

Polimiyaljiya romatikada tedavi kortikosteroidlerdir. Sedimantasyon normale inene kadar ve hasta asemptomatik olana kadar 10-20 mg/gün dozunda prednizon verilir. 10 mg/gün'e inene kadar her 4 haftada bir 1-2,5 mg azaltılır. Sonra her 4 haftada bir 1 mg azaltılarak kesilir. Hastanın semptomları takip edilir, ilk 2-3 ay 4 haftada bir, sonraları 12 ay süreyle 2-3 ayda bir sedimantasyon bakılmalıdır.

Günlük tek doz uygulamanın çift doz uygulamaya hiçbir üstünlüğü gösterilmemiştir. Bazı çalışmalarda 20 mg dozla başlananlarda 10 mg'a göre relaps daha az oranda görülmüştür (55). Semptomlar tekrarlayabilir, o zaman başlangıç kortikosteroid dozuna dönülmelidir. Çoğu hasta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) cevap vermez (56).

Tümör nekroz faktör blokeri infliximab ile yapılan az sayıda çalışmada klinik ve laboratuvar yanıt alınmıştır (57). İL-6, PMR'de hastalık aktivitesini gösteren duyarlı bir sitokindir ve kalıcı yüksek seviyeler, hastalığın relaps ve rekürrens riskinin yüksek olduğunun göstergesidir (57-59). Bu nedenle monoklonal İL-6 reseptör antikoru olan Tocilizumab ile İL-6 inhibisyonu, yeni tedavi seçenekleri arasında yer alabilir (60). CD28 aracılı T hücre kostimülasyon modulatörü olan Abatacept ve anti-CD20 monoklonal antikoru Rituximab da diğer tedavi seçenekleri olabilir (61).

PMR, genellikle 2 yıl içinde düzelir ve nadiren TA 'ya ilerler. Bazı hastalarda tedavi 5

yıla kadar uzayabilir. Hızlı ilaç azaltmakla nüksler olabilir. Steroide bağlı morbidite altta yatan hastalıktan daha fazladır (62).

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit etyolojisi belli olmayan ve özellikle küçük eklemleri tutan, kronik, inflamatuvar, birçok sistemi tutan bir hastalıktır. RA eklem sinovyumunun kronik inflamasyonu, ilerleyici eklem erozyonu ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterizedir. RA tüm dünyada ve tüm ırklarda görülebilen bir hastalık olup daha çok kadınları etkiler.

Tarihçe

Milattan önce (M.Ö) 650-4500 yıllarında Kızılderili topluluklarına ait iskelet kalıntılarında simetrik, eroziv poliartrit bulguları saptamıştır. Hipokrat M.Ö 5. yüzyılda, Galen ve Efes’li Soranus ise M.Ö 2. yüzyılda RA’lı hastalara ait olabilecek eklem bulguları bildirmişlerdir. 1857 yılında Robert Adams, RA’ya ait tipik değişikliklerin çizimlerini yapmış olup “chronic rheumatic arthritis” terimini kullanmıştır. Tıp literatüründe “rheumatoid arthritis” terimini 1859 yılında Sir Alfred Garrod kullanmıştır (2).

Epidemiyoloji

Romatoid artrit tüm dünyada yaklaşık %0,5-1 oranında görülmektedir (2-4). Bazı Kızılderili topluluklarında RA %5,3-6,8 gibi yüksek oranlarda görülürken Güney-Doğu Asya, Çin ve Japonya’da çok düşük oranlarda (%0,2-0,3) görülmekte bazı Afrika topluluklarında ise neredeyse hiç RA hastasına rastlanmamaktadır (2). RA, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2-4 kat daha sık görülmekte ancak yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır. Hastaların %80’inin yaşı 35-50 yaş arasındadır (4).

Etyoloji

Romatoid artritin etyolojisi henüz tam bilinmemektedir. Hastalık, genetik yatkınlığı olan kişinin, olayı tetikleyen bir çevresel faktör ile karşılaşması ve bu çevresel faktör ortadan kalksa bile başlamış olan inflamatuvar olayın bağışıklık sisteminde oluşan bozukluklar nedeni ile sürmesi sonucu gelişmektedir (63).

a)Genetik faktörler: Hastalıkta genetik yatkınlık olduğu kabul edilmektedir. RA’lı bir kişinin birinci derece akrabaları arasında hastalık bulunma sıklığı %10 kadardır. Şiddetli

RA, otoantikor ve RF ile ilişkili hastalığı olanların akrabalarında hastalık daha sık görülmektedir.

Monozigot ikizler arasında hastalığın görülme sıklığı %12-15, dizigot ikizler arasında hastalığın görülme sıklığı %2-5 oranındadır (2). HLA-DR4(DRB1*0401) sınıf II major histokompatibilite kompleksi ve ilişkili alleller RA için temel genetik risk faktörleridir (63-65).

b)Çevresel faktörler: Romatoid artriti tetikleyen çevresel faktörlerin başında infeksiyonlar yer alır. Rubella, Epstein Barr Virüs (EBV), Parvovirüs B19 akut poliartrit yaptıkları bilinmektedir (63). Yapılan bazı çalışmalarda; Parvovirüs B19 ve EBV'nin RA patogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir (66,67).

Sigara içen bireylerde RF pozitifliği, kemik erozyonları ve romatoid nodül sıklığının arttığı bildirilmiştir (68).

Menapoz öncesi kadınlarda RA sıklığının artış göstermesi etyolojide hormonal faktörlerin rolü olduğu göstermektedir. RA'lı kadınlarda androjen eksikliğinin immün sistem üzerinde baskılayıcı olduğu gösterilmiştir (4).

Patogenez ve İmmunoloji

Romatoid artrit patogenezinde hem hümorale hem de hücresele bağışıklık birlikte rol oynar. Hastalığı başlatan olaylar tam açıklanamamıştır. Dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı düşünülmektedir. Aktive olan bu hücreler İFN- γ ve İL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. İFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarının aktivasyonuna yol açar. İFN- γ , kollajen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (69). Buna rağmen RA'lı hastaların sinovyal sıvı değerlendirmelerinde İFN- γ düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. İFN- γ 'nın RA'lı hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- α 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (69). Aktive makrofajlardan İL-1 ve TNF- α salgılanır.

Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immunglobulin ve RF salgılanmasına yol açar. Salgılanan immunglobulinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Bu immün kompleksler eklem boşluğuna serbestçe yayılarak komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damar geçirgenliği artırır, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden

olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine yol açar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamasyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar.

Sinovyumu kaplayan hücrelerin sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görülmektedir. Bu dönem ışık mikroskopuyla incelendiğinde; sinovyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz, neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonları şeklinde görülür (70).

Romatoid artritte, sinovyumda sitokinlerin düzeyleri artmıştır. En belirgin artış TNF- α ve İL-1 sitokinlerinde görülür. Her ikisi de lenfosit kemotaksisini, angiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini artırırlar. Ayrıca İL-6, İL-8, İL-10, İL-12, İL-15, İL-18, granüosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir. RA'lı hastalarda trombosit sayısı, CRP, serum amiloid A ve gama globulin yüksekliği, IL-6'nın aşırı üretilmesiyle açıklanmıştır (71).

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu meydana gelir. Böylece proliferen olmuş sinovyal doku içinde inflamatuvar hücreler, granülasyon dokusu ve bağ dokusunun yer aldığı "pannus" oluşur. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollajenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erazyonlar başlar. Pannus kartilajı harab ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta eklemlerde zamanla deformiteler gelişmeye başlar (4,71).

Klinik Özellikler

Hastalık eklem ve eklem dışı bulgular olarak incelenebilir.

a)Eklem bulguları: Romatoid artrit kronik, progresif inflamatuvar eklem hasarı ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla sinsi ağrı ile birlikte, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik ile başvururlar. Nadiren monoartiküler tutulum görülebilir. Eklem bulguları bir gecede oluşabileceği gibi, birkaç aylık süreç içerisinde de gelişebilir (2).

En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangial, el bilekleri ve proksimal interfalangial eklemler gelir (%70-90). Bilek eklemine sinoviti RA'nın değişmez özelliğidir. El parmaklarında sabahları bir saati aşan tutukluk önemlidir.

Dizler, dirsekler ve metatarsofalangial eklemlerde, %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölge daha az tutulan eklemlerdir (72). Temporo-mandibular eklem tutulumu nispeten daha az orandadır. RA'da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangiyal eklemlerin tutulması olağan değildir (72).

b)Eklem dışı bulgular: Romatoid artrit, çeşitli eklem dışı bulguları olan sistemik bir hastalıktır. Ekstraartiküler tutulum hastaların %40'ında görülür (2). Aktif ve ciddi hastalıkta daha sık görülüp, mortalite nedeni olabilirler (2,64). Birçok hastada hastalığın başlangıç döneminde halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi genel sistemik bulgular görülebilir (72).

Romatoid nodüller RA'lı hastaların %20 ile %30'unda meydana gelir (2,64). Seropozitif hastalarda daha sık görülmektedir. Büyüklükleri ile hastalık aktivitesi ilişkilidir (2,63). Ağrısız, sert, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutta olup sıklıkla alttaki periostta yapışık bazen hareketli şişliklerdir (63). En sık görüldüğü yerler olekranon bursa, proksimal ulna, sakral prominens, aşil tendonu oksipital skalptır (2,64).

Hematolojik olarak en sık anemiye rastlanır. Genellikle kronik hastalık anemisi olup, normokrom normositerdir. Bazen ilaca bağlı kemik iliği supresyonu da olabilir. Ortamda bulunan sitokinlerin de kemik iliğine etkileri olabilir. Genellikle antiinflamatuvar tedaviye yanıt verir (2). Trombositoz olabilir. Genellikle aktif eklem bulguları ve ekstraartiküler tutulumla beraberdir. Trombositopeni ilaca bağlı ya da Felty sendromu ile beraber olabilir (2). Eozinofili sıklıkla ekstraartiküler tutulumda, pulmoner komplikasyonlarla beraber görülebilir, mekanizması bilinmemektedir (2). Lenfadenopati aktif RA'da görülebilir. Histolojik olarak genellikle bening foliküler hiperplazi şeklindedir.

Kronik RA, splenomegali, nötropeni ve nadir durumlarda anemi ve trombositopeniden oluşan "Felty sendromu" RA'lı hastaların %1'inde görülür. Sıklıkla yüksek RF titreleri, deri altı nodüller ve sistemik romatoid hastalığın diğer bulguları da olur (64,73).

Akciğer tutulumunda en sık plevral tutulum gözlenir ve sıklıkla asemptomatiktir. Akciğer tutulumunda, parankimal pulmoner nodüller, pulmoner nodül ve pnömokonyozdan oluşan "Kaplan sendromu" , intertisyel pulmoner fibrozis, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner arteritis ve buna bağlı pulmoner hipertansiyon olabilir (2,62). RA tedavisinde kullanılan ilaçlarda akciğer komplikasyonlarına yol açabilir (63).

Kardiyak tutulum çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir. RA'da ölümlerin %35-50'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (72). Kardiyak tutulum vaskülit, kardiyak nodül, amiloidoz, serozit, kapak hastalığı ve fibrozis şeklinde olabilir (2). RA'lı hastalarda akut miyokard infarktüsü riski 2-3 kat, konjestif kalp yetmezliği riski 2 kat, ani kardiyak ölüm riski 2 kat artmıştır (5). Bu risk artmış ateroskleroz ile ilişkilidir (74).

En sık göz bulgusu keratokonjunktivitis sikka olup %10-35 oranında görülür (63). Episklerit, episkleral nodül, ülseratif keratit, korneal keratit, periferik ülseratif keratit şeklinde de görülebilir. Ayrıca ilaçlara bağlı çeşitli göz komplikasyonları ortaya çıkabilir (2).

Nörolojik olarak periferik nöropati, monöritis multipleks, diffüz sensorimotor nöropati şeklinde tutulum olabilir. Nedeni küçük damar vaskülit ve iskemik nöropatidir (2).

Böbrekte membranöz glomerülonefrit, vaskülit, sekonder amiloidoz başlıca tutulum şekilleridir (93). Sekonder amiloidoz böbrek, bağırsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları etkileyebilir ve prognozu kötüdür (75).

Romatooid vaskülit küçük damar vaskülitidir ve sıklıkla seropozitif hastalarda görülür. En sık tırnak dibi kapillerlerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri şeklinde görülür (63).

Laboratuvar Bulguları

Aktif RA'lı hastalarda akut faz reaktanları çoğunlukla yüksek bulunur. En sık kullanılan akut faz reaktanları ESH ve CRP'dir. Klinik aktif olmayan CRP'nin yüksek seyrettiği vakalarda destrüktif hastalıkla uyum saptanmıştır. Diğer akut faz reaktanlarından fibrinojen, haptoglobulin, serum amiloid A proteini hastalık aktivasyonunu gösterebilir (76).

Aktif RA'lı hastaların çoğunda anemi görülür. Anemi genelde normokrom normositerdir. Eritroprotein düzeyi artmıştır. Lökosit sayısı normaldir ancak aktif RA'lı hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Kullanılan ilaçlara veya Felty Sendromuna bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni görülebilir (76).

Serum proteinlerinde akut dönemde alfa 2 globulin, kronik vakalarda gamma globulin poliklonal olarak artmış, albumin azalmıştır. Albumin/globulin oranı ters dönebilir. Kan seruloplasmin yükselebilir (77).

Romatooid faktör, IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan bir antiimmunglobindir. Genellikle IgM yapısındadırlar. RA hastalarının %85'inde pozitif bulunmaktadır. Tanıda değerlidir. Yüksek titrede RF pozitifliği olan hastalarda ekstra-artiküler bulgular olan romatooid nodüller, romatooid vaskülit daha sık gözlenmektedir (78).

Anti-siklik sitrulinleşmiş peptit antikorları filagrin ve onun sirküler formu gibi sitrullinize peptidlere karşı oluşmuş antikorlardır. Anti-CCP RA'in erken tanısında önemlidir ve hastalığın ciddiyetini gösterirler. Bu antikorların duyarlılığı %82, özgünlüğü %98,5 civarındadır (78,79).

Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvı miktarı aktif hastalık sırasında artış gösterir. Sinovyal sıvı açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm³'te 5000-50000 arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur (4).

Görüntüleme

Romatoid artritte görüntüleme amaçlı konvansiyonel grafiler kullanılır. Değerlendirmeler için iki yönlü grafilerden yararlanmalıdır. Erken dönemde; yumuşak doku şişliği, periartriküler osteoporoz, periostit, eklem aralığında azalma, erezyonlar mevcuttur. Geç dönemde ise eklem yüzeyinde aşırı düzensizlik, subluksasyon, genel osteoporoz, eklem deformitesi, destrüktif değişiklikler ve ankilozlaşma mevcuttur (77).

Tanı

Romatoid artrit tanısı esas olarak karakteristik klinik özelliklere ve diğer inflamatuvar hastalıkların dışlanmasına bağlıdır. 1987'de Amerikan Romatizma Cemiyeti (American College of Rheumatology-ACR), RA sınıflaması için kriterler yayınladı (Tablo 2). Ancak hastalığın erken döneminde bu kriterler tam karşılanmasa da tanı dışlanmaz (64).

Tablo 2. Romatoid Artritte tanı kriterleri (64,80)

-
1. Eklemlerde ve çevrelerinde en az bir saat süren sabah tutukluğu*
 2. Üç veya daha fazla eklemden yumuşak doku şişliği, artrit *
 3. Proksimal interfalangeal, metokarpofalangeal veya el bilek eklemlerinin artrit*
 4. Simetrik artrit olması*
 5. Deri altı nodülleri *
 6. Romatoid faktör pozitifliği
 7. Radyolojik olarak el veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması*
-

*Bulguların en az altı haftadan beri devam etmesi gerekir (64,80). Tanı için 4 kriter yeterlidir.

2010 yılında ACR ve Avrupa Romatizma Topluluğu (EULAR-European League Against Rheumatism) daha önce en son 1987'de revize edilen ACR kriterlerinden farklı olarak hastalığı erken dönemde belirleyebilecek özellikler üzerinde durmaya odaklanmıştır (81,82). 1987 ACR kriterleri bilinen RA'lar ile diğer tanımlanmış romatizmal hastalığı olan

hastaları ayırt etmek için formüle edilmiştir. 2010 ACR ve EULAR'ın RA için düzenlediği kriterlerde ise sınıflandırılmayan sinovit ile başvuran yeni hastalar arasında hangilerinde ilerleyici, persistant bulguların ya da yapısal hasarın gelişeceği ve hastalığı modifiye edici ilaçlar ile tedaviye başlamak için dikkate alınması gereken faktörler belirlenmiştir (81). 2010 ACR ve EULAR kriterleri (Tablo 3), sinoviti daha iyi açıklayan alternatif bir tanı yokluğunda, en az bir eklemden sinovit varlığı üzerine RA tanılı hastalar için kullanılır ve değerlendirilen 4 parametreden 10 üzerinden en azından 6 puan alanlar anlamlı kabul edilir.

Tablo 3. 2010 EULAR Kriterleri (81)

1. Tutulan eklem sayısı ve yerleri

- a) 2-10 arası büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleri arasından)--1 puan
- b) 1-3 arası küçük eklem (metakarpofalengial eklemler, proksimal interfalengial eklemler, beşinci metatarsofalengial eklemlerin ikinci kısmı, başparmak interfalengial eklemler ve bilekler arasında)--2 puan
- c) 4-10 arası küçük eklem--3 puan
- d) 10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklemi içeren)---5 puan

2) Serolojik anormallikler (RF veya Anti-CCP)

- a) Düşük pozitif (Normalin üst sınırının üzerinde) --2 puan
- b) Yüksek pozitif (Normalin üst sınırının 3 katından fazla)--3 puan

3) Yükselmiş akut faz cevabı (ESH veya CRP)

Normalin üst sınırının üzerinde--1 puan

4) Semptomların süresi

En azından 6 hafta--1 puan

RF:Romatoid faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitrulinleşmiş peptid antikorları, **ESH:**Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C reaktif protein

Yukarıdaki kriterlere ek olarak; RA'nın tipik eroziv hastalığı olan ve yukarıdaki kriterleri tam olarak yerine getirenler ve uzun süreli inaktif hastalığı olup geriye dönük bilgileri ile kriterleri karşılayan hastalar da bu klasifikasyon kriterleri ile RA olarak sınıflandırılırlar.

Tedavi

Romatoid artrit tedavinin amacı, ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük aktivitelerini sağlamaktır. RA'nın medikal tedavisi beş genel yaklaşımdan oluşmaktadır.

1. Lokal inflamasyonu azaltan ilaçlar; aspirin,NSAİİ, basit analjezikler
2. Düşük doz oral glukokortikoidler

3. Hastalığın seyrini değiştirebilen antiromatizmal ilaçlar (Disease Modifying Antirheumatic Drugs-DMARD): Metotreksat, altın bileşikler, antimalaryaller ve sülfasalazin

4. Sitokin nötralize edici ajanlar

5. İmmüsupresif ve sitotoksik ilaçlar

a)Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Siklooksijenaz enzimlerinin aktivitesini engelleyerek prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan üretimini önlerler ve sonuç olarak analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etki gösterirler (64). Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede etkilidirler, ancak akut faz yanıtını baskılamazlar, etkileri sadece alındıkları süre ile kısıtlıdır (63).

b)Düşük doz glikokortikoidler: İnflamasyonun belirti ve bulgularını baskırlar. Ağızdan ve eklem içi verilebilirler. Vaskülit ve iç organ tutulumu gibi komplikasyonlarda yüksek doz steroid kullanımı gerekebilir (63).

c)Metotreksat: Folik asit antagonisti olup aralıklı düşük dozda verilir. Agresif RA’lılarda, DMARD tedavisi başlanılacaklarda ilk tercih ilaçtır. Metoreksat oldukça etkili bir ilaç olup tek başına remisyon sağlamaz bu nedenle kombinasyon tedavisi gerekmektedir (64).

d)Antimalaryal ilaçlar: Non-erozif, hafif seyirli hastalığı olanlarda veya kombine tedavilerde kullanılır. Erozyonları azaltıkları gösterilememiştir (63).

e)Sülfasalazin: Etkinliği altın tuzları ve D-penisilamine eşdeğerdir. Erozyonu yavaşlatır (63).

f)Antisitokin ajanlar: TNF’yi bağlayan ve nötralize eden ajanlardır. RA’nın belirti ve bulgularını azaltmada, eklem hasarını yavaşlatmada etkin oldukları gösterilmiştir (64).

g)Leflunomid: İmmün süpresif tedavide kullanılan ajandır. Pirimidin sentezinde rol oynayan dehidrojenaz enzimini baskılayarak aktive lenfositler üzerinde etki gösterir. Erozyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (63).

Azotioprin, siklosporin ve siklofosfamid RA tedavisinde kullanılan diğer immüsupresif ilaçlardır. Romatoid vaskülit gibi eklem dışı tutulumlarda immüsupresif tedavi gerekebilir (64).

SİTOKİNLER

Hem doğal, hem de spesifik immün yanıtta, immün sistem hücrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini düzenleyen solubl protein veya glukoproteinlerdir. Etkilerini genelde uzak hedef organlarda değil, parakrin ve otokrin olarak lokal olarak gösterirler. Hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtları, hematopoez, yara

iyileşmesi gibi birçok biyolojik olayları düzenlerler (83). Bu anlamda 100'ün üzerinde sitokin ayırt edilmiştir. Sitokinler farklı hücrelerden üretilip, farklı hücelere etki edebildiği için interlökin adıyla da anılabilmektedir.

İnterlökin-5

B hücre gelişim faktörü-II olarak da adlandırılmakta ve mast hücreleri, B lenfositler ile yardımcı T2 (T Helper-TH) lenfositler tarafından üretilmektedir (84,85). İL-5'in immünoglobülinlerin neden olduğu eozinofil degranülasyonu üzerine güçlü bir etkisi vardır (86). T lenfositlere etki ederek İL-2 reseptörlerini etkin hale getirir (84). İL-5, periferik kan B lenfositlerinde İgA ve İgM üretimini uyarırken, bazofillerin çoğalmasına, histamin salınımına ve lökotrien C4 üretimine neden olur (87). İL-5, İL-2 ve İL-4 ile sinerjik etki göstererek B lenfositlerin farklılaşma ve çoğalmaları üzerine uyarıcı etki yapar. TH lenfositlerde İL-4 ve İL-5 oluşumu; bir taraftan İgA ve İgE üretimine neden olurken, diğer taraftan mast hücreleri ve eozinofillerin büyüme ve gelişmelerini sağlayarak paraziter hastalıklara karşı vücudun savunmasını güçlendirmektedir (88). Plazma İL-5 seviyesinin okside düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein-LDL) bağlayan antikor seviyesiyle ilişkili olduğu ve subklinik azalmış aterosklerozla ilişkili bulunmuştur (89).

İnterlökin-6

B lenfosit uyarıcı faktör-II olarak da adlandırılmış olan İL-6, fibroblastlarda, damar endotel hücrelerinde, adipositlerde, tek çekirdekli makrofajlarda, T ve B lenfositlerde, glial hücreler ile astrositlerde üretilmektedir (88,90). İL-6, T ve B lenfosit gelişimi ve farklılaşması ile antikor üretimini artırır, sitotoksik lenfositler için farklılaşma faktörü olarak görev yapar, doğal öldürücü (Natural killer-NK) hücre etkinliğini artırır (88,91,92). İL-6, akut yangısal yanıtta CRP, alfa-1 antikimotripsin, alfa-asit glikoprotein, fibrinojen, haptoglobin, C1 esteraz inhibitör ve kompleman 3 gibi çeşitli akut faz proteinlerinin üretimini artırırken, prealbümin, albümin, transferrin ve retinol bağlayıcı protein üretimini ise azaltır. İL-6, prostaglandin (PG) E2'ye bağımlı bir mekanizma yoluyla ateşe neden olur ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkinleştirir (93-95). İL-6'nın kortikosteroidlerin salınmasına neden olduğu, B lenfositlerden İg üretimini artırdığı, GM-CSF ile sinerjik etki yaparak hematopoetik progenitor hücrelerin granüositlere dönüşümünde önemli bir rol üstlendiği, beyin serotonin ve triptofan metabolizmasını artırdığı, bunun yanında İL-2 üretimi ve İL-2 reseptörlerinin etkinliğini artırdığı kaydedilmektedir (92). Osteoklastların sayısı ve fonksiyonunu artırarak kemik

erimesine neden olur (95,96). İL-6'nın tek başına periferik kan trombosit sayısını artırdığı da bildirilmektedir (94). İL-6 ateroskleroz gelişiminde anti-inflamatuvar bir sitokindir (97).

İnterlökin-8

İnterlökin-8 antijenle etkinleştirilmiş T hücrelerde, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, keratinositlerde, nötrofillerde, epitelyum hücrelerinde ve tek çekirdekli fagositlerde üretildiği belirlenmiştir (98,99). İL-8'in nötrofil ve eozinofillerin güçlü bir aktivatörü olduğu, İL-4 üretimini artırarak B lenfositlerde İgE üretimini azalttığı kaydedilmektedir (99). İL-8 ve bu aileye ait sitokinler yangıda ikincil etkili düzenleyiciler olarak görev yaparlar. Ateroskleroz gelişiminde proinflamatuvardır (97).

İnterferon-gamma

İnterferonlar, virus, bakteri, parazit ve tümör hücreleri gibi yabancı ajanlara karşı immün sisteminin ürettiği glikoprotein yapısında doğal proteinlerdir. Aktive T lenfositleri ve NK'nın bir ürünüdür, fibroblastlarda viral replikasyonu inhibe eder. İL-2 gibi başlıca hücre aracılı immünitede TH1 cevabından sorumludur. İFN- γ TH1 hücrelerince salgılanıp TH2 hücrelerine inhibitör etki gösterir. Proinflamatuvar bir etkiye sahiptir; sitokin ve adezyon moleküllerini açığa çıkarmak için havayolu epitelyum hücrelerini aktive eder (100). İFN- γ güçlü ve göreceli olarak spesifik İL-4 ve İgG4 inhibitörüdür, İL-1'i artırır. Monositlerden İL-10 üretimini azaltır. İFN- γ , hücresele immün yanıtta alerjik inflamasyon ve İgE sentezi inhibe olurken anahtar rol oynar. Monosit/makrofajlar, dendritik hücreler, epitelyal, endotelyal hücreler üzerinde bulunan class II moleküllerinin upregülasyonunu sağlar. Böylece onların antijen sunabilme özelliklerine katkıda bulunmuş olur. Ateroskleroz gelişiminde proinflamatuvardır (97).

İnterlökin-32

Aktive T lenfositleri ve NK hücreleri tarafından sentezlenen yeni bulunan sitokinlerdendir. Timus, kolon, ince barsakta orta düzeyde bulunurken dalak ve periferik lökositlerde yüksek düzeyde bulunur. TNF- α , İL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler. Aktivasyona bağlı hücre ölümü yani apoptoz diğer önemli görevidir. Otoimmün hastalıklarda özellikle RA'da rol oynadığı bulunmuştur (101).

İnterlökin-33

İL-1 ailesinden yeni sitokinlerdendir. Endotel ve epitel gibi stromal hücrelerden expresse edilir. Hedef hücreleri bazofil, mast hücreleri, eozinofil, NK, TH2 hücreler ve dentritik hücrelerdir. İnvitro TH2 polarize hücrelerden kuvvetli İL-5 ve İL-13 salgılatır. Mast hücrelerinde İL-1b, İL-6, İL-13 ve TNF- α sentezi, bazofil ve eozinofillerde ise integrin ekspresyonunda artış sağlar. Ateroskleroz, obezite, tip 2 DM ve kardiyak yeniden yapılanma gibi kardiyovasküler hastalıklarda çeşitli koruyucu etkilerini gösterilmiştir (102-104). İL-33 ve reseptörü; ST2 RA'lı hastaların sinovial sıvılarında artmış olduğu bulunmuştur (103).

Pentraxin 3

Pentraxin 3 patojen direncinde rol alan, inflamatuvar reaksiyonları regüle eden, apoptotik hücreleri temizleyen, klasik kısa pentraksinler (CRP gibi) ile aynı C-terminal pentraksin ucunu paylaşan ancak N-Terminal ucu farklı olan bir belirteçdir (105). PTX3 değerleri normalde plazmada oldukça düşük değerlerdedir. Ancak inflamatuvar hastalık, degeneratif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda çok hızlı yükselir (105,106). CRP ile karşılaştırıldığında, PTX3 tüm vücut hücre tiplerinde ancak daha çok; vasküler endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofillerde üretilir. PTX3 ise hızlıca hasarlanmış dokudan salınır ve vaskularizasyonun inflamatuvar durumunu yansıtır (105,106). PTX3 düzeylerinin akut myokard enfarktüsünde anlamlı derece yükseldiği gösterilmiştir (106). PTX3'ün vasküler inflamasyonda önemli bir belirteç olması, akut kardiyovasküler hastalıkta CRP'den daha iyi bir belirteç olabileceği ve kardiyovasküler sonuçları tahmin edeceği düşünülmektedir (107). Yeni yapılan çoklu merkezli çalışmada PTX3 seviyelerinin aterosklerozla ilişkili olduğu ancak öncü aterosklerotik lezyonu anlayan karotis intima media kalınlığı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (108).

Adiponektin

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteindir (109,110). Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (110,111). Adiponektin makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır (112,113). Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur (112,113).

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan, uzun yıllar içinde yavaşça ilerleyen, büyük ve orta boy arterlerin duvarlarında asimetrik ve fokal olarak ortaya çıkan, temel olarak intima tabakasında oluşan, damar lümeninde daralmaya yol açan kalınlaşmadır. Endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleri ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar. Aterosklerotik plaklar damar lümeninde pıhtı oluşumunu başlattığında ve kan akımını bozduğunda yaşamı tehdit eden akut koroner sendrom ve inmeye yol açar (11).

Aterosklerotik Risk Faktörleri ve İnflamasyonla İlişkisi

Yirminci yüzyılda Framingham kalp çalışmaları aterosklerotik risk faktörlerinin belirlenmesinde önemli katkıları olmuştur (11). Ateroskleroz risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinden oluşur (Tablo 4).

Klinik olarak aşikar koroner arter hastalığı olanların %80'i, fatal koroner olay yaşayanların %95'inden fazlası en az bir kardiyak risk faktörüne sahiptir. Tüm olayların %20'si herhangi bir major risk faktörü yokken ortaya çıkmaktadır. Bu durum klasik risk faktörlerinin dışında yeni risk faktörlerinin araştırılması yönünde etkili olmuştur. CRP, Lipoprotein-a, homosistein ve fibrinojen yeni risk faktörleri olarak değerlendirilmekte ve araştırmalar sürmektedir (11).

Tablo 4. Ateroskleroz risk faktörleri

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
Yaş Cinsiyet Aile öyküsü Etnik grup	Sigara kullanımı Hipertansiyon Hiperkolesterolemi Diabetes mellitus Obezite Sedanter yaşam tarzı	Homosistein Lipoprotein (a) Fibrinojen Alkol İnfeksiyon Diğer hastalıklar

Aterosklerozun oluşmasında inflamasyon önemli rol oynar (114). Hipertansiyon (HT) patogenezinde önemli katkısı olan anjiyotensin II vazokonstriktör etkisinin yanı sıra intimal inflamasyonu da uyarıcı etkisi vardır. Endotel ve damar düz kas hücrelerinden aktif oksijen metabolitlerinin üretimine yol açarak oksidatif stresin artmasına, damar düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonuna ve endotel hücrelerinin yüzey adhezyon moleküllerinin

sentezinin artışına yol açarak ateroskleroz gelişiminde önemli mekanizmaları tetikler (115-117).

Düşük dansiteli lipoprotein moleküllerinin yanı sıra çok düşük dansiteli lipoprotein ve intermediate dansiteli lipoprotein moleküllerinin de intimada birikmesi makrofaj ve damar endotel hücrelerinden sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerinin salınmasını uyarır. Yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) molekül düzeyinin serumda düşük olması endotelden karaciğere olan ters kolesterol transportu mekanizmasının işlerliğini azaltır. Ayrıca HDL molekülü ile taşınan ve okside lipid moleküllerin nötralizasyonunda görevli antioksidan enzim miktarında azalmasına yol açar (114,118,119).

Diyabet sırasında ortaya çıkan ileri glikolizasyon son ürünleri vasküler endotel hücrelerine bağlanarak inflamatuvar sitokinlerin salınmasını uyarır. Ayrıca diyabet seyrinde görülen hiperglisemi oksijen radikallerinin oluşumunu ve oksidatif stresi arttırarak ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır (120).

Obesite sırasında oluşan insülin direnci ve diabetin yanı sıra aterojenik dislipidemi ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Dislipidemi ve diyabetten bağımsız olarak yağ dokusundan salınan TNF- α ve İL-6 inflamasyon ve ateroskleroz gelişimini uyarmaktadır (121).

Ateroskleroz ve romatizmal hastalıklarla ilişkisi

Yapılan çalışmalar aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun temel rol oynadığını ve bu inflamasyonun otoimmün hastalıklardaki inflamasyonla eşdeğer düzeyde olduğunu göstermiştir. İmmün sistemin bazı yolları ise antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Antiinflamatuvar mekanizmaların baskın gelmesi halinde ise antiaterosklerotik etki elde etmek mümkündür. Ateroskleroz gelişiminde TNF- α , İL-1, İL-8, İL-12, İL-15, İFN- γ , M-CSF, İL-18 proinflamatuvar sitokinlerken, İL-4, İL-6, İL-10, İL-13, TGF- β antiinflamatuvar sitokinlerdir (8,97).

RA ile ateroskleroz patogenezinde benzer hücre ve sitokinler rol oynamaktadır. RA seyrinde artmış inflamasyon damar duvarında harabiyete yol açmakta ve kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (122).

Karotis intima media kalınlığı ve ateroskleroz ilişkisi

Arter duvarı, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan meydana gelir. Aterosklerotik lezyonun ortaya çıktığı bölge olan intima, tek sıra

endotelden, media tabakası düz kas hücreleri, elastik ve kollajen liflerinden, adventisya tabakası yoğun kollajen ve elastik liflerden oluşmaktadır. İMK endotel hücreleri, konnektif doku, düz kas hücreleri ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (123). Damar duvar kalınlığının artışı özellikle intima ve medya kalınlığı, plak gelişimi öncesinde ortaya çıkar ve ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahiptir (9,10).

İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Karotis İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar ancak intima media kalınlığının en geniş olduğu an yapılır (124). Sağlıklı bireylerde normal intima media kalınlığı 0,25-1,0 mm olarak kabul edilir ve yaşla ilişkili olup yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (125). İMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler hastalık ve inme gelişme riskini artırmaktadır (126,127).

İntima media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (128). Tek merkezli prospektif bir çalışma olan ve 55 yaş üzeri 8000 kişinin katıldığı Rotterdam çalışmasında hastalar 2,7 yıl takip edilmiş, çalışmanın sonunda, başlangıç İMK'nın artmış miyokard enfarktüsü (MI) riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (129). İMK ile asemptomatik hastalarda kardiyovasküler hastalık ilişkisi Kardiovaskular Sağlık çalışması Collaborative araştırma grubu tarafından 4,476 hastanın katıldığı, 6 yıl takipli çalışma ile de ortaya konulmuştur (130). Bu çalışmada hastaların bazal İMK'ları ölçülmüş, sonrasında yapılan ölçümler bazal İMK ile karşılaştırılmış ve İMK'daki değişime göre hastalar 5 gruba ayrılmış. 1. grup en düşük (<%5), 5. grup en yüksek (>%25) İMK artışı olan hastaları içermektedir. Gruplar arasında miyokard infarktüsü (MI) gelişme riskleri karşılaştırıldığında birinci gruba göre risk ikinci grupta 1,54, üçüncü grupta 1,84, dördüncü grupta 2,01 ve beşinci grupta 3,15 kat artmış olarak bulunmuştur (130). Bu çalışmaların ortak sonucu; invaziv olmayan bir yöntem olan B-mode ultrasonun koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif değere sahip olduğudur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda, Nisan 2011 ve Haziran 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, Healey kriterlerine (47) göre tanısı polimiyaljiya romatika konmuş 33 hasta alındı. Kontrol grubunu ACR ölçütlerine (64,80) göre RA tanısı konmuş 33 hasta ve romatolojik hastalığı olmayan 28 birey kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 23.03.2011 tarihinde etik kurul onay belgesi alındı (Ek 1). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: TÜBAP-2011/74).

Çalışmaya alınan PMR'li hastalar ve kontrol grubundan çalışmaya katıldıklarına dair yazılı onay alınmıştır (Ek 2). Değerlendirmeye alınan PMR'li ve RA'lı hastaların yaş, cins, hastalık başlangıç zamanı, şikayetleri, ek hastalıkları, ilaç kullanımları ile ilgili bilgiler ve primer hastalık dışındaki bilgiler hastalardan direk sözel bilgiyle ve dosyalarından hasta takip formuna kayıt edildi (Ek 3-4). Kontrol grubunun yaş cins, hastalık bilgileri kan alımı sırasında kayıt edildi (Ek 5).

Çalışmaya katılan PMR, RA ve kontrol grubunun aterosklerotik risk faktörleri; sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, ailede aterosklerotik hastalık öyküleri,

serebrovasküler olay ve miyokard infarktüsü öyküsü sorgulanarak takip formuna kayıt edildi. PMR, RA ve kontrol grubunun bel çevresi, kalça çevresi, boy ve kilo ölçümleri ile BMI hesaplanarak sonuçlar takip formuna kayıt edildi. Çalışmaya katılan olguların BMI değerleri olgunun kilogram cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle elde edildi (kg/m^2).

Kan Analizi

Çalışmaya katılan tüm olgulardan antekubital brakial venden 10 ml periferik kan örneği alındı. 4000 devirde 10 dakika kadar santrifüj edilerek elde edilen plazmalar -80°C 'de saklandı. Çalışılacak sitokinler için enzim bağlantılı immunosorbent ölçüm (Enzyme-Linked Immunosorbent assay-ELİSA) yöntemi kullanıldı. Çalışmaya alınan PMR ve RA grubunun açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid değerleri romatoloji poliklinik dosyalarından bulunarak hasta takip formuna kayıt edildi. Hasta dosyasında bulunmayan laboratuvar değerleri için hastane otomasyon sistemi kullanıldı.

İnterlökin-5 ELİSA Yöntemi

1. İhtiyaç duyulan mikroplak sayısı belirlendi.
2. Mikroplak stripleri iki sefer yıkama solüsyonu ile yıkandı.
3. Tüm standart çukur için 100 μl örnek diluent eklendi. İlk çukurdan alınan 100 μl diluent her bir kuyudan diğer kuyuya transfer edildi. İşlem 8 kez tekrarlandı. En sonda alınan 100 μl örnek dışarı atılarak standart dilüsyon hazırlanmış oldu.
4. Biotin konjugatı hazırlandı ve her çukura 50 μl eklendi.
5. Microwell stripleri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi ($18-25^\circ\text{C}$).
6. Plağın tamamı 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
7. Streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) solüsyonu hazırlandı. Her çukura 100 μl eklendi. Oda sıcaklığında ($18-25^\circ\text{C}$) bir saat bekletildi.
8. Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile 3 sefer yıkandı.
9. Her bir kuyuya 100 μl tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklenip 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
10. Her bir çukura durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
11. Rayto Microplate ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

İnterlökin-6 ELİSA yöntemi

1. İhtiyaç duyulan mikroplak sayısı belirlendi.
2. Mikroplak stripleri iki sefer yıkama solusyonu ile yıkandı.
3. Tüm standart çukur için 100 µl örnek diluent eklendi. İlk çukurdan alınan 100 µl diluent her bir kuyudan diğer kuyuya transfer edildi. İşlem 8 kez tekrarlandı. En sonda alınan 100 µl örnek dışarı atılarak standart dilusyon hazırlanmış oldu.
4. Biotin konjugatı hazırlandı ve her çukura 50 µl eklendi.
5. Microwell stripleri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi (18-25° C).
6. Plağın tamamı 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
7. Streptavidin-HRP solüsyonu hazırlandı her çukura 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında (18-25°C) bir saat bekletildi.
8. Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile 4 sefer yıkandı.
9. Her bir çukura 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi (18-25° C).
10. Her bir çukura durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
11. Rayto Microplate ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

İnterlökin-8 ELİSA yöntemi

1. İhtiyaç duyulan mikroplak sayısı belirlendi.
2. Mikroplak stripleri iki sefer yıkama solusyonu ile yıkandı.
3. Tüm standart çukur için 100 µl örnek diluent eklendi. İlk çukurdan alınan 100 µl diluent her bir kuyudan diğer kuyuya transfer edildi. İşlem 8 kez tekrarlandı. En sonda alınan 100 µl örnek dışarı atılarak standart dilusyon hazırlanmış oldu.
4. Biotin konjugatı hazırlandı ve her çukura 50 µl eklendi.
5. Microwell stripleri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi.(18-25° C).
6. Plağın tamamı 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
7. Streptavidin-HRP solüsyonu hazırlandı her çukura 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında (18-25°C) bir saat bekletildi.
8. Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile 3 sefer yıkandı.
9. Her bir kuyuya 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
10. Her bir çukura durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.

11. Rayto Microplate ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

İnterlökin-32 ELİSA yöntemi

1. İhtiyaç duyulan mikropalak sayısı belirlendi.
2. Mikropalak stripleri iki sefer yıkama solusyonu ile yıkandı.
3. Tüm standart çukur için 100 µl örnek diluent eklendi. İlk çukurdan alınan 100 µl diluent her bir kuyudan diğer kuyuya transfer edildi. İşlem 8 kez tekrarlandı. En sonda alınan 100 µl örnek dışarı atılarak standart dilusyon hazırlanmış oldu.
4. Boş çukurlara iki kopya halinde 100 µl örnek diluent eklendi
5. 50 ml örnek diluent örek çukurlarına eklendi.
6. Her örneğin 50 µl sini 2 kopya halinde örnek çukurlarına eklendi.
7. Microwell stripleri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi.(18-25° C).
8. Plağın tamamı 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
9. Her bir çukura 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
10. Her bir çukura 100 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
11. Rayto Microplate ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

İnterlökin-33 ELİSA yöntemi

1. İhtiyaç duyulan mikropalak sayısı belirlendi ve her biri 2 sefer temizleme solüsyonu ile yıkandı.
2. 50 µl örnek diluent her bir çukura eklendi.
3. Hazırlanan standart dilusyondan 50 µl her bir çukura eklendi.
- 4.Boş kuyulara 50 µl kalibratör diluent eklendi.
5. Örnek diluentten 50 µl daha eklendi.
6. Mikropalaklar kapatıldı ve oda sıcaklığında 2 saat bekletildi.
7. Biotin konjugatı hazırlandı ve her kuyuya 100 µl eklendi.
8. Microwell stripleri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında bekletildi (18-25 °C) .
9. Streptavidin-HRP solüsyonu hazırlandı her bir mikroçukur 6 sefer yıkama solüsyonu ile yıkandıktan sonra solusyondan her kuyuya 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında bir saat bekletildi.
10. Plağın tamamı yıkama suyu ile 6 sefer yıkandı.

11. Her bir kuyuya 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
12. Her bir 100 µl durdurucu solüsyon eklendi.
13. Rayto Microplate ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

İnterferon-gamma ELİSA yöntemi

1. İhtiyaç duyulan mikropalak sayısı belirlendi ve her biri 2 sefer temizleme solüsyonu ile yıkandı.
2. Tüm standart çukurlar için 100 µl örnek diluent eklendi.. İlk kuyudan alınan 100 µl diluent her bir kuyudan diğerine transfer edildi ve en son kuyudan alınan 100 µl örnek dışarı atılarak standart dilüsyon hazırlanmış oldu.
3. Biotin konjugatı hazırlandı ve her çukura 50 µl eklendi.
4. Microwell stripleri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi.(18-25 C).
5. Streptavidin-HRP solüsyonu hazırlandı her bir mikroçukur 3 sefer yıkama solüsyonu ile yıkandıktan sonra solüsyondan her kuyuya 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında bir saat bekletildi.
6. Mikropalakların her biri yıkama solüsyonu ile 3 sefer yıkandı.
7. Her bir kuyuya 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
8. Her bir çukura 100 µl durdurucu solüsyon eklendi.
9. Rayto Microplate ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

Human pentraxin-3 Elisa yöntemi

1. Test için gerekli mikropalak sayısı belirlendi.
2. Uygun çukura standart örneklerden iki kez 100 µl aktarıldı.
3. Örneklerin üzerindeki hava kabarcıkları yok edildi.
4. 37 °C de 1 saat plaklar bekletildi.
5. Mikropalaklar 4 sefer yıkama solüsyonu ile plak yıkayıcı kullanılarak yıkandı.
6. İkinci adımda uygulanan aynı pipetleme sırası kullanılarak her çukura seyreltilmiş tracer 100 µl eklendi.
7. Plakların üzeri kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında bekletildi.
8. Mikropalaklar yıkama solüsyonu ile 4 sefer yıkandı.

9. Hazırlanan streptavidin-peroksidaz solüsyonundan her bir çukura 100 µl eklendi ve bir saat oda sıcaklığında bekletildi.

10. Mikroplaklar 4 sefer yıkama solüsyonu ile yıkandı.

11. Aynı pipetleme sırası kullanılarak her bir çukura 100 µl TMB substratı eklendi.

12. Plaklar ışıktan korunmak için aliminyum folyo ile kaplandı ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

13. 100 µl durdurma solüsyonu eklendi.

14. Cihazın üreticisi tarafından sağlanan talimatlara uygun şekilde durdurma solüsyonu eklendikten 30 dakika sonra, 450 nm dalga boyunda Rayto Microplate Elisa okuyucusu kullanılarak okundu.

Adiponektin ELİSA Yöntemi

1. Deney tamponu ile örnekler 1/500 oranda seyreltildi.

2. İhtiyaç duyulacak mikroplak sayısı belirlendi.

3. Tüm standart çukurlar için 100 µl örnek diluent eklendi. İlk çukurdan alınan 100 µl diluent her bir çukurdan diğer çukura transfer edildi ve en sondaki alınan 100 µl örnek dışarı atılarak standart dilüsyon hazırlanmış oldu.

4. Biotin konjugatı hazırlandı ve her çukura 50 µl eklendi.

5. Microwell stripleri kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında bekletildi (18-25°C).

6. Streptavidin-HRP solüsyonu hazırlandı her bir mikroplak boşaltıldı ve 6 sefer yıkama solüsyonu ile yıkandı. Ardından her çukura 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat bekletildi.

7. Her bir çukura 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenip 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

8. Her bir çukura 100 µl durdurucu solüsyon eklendi.

9. Rayto Microplate Elisa okuyucusu ile 450 nm dalga boyundaki renk yoğunluğu ölçüldü.

Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Hastaların ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlıkları, olguların hastalık durumundan ve laboratuvar parametrelerinden habersiz tek bir kişi tarafından değerlendirilmiştir. Tüm hastaların karotis intima ve medya kalınlıkları; Esaote, MyLab70 Xvision ile 7,5 MHz transduser kullanılarak elde edilen yüksek çözünürlüklü USG görüntülerinden ölçülmüştür. İMK ölçümü için birey sırtüstü yatırılıp boyun ekstansiyonda ve

çene incelenen tarafın karşısına çevirilerek USG yapıldı. Tarama sırasında karotis arterler longitudinal düzlemlerde incelendi. İMK, karotis bulbus dilatasyonunun sagittal olarak 1 cm altındaki proksimal segmentinde ölçülmüştür. Ortalama İMK değerlendirilirken plak kalınlığı hesaplamaya katılmamıştır. Sağ ve sol karotis İMK ölçülerek ortalaması kayıt edilmiştir. Damar duvarında damar lümenine komşu ilk ekojenik alan intima olup, sonraki zayıf ekojenik alan ise mediadır. Hastalarda plak varlığı; kalsifiye olsun ya da olmasın, tüm karotis segmenti değerlendirilirken, damar lümeni içerisine doğru, lokal olarak artmış, düzensiz İMK olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki S0064 Minitab Release 13 (Lisans No: wcp1331.00197) programları kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, gruplara ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi, uygun durumda "Fisher's exact test" kullanıldı. Gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise veriler normal dağılıma uyduğu için "eşlenmemiş t testi" kullanıldı.

İkiden fazla gruba ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Anlamli bulunan verilere ilişkin karşılaştırmada post-hoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ikiden fazla gruba ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamli fark bulunanlarda ikili gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Plak varlığına ve karotis intima media kalınlığına etki eden bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon ve multivariate regresyon analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, Nisan 2011 ve Haziran 2012 tarihleri arasında PMR tanısı ile izlenen, 29 kadın, 4 erkek toplam 33 hasta, ve RA tanısı ile izlenen, 29 kadın, 4 erkek toplam 33 hasta alındı. Sağlıklı kontrol grubunu ise 24 kadın, 4 erkek toplam 28 hasta oluşturuyordu. Çalışmada temporal arterit tanılı hasta yoktu.

Polimiyaljiya romatika hastalarının yaş ortalaması ($66,3\pm 9,6$), RA'lı hastaların yaş ortalamasından ($62,5\pm 5,5$) yüksek olmakla birlikte farklılık anlamlı değildi ($p=0,08$). Kontrol grubunun yaş ortalaması ise ($62,5\pm 5,1$), PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p değerleri sırasıyla: 0,103 ve 1,0). Çalışmaya alınan PMR, RA ve kontrol grubu olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları

	Polimiyaljiya Romatika	Romatoid Artrit	Kontrol grubu
N (K/E)	33 (29/4)	33 (29/4)	28 (24/4)
Yaş	$66,3\pm 9,6$	$62,5\pm 5,5$	$62,5\pm 5,1$

N:olgu sayısı, K:Kadın, E:Erkek
Değerler ortalama \pm SD olarak verildi.

Polimiyaljiya romatikalı hastaların geliş şikayetleri; 32 olguda (%97) omuzda ve üst kolda ağrı, 30 olguda (%90,9) kalça ve uylukta ağrı, 33 olguda (%100) sabah tutukluğu, 33 olguda (%100) halsizlik, 9 olguda (%27,2) ateş, 9 olguda (%27,2) kilo kaybıydı. PMR olgularının geliş şikayetleri tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6. Polimiyaljiya romatika hastalarının geliş şikayetleri

Hastanın şikayeti	Polimiyaljiya romatika
Omuz ve üst kolda ağrı n (%)	32 (97)
Kalça ve uylukta ağrı n (%)	30 (90,9)
Sabah tutukluğu n (%)	33 (100)
Halsizlik n (%)	33 (100)
Ateş n (%)	9 (27,2)
Kilo kaybı n (%)	9 (27,2)

n:olgu sayısı

Polimiyaljiya romatika hastalarının ortalama hastalık süresi $35,2 \pm 32$ ay idi. Romatoid artritli hastalarda ortalama hastalık süresi $152 \pm 98,7$ ay ile yüksek ve fark anlamlı saptandı ($p < 0,001$).

Polimiyaljiya romatikalılardan 31 (%94) hasta steroid kullanıyordu. RA hastalarının 32’si (%97) steroid kullanıyor ve PMR’li hastalarından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,989$). PMR hastalarının kullandıkları kümülatif steroid dozu ortalama $5,76 \pm 6,82$ gram iken, RA hastalarında $27,47 \pm 29,48$ gram ile yüksek ve fark anlamlı saptandı ($p < 0,001$).

Romatoid artritli olguların 22’si (%66) metotrexat, 5 olgu (%15) leflunomid, 13 olgu (%39) sülfasalazin, 1 olgu (%3) azotioprin, 17 olgu (%52) antimalaryal ilaç, 28 olgu (%85) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, 3 olgu (%9) TNF- α blokeri, 1 olgu (%3) Rituximab kullanıyordu. PMR ve RA hastalarının hastalık süreleri ve tedavileri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Polimiyaljiya romatika ve romatoid artrit hastalarının hastalık süreleri ve tedavi yöntemleri

	Polimiyaljiya romatika	Romatoid artrit	p
Hastalık süresi (ay)	35,2±32	152±98,7	<0,001*
Steroid kullanımı n (%)	31 (94)	32 (97)	0,98
Kümülatif steroid doz(gram)	5,76±6,82	27,47±29,48	<0,001**
Metotrexat n (%)	-	22 (66)	-
Sülfasalazin n (%)	-	13 (39)	-
Antimalaryal ilaç n (%)	-	17 (52)	-
NSAİİ n (%)	-	28 (85)	-
Leflunomid n (%)	-	5 (15)	-
TNF-α bloker n (%)	-	3 (9)	-
Azotiopirin n (%)	-	1 (3)	-
Rituximab n (%)	-	1 (3)	-

NSAİİ:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, **TNF- α** :Tümör nekroz faktörü-alfa, **n**:olgu sayısı.

Değerler ortalama±SD olarak verildi.

*ki-kare testi

**eşleşmemiş t testi

Polimiyaljiya Romatika, Romatoid Artrit ve Kontrol Grubunun Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Diabetes mellitus, PMR’li 9 olguda (%27,3) mevcut olup RA’lı 6 olgudan(%18,2) yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi (p=0,258). Kontrol grubunda diyabetli 3 olgu (%10,7) olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p>0,05).

Hipertansiyon, PMR’li 23 olguda (%69,7) mevcut olup RA’lı 16 olgudan (%48,5) yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi (p=0,79). Kontrol grubunda hipertansiyonlu 12 olgu (%42,9) olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p>0,05).

Ailede aterosklerotik hastalık öyküsü, PMR'li 1 olguda (%3) mevcut olup RA'lı 3 olgudan (%9,1) düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildi (p=0,473). Kontrol grubunda ailede aterosklerotik hastalık öyküsü 3 olguda (%10,7) olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p>0,05).

Geçirilmiş SVH veya MI öyküsü PMR'li 2 olguda (%6,1) mevcut olup RA'lı 1 olgudan (%3) yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi (0,812). Kontrol grubunda geçirilmiş SVH veya MI öyküsü 1 olguda (%3,6) olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p>0,05).

Sigara kullanımı, PMR'li 3 olguda (%3) mevcut olup RA'lı 1 olgudan (%3) yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi (p=0,29). Kontrol grubunda sigara kullanımı 4 olguda (%14,3) olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p>0,05).

Vücut kitle indeksi PMR'li olgularda ortalama 32,5±6,2 kg/m² ve RA'lı olgulardan 30,2±4,8 kg/m² yüksek olup fark anlamlı değildi (p=0,22). Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ortalama 31,4±6,2 kg/m² olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (p değerleri sırasıyla; 0,74 ve 0,64). Çalışmaya alınan olguların ateroskleroz risk faktörleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun aterosklerotik risk faktörleri

Risk faktörleri	Polimiyaljiya romatika	Romatoid artrit	Kontrol grubu
Diabetes mellitus n (%)	9 (27,3)	6 (18,2)	3 (10,7)
Hipertansiyon n (%)	23 (69,7)	16 (48,5)	12 (42,9)
Aile öyküsü n (%)	1 (3)	3 (9,1)	3 (10,7)
Geçirilmiş MI/SVH n(%)	3 (9,1)	1 (3)	4 (14,3)
VKİ (kg/m²)	32,5±6,2	30,2±4,8	31,4±6,2

n: olgu sayısı, **MI:** miyokard infarktüsü, **SVH:** serebrovasküler hastalık, **VKİ:** vücut kitle indeksi, **kg:** kilogram, **m:** metre.

Değerler ortalama±SD olarak verildi.

ANOVA testi

Kİ-kare testi

Total kolesterol düzeyi PMR'li olgularda ortalama 194,1±30,2 mg/dl ve RA'lı olgulardan 205,8±46 mg/dl düşük olup fark anlamlı değildi (p=0,23). LDL kolesterol düzeyi PMR'li olgularda ortalama 133,9±29,9 mg/dl ve RA'lı olgulardan 141±38,8 mg/dl düşük olup fark anlamlı değildi (p=0,41). HDL kolesterol düzeyi PMR'li olgularda ortalama 55,2±11 mg/dl ve RA'lı olgulardan 57,7±20,6 mg/dl düşük olup fark anlamlı değildi (p=0,55). Trigliserid düzeyi PMR'li olgularda ortalama 121,2±50,1 mg/dl ve RA'lı olgulardan 127,2±67,8 mg/dl düşük olup fark anlamlı değildi (p=0,68).

Açlık kan şekeri ortalama düzeyi PMR'li olgularda 102,4±20,8 mg/dl ve RA'lı olgulardan 103,5±35,4 mg/dl ile düşük olup fark anlamlı değildi (p=0,88). Çalışmaya alınan PMR ve RA olgularının lipid düzeyleri ve AKŞ düzeyleri tablo 9'da verilmiştir.

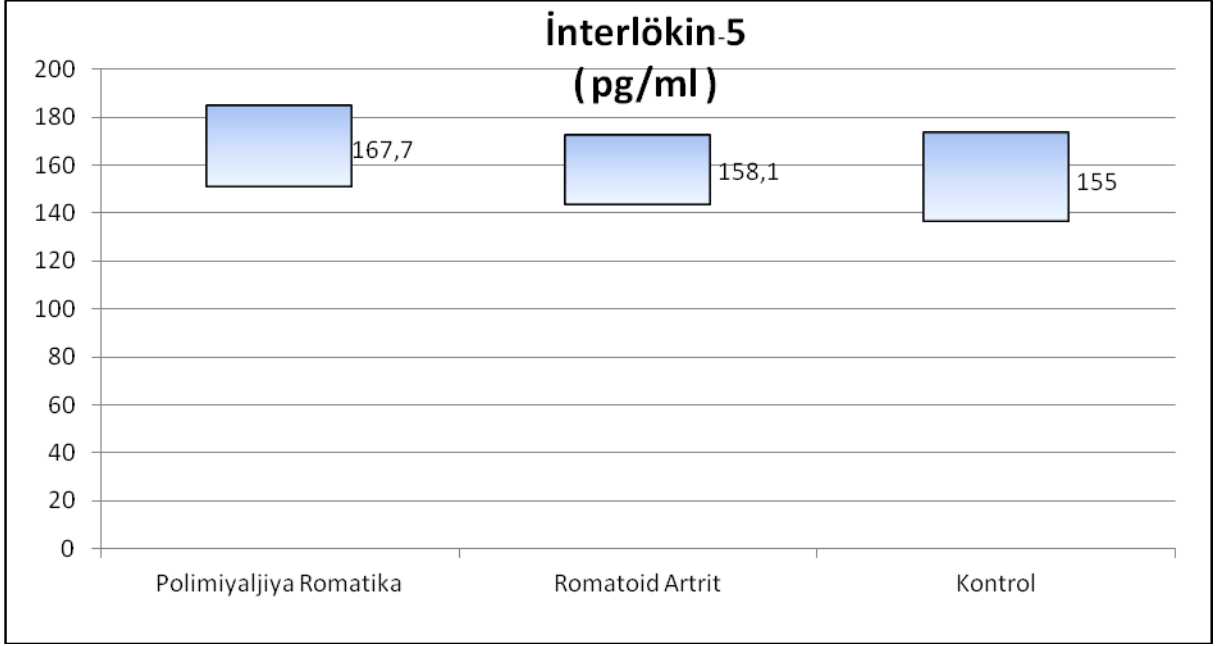
Tablo 9. Polimiyaljiya romatika ve Romatoid artritli olgularda lipid ve açlık kan şekeri düzeyleri

	Polimiyaljiya romatika	Romatoid artrit	P
Total kolesterol (mg/dl)	194,1±30,2	205,8±46	0,23
LDL-kolesterol (mg/dl)	133,9±29,9	141±38,8	0,41
HDL-kolesterol (mg/dl)	55,2±11	57,7±20,6	0,55
Trigliserid (mg/dl)	121,2±50,1	127,2±67,8	0,68
Açlık kan şekeri (mg/dl)	102,4±20,8	103,5±35,4	0,88

mg: miligram, **dl:** desilitre, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
Değerler ortalama±SD olarak verildi.
Eşlenmemiş t testi

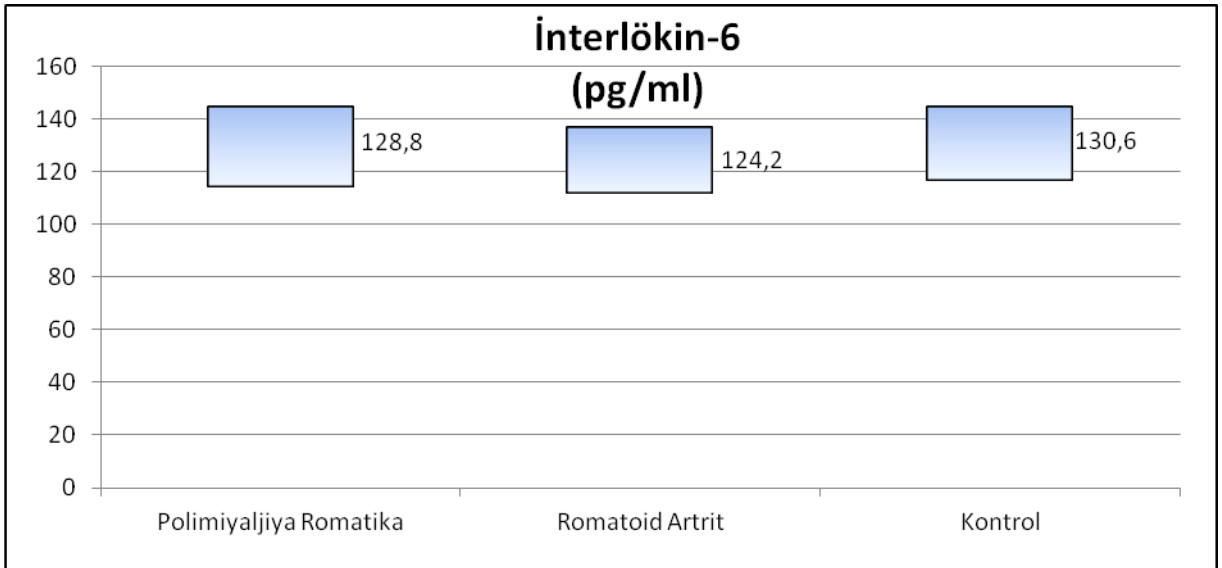
İL-5, İL-6, İL-8, İL32, İL-33, İFN-γ, adiponektin, pentraxin-3 seviyeleri

İnterlökin-5 düzeyi PMR'li olgularda 167,7±16,6 pg/ml ve RA'lı olgulardan 158,1±14,3 pg/ml yüksek olup fark anlamlı olarak saptandı (p=0,05). Kontrol grubunda İL-5 düzeyi 155±18,3 pg/ml olup PMR olgularından düşük ve anlamlı olarak saptandı (p=0,009). İL-5 seviyeli için RA ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,738). PMR, RA ve kontrol grubunun İL-5 düzeyleri şekil 1'de verilmiştir.



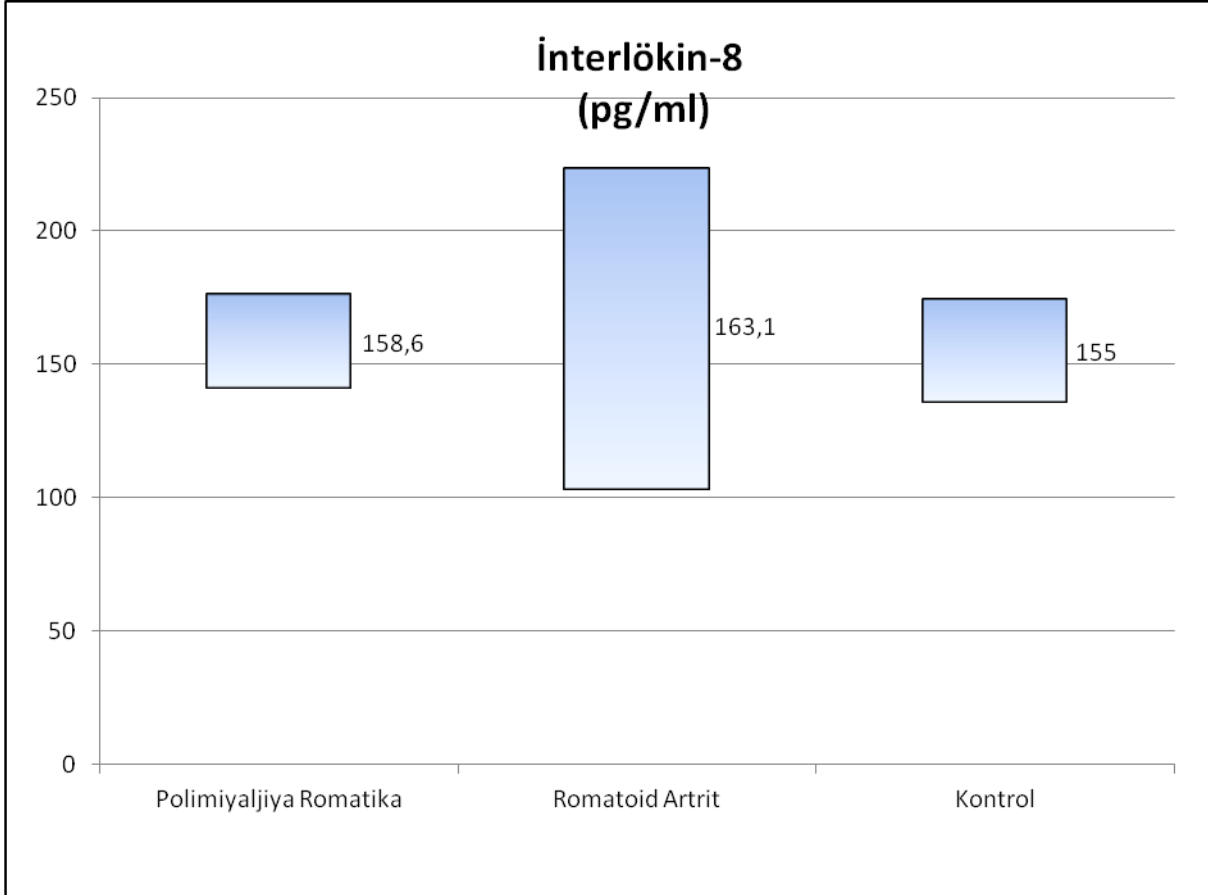
Şekil 1. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interlökin-5 düzeyleri

İnterlökin-6 düzeyi PMR’li olgularda $128,8 \pm 15,4$ pg/ml ve RA’lı olgulardan $124,2 \pm 12,3$ pg/ml düşük olup fark anlamlı değildi ($p=0,370$). Kontrol grubunda İL-6 düzeyi $130,6 \pm 13,6$ pg/ml olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (tüm p değerleri $> 0,05$). PMR, RA ve kontrol grubunun İL-6 düzeyleri şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interlökin-6 düzeyleri

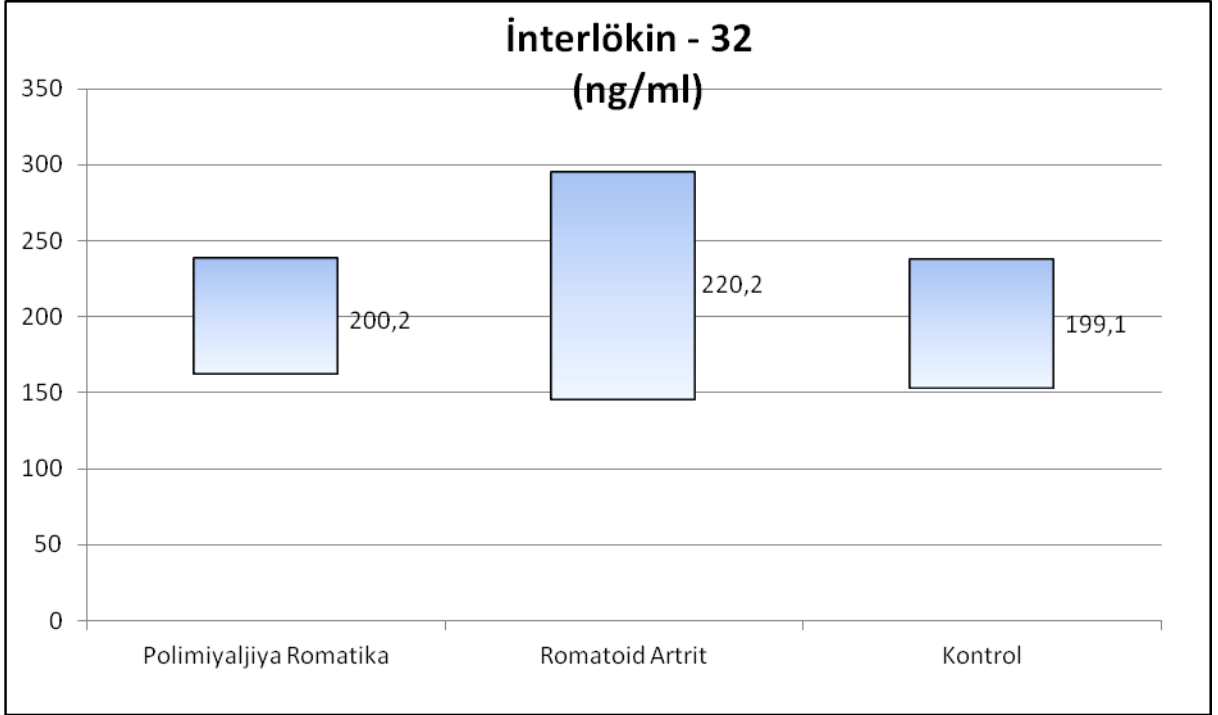
İnterlökin-8 düzeyi PMR'li olgularda $158,6 \pm 17,6$ pg/ml ve RA'lı olgulardan $163,1 \pm 60,1$ pg/ml düşük olup fark anlamlı değildi ($p=0,884$). Kontrol grubunda İL-8 düzeyi 155 ± 19 pg/ml olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (tüm p değerleri $>0,05$). PMR, RA ve kontrol grubunun İL-8 düzeyleri şekil 3'te verilmiştir.



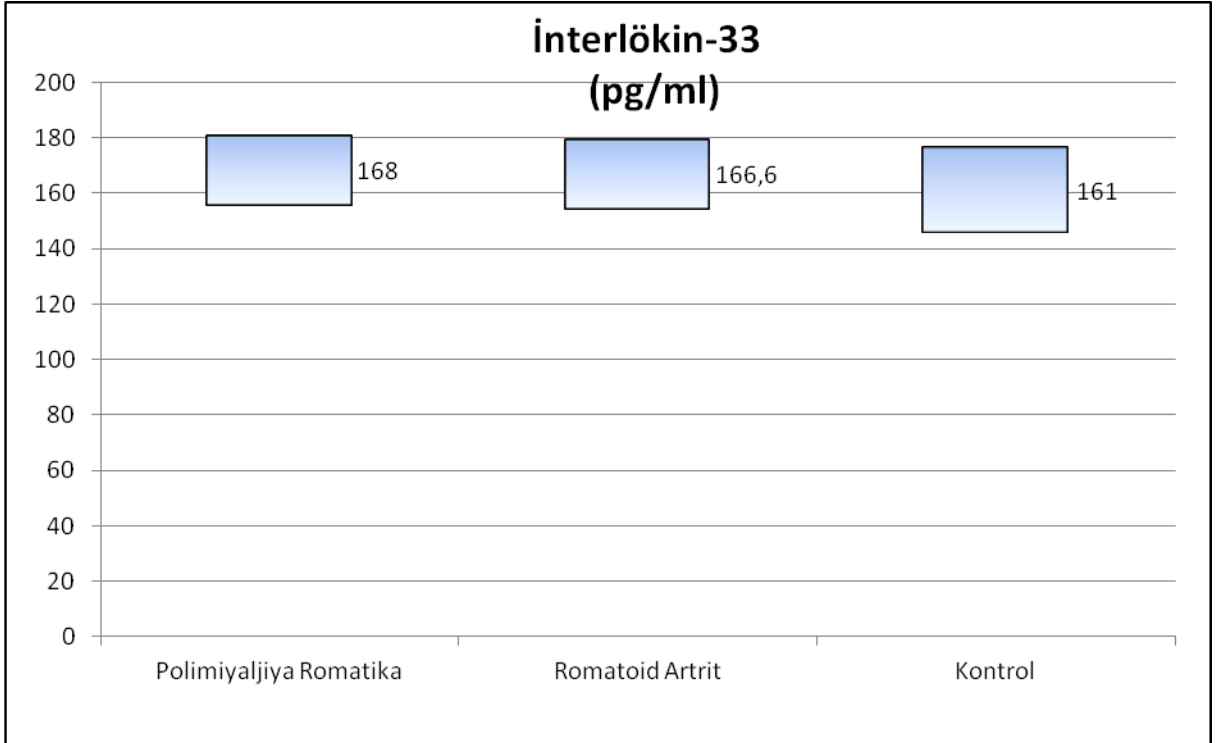
Şekil 3. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interlökin-8 düzeyleri

İnterlökin-32 düzeyi PMR'li olgularda $200,2 \pm 37,4$ ng/ml ve RA'lı olgulardan $220,2 \pm 74,7$ ng/ml benzer olup fark anlamlı değildi ($p=0,288$). Kontrol grubunda İL-32 düzeyi $199,1 \pm 37,8$ ng/ml olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (tüm p değerleri $>0,05$). PMR, RA ve kontrol grubunun İL-32 düzeyleri şekil 4'te verilmiştir.

İnterlökin-33 düzeyi PMR'li olgularda $168 \pm 12,4$ pg/ml ve RA'lı olgulardan $166,6 \pm 12,3$ pg/ml yüksek olup fark anlamlı değildi ($p=0,918$). Kontrol grubunda İL-6 düzeyi $161 \pm 15,1$ pg/ml olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (tüm p değerleri $>0,05$). PMR, RA ve kontrol grubunun İL-33 düzeyleri şekil 5'te verilmiştir.

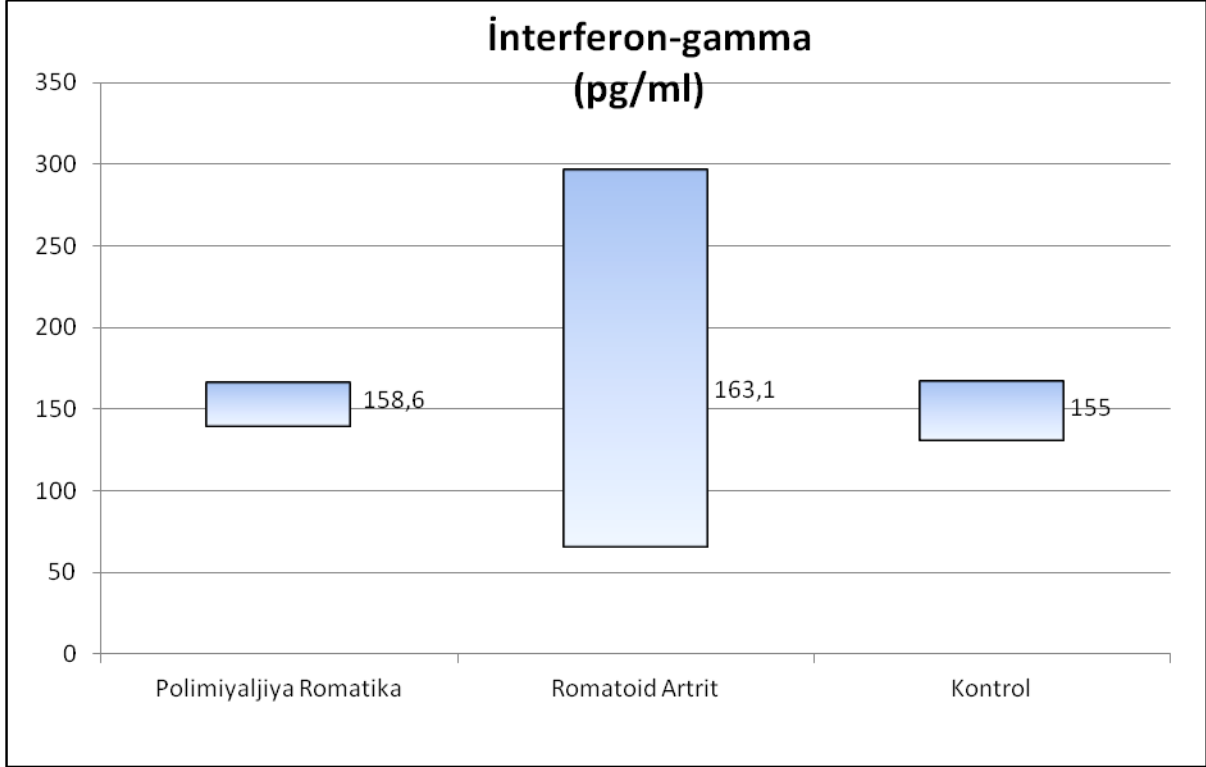


Şekil 4. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interlökin-32 düzeyleri



Şekil 5. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interlökin-33 düzeyleri

İnterferon-gamma düzeyi PMR'li olgularda $152,9 \pm 13,1$ pg/ml ve RA'lı olgulardan $181,2 \pm 115,3$ pg/ml düşük olup fark anlamlı değildi ($p=0,229$). Kontrol grubunda İFN- γ düzeyi $148,9 \pm 17,8$ pg/ml olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (tüm p değerleri $>0,05$). PMR, RA ve kontrol grubunun İFN- γ düzeyleri şekil 6'da verilmiştir.

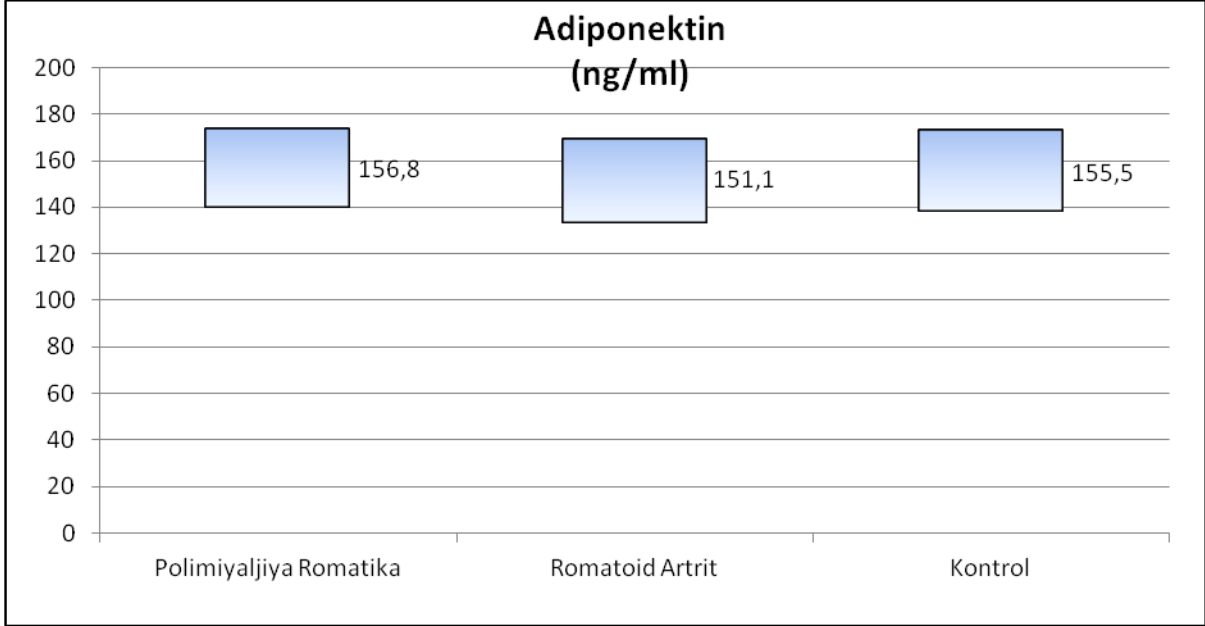


Şekil 6. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interferon-gamma düzeyleri

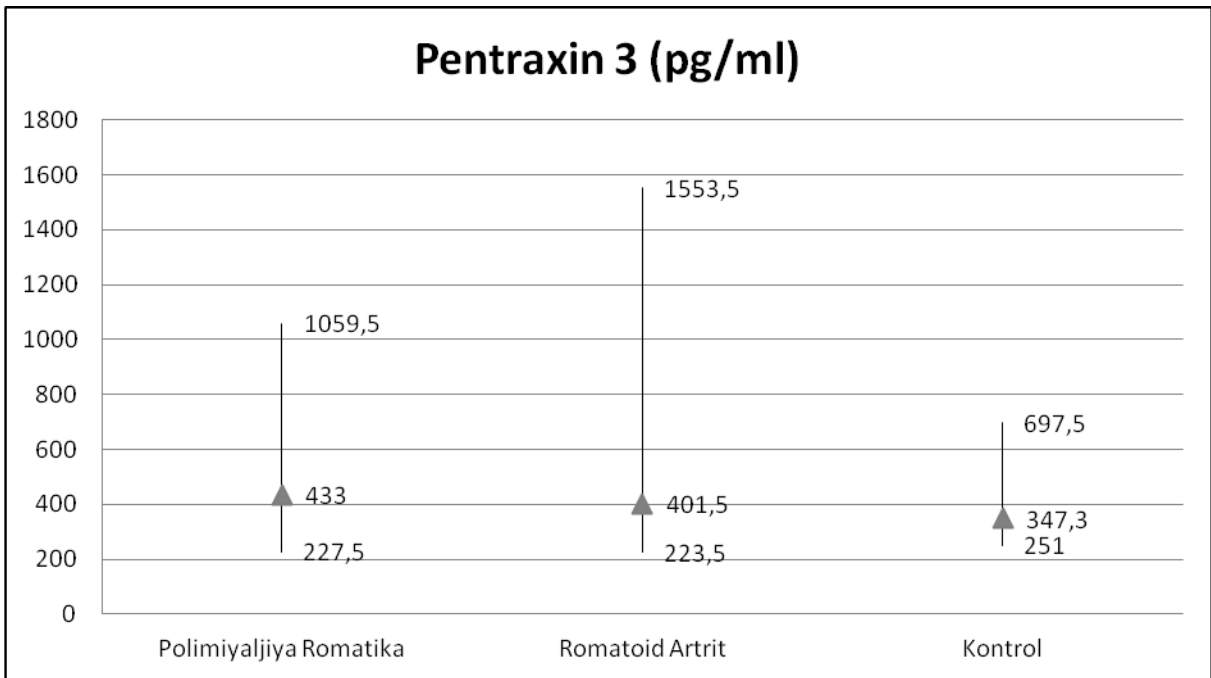
Adiponektin düzeyi PMR'li olgularda $156,8 \pm 16,8$ ng/ml ve RA'lı olgulardan $151,1 \pm 17,9$ ng/ml yüksek olup fark anlamlı değildi ($p=0,359$). Kontrol grubunda adiponektin düzeyi $155,5 \pm 17,1$ ng/ml olup PMR ve RA grubundan anlamlı farklı değildi (tüm p değerleri $>0,05$). PMR, RA ve kontrol grubunun adiponektin düzeyleri şekil 7'de verilmiştir.

Pentraxin-3 düzeyi normal dağılıma uymuyordu. PMR'li olgularda median PTX-3 düzeyi 433 pg/ml, en düşük düzey 227,5 pg/ml ve en yüksek düzey 1059,5 pg/ml olarak saptandı. RA'lı olgularda PTX-3 düzeyi median düzeyi 401,5 pg/ml, en düşük düzey 223,5 pg/ml ve en yüksek değer değer 1553,5 pg/ml olarak saptandı. PTX-3 düzeyleri için PMR ve RA grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,457$). Kontrol grubunda median PTX-3 düzeyi 347,3 pg/ml, en düşük düzey 251 pg/ml ve en yüksek düzey 697,5 pg/ml saptandı. PTX-3 düzeyi PMR olgularında kontrole göre yüksek ve anlamlı fark saptanırken ($p=0,008$),

RA olguları kontrole göre artmış olmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı ($p=0,08$). PMR, RA ve kontrol grubunun PTX-3 düzeyleri şekil 8’te verilmiştir.



Şekil 7. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun adiponektin düzeyleri



Şekil 8. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun pentraxin-3 düzeyleri

Polimiyaljiya romatika, RA ve kontrol grubunun İL-5, İL-6, İL-8, İL32, İL-33, İFN- γ , adiponektin, PTX-3 seviyeleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit ve kontrol grubunun interlökin-5, interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, interferon-gamma, adiponektin, pentraxin-3 seviyeleri

	Polimiyaljiya romatika	Romatoid artrit	Kontrol
İnterlökin-5 (pg/ml)	167,7±16,6*	158,1±14,3	155±18,3
İnterlökin-6 (pg/ml)	128,8±15,4	124,2 ±12,3	130,6±13,6
İnterlökin-8 (pg/ml)	158,6±17,6	163,1 ±60,1	155±19
İnterlökin-32 (ng/ml)	200,2 ±37,4	220,2 ±74,7	199,1±37,8
İnterlökin-33 (pg/ml)	168±12,4	166,6 ±12,3	161±15,1
İnterferon-gamma (pg/ml)	152,9±13,1	181,2 ±115,3	148,9±17,8
Adiponektin (ng/ml)	156,8±16,8	151,1 ±17,9	155,5±17,1
Pentraxin-3** (pg/ml)	433 (227,5-1059,5)	401,5 (223,5-1553,5)	347,3 (251-697,5)

pg: pikogram, **ng:** nanogram, **ml:** mililitre

Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalamaları ANOVA sonrası ikili karşılaştırmalar için Post-hoc Tukey testi kullanıldı.

Değerler ortalama SD± şeklinde verildi.

*Polimiyaljiya romatika, Romatoid artrit (p=0,05) ve kontrol grubundan (p=0,009) farklı.

**Pentraxin 3 normal dağılıma uymadığından median (minimum-maximum) şeklinde verildi. Gruplar arasında karşılaştırmalar için Kruskal- Wallis testi yapıldı. Anlamli olanlarda ikili karşılaştırmada Mann-Whitney testi kullanıldı.

Karotis İntima Media Kalınlığı ve Plak Varlığı

Ultrason eşliğinde ölçülen karotis intima media kalınlığı ölçümü PMR'li olgularda $0,749\pm 0,101$ mm ve RA'lı olgular $0,8\pm 0,086$ mm ölçüldü. Karotis İMK RA'da anlamlı yüksekti ($p=0,038$). Kontrol grubunda karotis intima media kalınlığı ölçümü $0,715\pm 0,055$ mm olup PMR olgularından düşük ve anlamlı fark saptanmadı ($p=0,270$). RA'lı olgularda karotis intima media kalınlığı kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Ultrason eşliğinde bakılan hastaların karotis intima medialarında plak varlığı PMR'li 6 olguda (%18,2), RA'lı 5 olgudan (%15,2) yüksek olup anlamlı fark saptanmadı ($p=0,206$). Kontrol olgularda karotis intima medialarında 1 olguda (%3,6) plak varlığı saptandı. Karotis intima mediada plak varlığı PMR ve RA'lı hastalarda kontrol grubundan fazlaydı ancak fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Olguların karotis intima media kalınlığı ve plak varlığı tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Karotis intima media kalınlığı ve plak varlığı

	Polimiyaljiya romatika	Romatoid artrit	Kontrol
Karotis intima media kalınlığı (mm)	$0,749\pm 0,101$	$0,8\pm 0,086$	$0,715\pm 0,055$
Plak varlığı n (%)	6(18,2)	5(15,2)	1(3,6)

n: olgu sayısı, **mm:** milimetre

ANOVA

Posthoc Tukey karşılaştırma testi

Değerler ortalama $SD\pm$ şeklinde verildi.

Polimiyaljiya Romatikalı Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığı İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Polimiyaljiya romatikalı hastalarda ölçülen karotis İMK, yaş ile anlamlı ilişki bulundu ($p=0,01$, $r=0,44$).

Polimiyaljiya romatikalı hastalarda Karotis İMK; hastalık süresi ($p=0,491$, $r=-0,124$), kümülatif steroid dozu ($p=0,303$, $r=-0,185$), total kolesterol düzeyi ($p=0,335$, $r=0,173$), LDL-kolesterol düzeyi ($p=0,263$, $r=0,201$), vücut kitle indexi ($p=0,697$, $r=0,07$), interlökin-5 düzeyi ($p=0,437$, $r=0,14$), interlökin-6 düzeyi ($p=0,251$, $r=-0,206$), interlökin-8 düzeyi ($p=0,948$, $r=0,012$), interlökin-32 düzeyi ($p=0,87$, $r=-0,303$), interlökin-33 düzeyi ($p=0,777$, $r=-0,51$), adiponektin düzeyi ($p=0,614$, $r=0,091$), interferon-gamma düzeyi ($p=0,315$, $r=-0,181$),

pentraxin-3 düzeyi ($p=0,97$, $r=0,007$) ile ilişkisi anlamsızdı. PMR hastalarının karotis intima media kalınlığı ve ilişkili faktörler tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Polimiyaljia romatikalı hastalarda karotis intima media kalınlığı ve ilişkili faktörler

	Karotis intima media kalınlığı	
	P	r
Yaş	0,010	0,440
Hastalık süresi	0,491	-0,124
Kümülatif steroid dozu	0,303	-0,185
Total kolesterol	0,335	0,173
LDL-kolesterol	0,263	0,201
Vücut kitle indexi	0,697	0,070
İnterlökin-5	0,437	0,140
İnterlökin-6	0,251	-0,206
İnterlökin-8	0,948	0,012
İnterlökin-32	0,087	-0,303
İnterlökin-33	0,777	-0,51
Adiponektin	0,614	0,091
İnterferon-gamma	0,315	-0,181
Pentraxin-3	0,970	0,007

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
Pearson korelasyon testi.

Romatoid Artritli Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığı İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Romatoid artritli hastalarda ölçülen karotis intima media kalınlığı, yaş ile anlamlı ilişki bulundu ($p=0,05$, $r=0,481$).

Romatoid artritli hastalarda karotis intima media kalınlığı; hastalık süresi ($p=0,585$, $r=0,099$), kümülatif steroid dozu ($p=0,905$, $r=0,022$), total kolesterol düzeyi ($p=0,891$, $r=0,025$), LDL-kolesterol düzeyi ($p=0,782$, $r=-0,05$), vücut kitle indeksi ($p=0,361$, $r=-0,164$), interlökin-5 düzeyi ($p=0,175$, $r=0,242$), interlökin-6 düzeyi ($p=0,218$, $r=0,22$), interlökin-8 düzeyi ($p=0,433$, $r=-0,141$), interlökin-32 düzeyi ($p=0,147$, $r=-0,380$), interlökin-33 düzeyi

(p=0,704, r=-0,170), adiponektin düzeyi (p=0,305, r=0,103), interferon-gamma düzeyi (p=0,402, r=-0,207), pentraxin-3 düzeyi (p=0,368, r=0,125) ile ilişkisi anlamsızdı. RA'lı hastalarının karotis intima media kalınlığı ve ilişkili faktörler tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Romatoid artritli hastalarda karotis intima media kalınlığı ve ilişkili faktörler

	Karotis intima media kalınlığı	
	P	r
Yaş	0,05	0,481
Hastalık süresi	0,585	0,099
Kümülatif steroid dozu	0,905	0,022
Total kolesterol	0,891	0,025
LDL-kolesterol	0,782	-0,050
Vücut kitle indeksi	0,361	-0,164
İnterlökin-5	0,175	0,242
İnterlökin-6	0,218	0,220
İnterlökin-8	0,433	-0,141
İnterlökin-32	0,147	-0,380
İnterlökin-33	0,704	-0,170
Adiponektin	0,305	0,103
İnterferon-gamma	0,402	-0,207
Pentraxin-3	0,368	0,125

LDL:Düşük dansiteli lipoprotein
Pearson korelasyon testi

Karotis İntima Media Kalınlığına Etki Eden Faktörler

Tüm PMR, RA ve kontrol grubundaki hastalar alındığında diabetes mellitus karotis intima media kalınlığına etki eden anlamlı bağımsız faktör olarak saptandı (OR: 3,61, %95CI: -8,33-166,67, p=0,03).

Karotis sintima media kalınlığına cinsiyet (p=0,216), yaş (p=0,84), kümülatif steroid dozu (p=0,406), hipertansiyon varlığı (p=0,430), sigara kullanımı (0,187), total kolesterol (0,457), LDL-kolesterol (p=0,974), vücut kitle indexi (p=0,898) anlamlı ilişkisi bulunmadı. Karotis intima media kalınlığına etki eden faktörler tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Karotis intima media kalınlığına etki eden faktörler

	Karotis intima media kalınlığı			
	OR	%95 Güvenlik aralığı		p
		Düşük değer	Yüksek değer	
Cinsiyet	-5,92	-7,75	33,33	0,216
Yaş	4,72	0	200	0,084
KSD	10,64	0	1000	0,406
DM	3,61	-8,33	166,67	0,030
HT	10,53	-35,71	15,38	0,430
Sigara kullanımı	6,25	-31,25	6,25	0,187
Total Kolesterol	6,1	0	1000	0,457
LDL-kolesterol	-142,86	-1000	1000	0,974
VKİ	62,5	-250	250	0,898

KSD: Kümülatif steroid dozu, **DM:** Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **VKİ:** Vücut kitle indeksi
Multivariate regresyon analiz

Karotis intima media plak varlığına etki eden faktörler

Tüm PMR, RA ve kontrol grubundaki hastalar alındığında diabetes mellitus karotis intima mediada plak varlığına etki eden anlamlı bağımsız faktör olarak saptandı (OR: 10,1, %95CI: 1,34-76,92, p=0,025).

Karotis intima mediada plak varlığıyla cinsiyet (p=0,296), yaş (p=0,182), hipertansiyon varlığı (p=0,142), sigara kullanımı (0,094), total kolesterol (0,249), LDL-kolesterol (p=0,379), vücut kitle indexi (p=0,166) anlamlı ilişkisi bulunmadı. Karotis intima mediada plak varlığına etki eden faktörler tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Karotis intima mediada plak varlığına etki eden faktörler

	Karotis intima media kalınlığı			
	OR	%95 Güvenlik aralığı		p
		Düşük değer	Yüksek değer	
Cinsiyet	0,22	0,01	3,8	0,296
Yaş	0,92	0,82	1,04	0,182
DM	10,1	1,34	76,9	0,025
HT	12,05	0,43	333,33	0,142
Sigara kullanımı	12,35	0,65	250	0,094
Total Kolesterol	0,97	0,91	1,02	0,249
LDL-kolesterol	1,03	0,96	1,1	0,379
VKİ	0,86	0,7	1,06	0,166

DM: Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **VKİ:** Vücut kitle indeksi
Multivariate lojistik regresyon analizi

TARTIŞMA

Polimiyaljiya romatikalı olgularda subklinik ateroskleroz değerlendirdiğimiz alışmamızda, PMR grubunda hem karotis İMK hem de plak varlığı yönünden subklinik ateroskleroz varlığının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olmakla birlikte farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi. RA grubunda ise karotis İMK yönünden hem PMR hem de sağlıklı kontrol grubuna göre artmış subklinik ateroskleroz saptandı. Sonuçta RA olgularında literatürde de bildirilen artmış ateroskleroz varlığını çalışmamızda bir kez daha gözlemledik. Ancak PMR' lilerdeki subklinik ateroskleroz artışı kontrole göre anlamlılık düzeyine ulaşmamıştı. Sonuçta RA'daki muhtemelen kronik inflamasyon varlığı ve bunun süregen olması, inflamatuvar paternin ateroskleroza eğilim oluşturması bu farkı oluşturmaktadır.

Çalışmamızda RA'lı hastalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan İMK'yı artmış bulduk. Sonuçlarımızın tersi çalışmalar bulunmasına rağmen (131), diğer karotis İMK ve plakları ile yapılan çalışmalarda sonuçlar genellikle benzerdi (132-134). RA'lı ve PMR'li hastalarımızda diyabet ve hipertansiyon sıklığı fazla görülmekle birlikte kontrol grubuna göre farklılık anlamlı değildi. Diğer klasik kardiyovasküler risk faktörleri de gruplar arasında belirgin farklılık göstermiyordu. Sonuçta RA'li hastalarda klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış ateroskleroz varlığını çalışmamız sonuçları bir kez daha göstermiş oldu. Ancak PMR grubunda artmış karotis İMK varlığı eğilimine karşın kontrol grubundan anlamlı farklı subklinik ateroskleroz yoktu.

Birçok alışma RA'da aterosklerozun artmış olduğunu göstermiştir (74). Bu artış RA'daki klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla açıklanamamaktadır. RA'da inflamasyonun primer kaynağı sinovyumdan dolaşıma sekrete edilen sitokinler ile yağ

dokusu, karaciğer, iskelet kası ve endoteldeki değişikliklerdir ve bunların ortak mekanizma ile aterogenezi hızlandırdığı düşünülmektedir (135-137). Sinovyal sitokinler insülin direnci, dislipidemi, prooksidatif etkiler, endotel disfonksiyonu ve hasarı gibi proaterogenik değişikliklere yol açar (135,137). Sonuç olarak RA'da inflamasyon ve TNF- α , İL-1 gibi sitokinler hızlanmış aterogeneizde major rol oynarlar.

Polimiyaljiya romatikada inflamasyonla seyreden ve genellikle bir büyük damar vaskülitisi olan TA'ya eşlik eden ilginç bir hastalıktır. Genellikle akut veya subakut inflamasyonla başvuran hastalarda steroidle inflamasyon ve klinik bulgular belirgin olarak baskılanır. Ancak özellikle TA ile ilgili çalışmalarda steroid tedavisi ile klinik ve akut faz parametreleri baskılanmakla birlikte subklinik inflamasyonun ve damar duvarındaki patolojinin devam ettiği gösterilmiştir (138). Burada akla gelen önemli bir soru devam edegelen damar patolojisi varlığında TA gibi bir vaskülitte ateroskleroz eğiliminin artıp artmayacağıdır. Bilindiği gibi TA'da özellikle torakal aortta anevrizma riski hastalığın süregelen damar patolojisini yansıtacak şekilde yaklaşık 17 kat kadar artmış bulunmaktadır (139). Şimdiye kadar TA'da kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili bilinen yayınlanmış bir veri bulunmamaktadır. TA nisbeten nadir bir hastalık olduğu için geniş bir seride ateroskleroz değerlendirmek oldukça zordur.

Çalışmamızda PMR'li olguların hiçbirinde TA yoktu, dolayısıyla TA konusunda yorum yapmamız mümkün değildir. Farklı çalışmalarda PMR'de de subklinik inflamasyonun tedaviye rağmen kısmen devam ettiği gösterilmiştir, ancak bu inflamasyonun aterosklerozla ne kadar ilişkili olduğunu değerlendiren bir çalışma şimdiye kadar bulunmamaktadır. Çalışmamızda gözlemlediğimiz durum RA'lılara kıyasla PMR'de ateroskleroz eğiliminin belirgin artmadığı, kontrol grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte ateroskleroz eğiliminin olduğudur. Dikkat çekici bir diğer bulgu da RA gibi PMR'de de HT ve DM gibi risk faktörlerinin anlamlı olmasa da fazla oluşu idi. Sonuçta her iki hastalıkta da ateroskleroz riski yönünden risk faktörlerinin gözden geçirilmesi ve tedavi planında değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Aterosklerozla ilişkili gelecekteki kardiyovasküler olayı predikte edecek biyomarkırlar uzun dönemden beri araştırılmaktadır. Bu konuda belkide en çok üzerinde durulan parametrelerin başında CRP gelmektedir. Farklı çalışmalarda sağlıklı kişilerde CRP artışının özellikle kadınlarda gelecekte kardiyovasküler olay gelişimi ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). RA ile ilgili çalışmalarda Gonzalez-Juanatey ve arkadaşları inflamatuvar yanıtın büyüklük ve kronikliğini gösteren ortalama kümülatif CRP değerlerinin direk olarak

subklinik ateroskleroz göstergesi karotis İMK ile ilişkili olduğunu ve RA'daki subklinik aterosklerozun geleneksel kardiovasküler risk faktörlerinden etkilenmediği göstermişlerdir (141). Bu sonuçlara göre longitudinal değerlendirme ile CRP düzeyleri aterosklerotik hastalık gelişimini tahmin etmede faydalıdır. Ancak aynı grup, Gonzalez-Juanatey ve arkadaşları (134) mevcut güncel tek bir CRP değerinin karotis İMK ile korelasyonunun olmadığını kesitsel çalışmalarında göstermişlerdir. Sonuçta CRP gibi veya daha spesifik bir biyokimyasal ateroskleroz biyomarkırının bulunması riskli hastalık gruplarında önem taşımaktadır. Çalışmamızda hem RA hem de PMR'li olgularda ateroskleroz patogenezinde rol oynadıkları düşünülen sitokinleri değerlendirdik. Bu sitokinler aynı zamanda RA ve PMR patogenezinde de rol oynamaktadır. Sonuçta değerlendirdiğimiz sitokinlerden sadece İL-5 ve PTX-3'ün PMR de artmış olduğunu saptadık. RA'da değerlendirdiğimiz sitokinlerin hiçbirinin anlamlı yüksek olmayışı da dikkat çekici bir bulgumuzdu. Ancak çalışmaya alınan RA ve PMR li olguların tedavi altında ve büyük çoğunluğu ile remisyonda olan olgulardan oluşması mevcut sonucumuzu ortaya çıkaran muhtemelen en önemli faktördü. Ayrıca aktif dönemde çalışmaya aldığımız PMR'li olgu sayısı oldukça azdı. Sonuçta incelediğimiz sitokinlerin PMR'deki rollerini açığa çıkarmak için daha geniş, aktif hastaları da içeren ve tedavi öncesi ve sonrası sonuçlarını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Ancak PMR'nin nisbeten az görülen bir hastalık olduğu düşünüldüğünde böyle bir çalışma tasarlamak oldukça zor görünmektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre PMR de inaktif dönemdeki hasta grubumuzda İL-5 ve PTX-3 artışı gözlememize karşın bu parametrelerin subklinik ateroskleroz, karotis İMK ile ilişkisini saptayamadık. Sonuçta değerlendirdiğimiz sitokinlerin küçük bir çalışma grubu olmasına karşın verilerimize göre ateroskleroz için biyomarker olarak kullanılamayacağı görülmektedir. Yukarıda bahsettiğimiz gibi bu sitokinlerin tek bir güncel değerinin çalışmamızda değerlendirilmesi de sonucumuza katkıda bulunmuş olabilir. Akla gelebilecek diğer bir soru da TA'daki durumdur. TA'lı hastaları da çalışma kapsamında değerlendirmedik için bu sorunun cevabını veremedik. Ancak inflamasyonun damar duvarında tedaviye rağmen TA'da devam etmesi aynı sitokinlerin TA'da aterosklerozle farklı ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Karotis arter plakları tespiti ilerlemiş ateroskleroza bulmada bir belirteçtir. Çalışmamızda RA'lı ve PMR'lilerde anlamlı olmamakla birlikte karotis plak sıklığı artmış saptandı. Multivariate analizde tüm hastalar bir grup olarak ele alındığında hem karotis İMK hem de plak varlığına etki eden bağımsız risk faktörü olarak sadece DM varlığının etkili

olduğu gözlemlendi. Konuyla ilgili olarak daha önce yaptığımız ve DM'lileri dışladığımız çalışmamızda RA'lılarda karotis plağına etki eden bağımsız risk faktörü olarak insülin direnci varlığını tespit etmiştik (142). Mevcut çalışmamızda PMR'li olgu sayısı sınırlı olduğundan ve DM bu olgularda sık olduğundan DM'yi dışlayamadık ve sonuçta tüm grupta plak varlığı ile DM'nin ilişkisini saptadık. Hem RA hem de PMR li olguların uzun süre steroid kullanmaları gerekli olduğundan bu hastalarda hem yeni DM gelişimi hem de mevcut DM takibinin ateroskleroza kontrol etme adına oldukça önemli olduğu görülmektedir. Ayrıca steroid kullanımı yanında inflamasyonun da insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir (143).

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, hastaların çoğunluğunun remisyonda olması, tedavi öncesi ve sonrası değerlerin olmayışı, TA'lı hasta grubunu içermemesi kısıtlılıklarıdır. Ancak hastalığın nadir olması nedeniyle bu dezavantajları gidermek oldukça zordur. Bunun yanında konuyu inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle çalışmamız ve sonuçlarımız önemlidir.

Sonuçta PMR'li olgularda subklinik ateroskleroza değerlendirdiğimiz çalışmamızda pozitif kontrol grubu olan RA'lılarda artmış karotis İMK saptamamıza karşın PMR'de istatistiksel anlamlı artmış subklinik ateroskleroz saptayamadık. Değerlendirdiğimiz sitokinlerden sadece İL-5 ve PTX-3'ün PMR artmış olduğunu ancak aterosklerozla ilişkili olmadıklarını gözlemledik. RA ve PMR grubunda aterosklerotik plak varlığına etki eden en önemli bağımsız faktör ise DM varlığı olarak saptadık.

SONUÇLAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda Healey kriterlerine göre PMR tanısı ile izlenen 33 hasta (29 kadın, 4 erkek), ACR kriterlerine göre RA tanısı ile izlenen 33 hasta (29 kadın, 4 erkek) ve romatolojik hastalığı olmayan 28 sağlıklı kontrol (24 kadın, 4 erkek), alındı. Çalışmamızda PMR'li hastalarda subklinik ateroskleroz varlığı ve ilişkili faktörler değerlendirildi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. PMR'li olguların İnterlökin-5 düzeyi ($167,7 \pm 16,6$ pg/ml), RA'lı olgular ($158,1 \pm 14,3$ pg/ml) ve kontrol grubundan ($155 \pm 18,3$ pg/ml) anlamlı yüksekti. (p değerleri sırasıyla 0,05 ve 0,009).

2. PMR'li olgularda PTX-3 düzeyi (median:433 pg/ml, 227,5-1059,5 pg/ml) RA'lı olgulara göre (median: 401,5 pg/ml, 223,5-1553,5 pg/ml) anlamlı fark saptanmazken (p=0,457), kontrol grubundan (median:347,3 pg/ml, 251-697,5 pg/ml) anlamlı yüksek bulundu (p=0,008).

3. PMR, RA ve kontrol olguları arasında İL-6, İL-8, İL-32, İL-33, adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0,05).

4. RA'lı hastaların karotis İMK ölçümü PMR ve sağlıklı kontrol olgularından anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,038 ve < 0,001)

5. PMR'li hastaların karotis İMK kontrol sağlıklı olgulardan anlamlı fark saptanmadı (p:0,270).

6. PMR'li olgularda karotis İMK yaş ile anlamlı korele bulundu (p=0,01, r=0,04).

7. PMR'li hastaların karotis İMK; hastalık süresi, kümülatif steroid dozu, total kolesterol düzeyi, LDL-kolesterol düzeyi, vücut kitle indeksi, intelökin-5 düzeyi, interlökin-6 düzeyi, interlökin-8 düzeyi, interlökin-32 düzeyi, interlökin-33 düzeyi, adiponektin düzeyi, interferon-gamma düzeyi, pentraxin-3 düzeyi ile ilişkisi anlamsızdı.

8. İL-5, İL-6, İL-8, İL-32, İL-33, adiponektin, İFN- γ , PTX-3 serum seviyeleri yaş, karotis İMK, serum lipid profiliyle ilişkisi anlamsızdı.

9. Tüm PMR, RA ve kontrol grubundaki olgularda DM karotis İMK'ya etki eden anlamlı bağımsız faktör olarak saptandı (OR: 3,61, %95CI: -8,33, -166,67, p=0,03).

ÖZET

Polimiyaljiya romatika tipik olarak omuz ve pelvik kuşağın proksimal kaslarını etkileyen ağrı ve tutukluk ile giden inflamatuvar bir sendromdur. 50 yaş ve üzerinin hastalığıdır. Hastaların üçte ikisi kadındır. Polimiyaljiya romatika etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin beraberliğini düşündürmektedir. Polimiyaljiya romatikalı hastaların çoğu boyun, omuzlar ve üst kolu etkileyen ani kas ağrısı ve sabah tutukluğu göstermektedir. Akut faz proteinlerindeki özellikle eritrosit sedimentasyon hızında artış en önemli laboratuvar bulgusudur. Tedavide kortikosteroidlere dramatik yanıt verir. Çalışmamızda merkezimizde polimiyaljiya romatika tanısıyla izlenen hastalarda subklinik ateroskleroz varlığı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesine çalışıldı.

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda polimiyaljiya romatika tanısı ile izlenen 33, romatoid artrit tanısı ile izlenen 33 hasta ve romatolojik hastalığı olmayan 28 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve aterosklerotik risk faktörleri kayıt edildi. Subklinik aterosklerozda rol oynayan interlökin-5, interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, pentraxin-3, adiponektin, interferon-gamma düzeyleri enzim bağlantılı immunosorbent yöntemiyle bakıldı.

Çalışmamızda polimiyaljiya romatikalı olguların interlökin-5 düzeyleri romatoid artritli olgular ve kontrol grubundan anlamlı yüksekti. Polimiyaljiya romatika olgularında pentraxin-3 düzeyi romatoid artritli olgulara göre anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Tüm çalışmaya katılan grupların interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Romatoid artritli hastaların karotis intima media kalınlığını polimiyaljiya romatika ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Polimiyaljiya romatikalı hastaların karotis intima media kalınlıkları sağlıklı kontrole göre anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu.

Çalışmaya katılan tüm olgular için diabetes mellitus karotis intima media kalınlığına etki eden anlamlı bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Polimiyajiyaya romatikalı ve romatoid artritli olgularda karotis intima media kalınlığının yaş ile korele olduğu saptandı. Polimiyaljiya romatikalı hastaların karotis intima media kalınlığı; hastalık süresi, kümülatif steroid dozu, total kolesterol düzeyi, düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi, vücut kitle indeksi, intelökin-5, interlökin-6, interlökin-8, interlökin-32, interlökin-33, adiponektin, interferon-gamma, pentraxin-3 düzeyleri ile ilişkisini saptayamadık.

Anahtar kelimeler: Polimiyaljiya romatika, romatoid artrit, ateroskleroz, karotis intima media.

SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND ASSOCIATED FACTORS IN POLYMYALGIA RHEUMATICA

SUMMARY

Polymyalgia rheumatica is an inflammatory syndrome affecting proximal muscles of shoulder and pelvic girdle which leads to pain and stiffness. It affects patients aged 50 years old and higher. Two thirds of the patients are females. The etiology of polymyalgia rheumatica is not exactly known but it is thought to be associated with genetic and environmental factors. Most patients with polymyalgia rheumatica have sudden neck, shoulder and upper arm muscle pain and morning stiffness. The most important laboratory feature is elevation of acute phase parameters, especially erythrocyte sedimentation rate. The response to corticosteroid treatment is dramatically well. In this study, we investigated the presence of subclinical atherosclerosis and associated factors in polymyalgia rheumatica patients followed up at our center.

The study included 33 patients with polymyalgia rheumatica, 33 patients with rheumatoid arthritis and 28 healthy controls with no rheumatological disease. Patients' demographical and clinical features and risk factors for atherosclerosis were noted. Enzyme linked immunosorbent assay method was used to determine interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-32, interleukin-33, pentraxin-3, adiponectin and interferon-gamma levels which are all cytokines, implicated to have a role in subclinical atherosclerosis.

In our study, interleukin-5 level was higher in polymyalgia rheumatica patients than in rheumatoid arthritis and control groups. pentraxin-3 level in polymyalgia rheumatica group was similar to that in rheumatoid arthritis group; but it was higher than the level in control group. interleukin-6, interleukin-8, interleukin-32, interleukin-33 and adiponectin levels were similar in all 3 groups.

Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis patients was higher than that in polymyalgia rheumatica and control groups. Carotid intima media thickness in polymyalgia rheumatica group was higher than that in healthy controls. For all the cases included into the study, diabetes mellitus was an independent risk factor that affected the carotid intima media thickness. Carotis intima media thickness of polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis patients was associated with higher age. In polymyalgia rheumatica patients intima media thickness was not associated with cumulative steroid dose, total cholesterol level, low density lipoprotein level, body mass index, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, interleukin 32, interleukin 33, adiponectin, interferon-gamma, pentraxin-3 levels.

Key words: Polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis, atherosclerosis, carotis intima media.

KAYNAKLAR

1. Özbek S. Polimiyalji Romatika: Klinik özellikler. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol Special Topics 2010;3(1):19-20.
2. Turesson C, Matteson EL, Steiner G, Serre G, Szekanecz Z, Koch AE. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). Rheumatology. 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p.751-915.
3. Alan JS, Jacqueline EP. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002;4 Suppl 3:265-72.
4. Gary S Firestein, Edward D Harris JR. Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds.). Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p.996-1073.
5. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003;107:1303-7.
6. Del Rincon I, O'leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2007;195:354-60.
7. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007;58:513-22.
8. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. Curr Rheumatol Rep 2009;11:61-9.
9. Kastelein JJP, Groot E, Sankatsing R. Atherosclerosis Measured by B-Mode Ultrasonography: Effect of Statin Therapy on Disease Progression. Am J Med 2004;116: 31-6.

10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Canon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–551.
11. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo Dan L, Jameson Larry J (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine* 15th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2001. p.1377-86.
12. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *NEJM* 2002; 347:261-71.
13. Weyand MC, Goronzy JJ. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. In: Koopman WJ (Eds.). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: WW Lippincott; 2001. p.1784-96.
14. Soy M. Polimiyalji Romatika ve Dev Hücreli Arterit: Epidemiyolojik Özellikler. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2010;3(1):1-3.
15. Doran MF, Crowson CS, O' Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Trends in the incidence of polymyalgia rheumatica over a 30 year period in Olmsted County, Minnesota, USA. *J Rheumatol* 2002; 29(8):1694-7.
16. Smeeth L, Cook C, Hall AJ. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990–2001. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1093-8.
17. Boesen P, Sorensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polimiyalgiya rheumatica in a Danish county: a prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum* 1987;30:294-9.
18. Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1995;34:261-4.
19. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in Northwestern Spain, 1988-1997: Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:292-308.
20. Pamuk ÖN, Dönmez S, Karahan B, Pamuk GE, Çakır N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in Northwestern Turkey: Clinical features and epidemiological data. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:830-3.
21. Doğanavşargil E. Sistemik Vaskülitler. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Editörler). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası; 1999. s.384-90.
22. Kınıklı G. Dev Hücreli Arterit ve Polimiyalji Romatikanın Etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2010;3(1):4-8.
23. Perfetto F, Moggi-Pignone A, Becucci A, Cantini F, Di N, Livi R, et al. Seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1662-3.
24. Peris P. Polymyalgia rheumatica is not seasonal in pattern and is unrelated to Parvovirus B19 infection. *J Rheumatol* 2003;30(12):2624-6.
25. Duhaut P, Bosshard S, Caluet A, et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica and viral hypotheses: a multicenter, prospective casecontrol study. *J Rheumatol* 1999;26:361-9.

26. Üreten K, Kiraz S. Dev hücreli arterit ve polimiyalji romatika. Hacettepe tıp dergisi 2002;33(1):27-33.
27. Coll-Vinent B, Vilardell C, Font C, Oristrell J, Hernandez-Rodriguez J, Yagüe J, et al. Circulating soluble adhesion molecules in patients with giant cell arteritis. Correlation between soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations and disease activity. *Ann Rheum Dis* 1999;58(3):189-92.
28. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis: Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. *J Clin Invest* 1992;90(6):2355-61.
29. Dababneh A, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Hajeer A, Thomson W, Ollier W. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol* 1998;25(11):2140-5.
30. Weyand CM, Hunder NN, Hicock KC, Hunder GG, Goronzy JJ. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):514-20.
31. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: A 10 year epidemiological and clinical study. *Ann Intern Med* 1982;97:672-80.
32. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Barozzi L, Macchioni L, Niccoli L, et al. Proximal bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 1997;127:27-31.
33. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515.
34. Hazleman B. Laboratory investigations useful in the evaluation of Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 4 suppl 20:29-31.
35. Keskin G. Polimiyalji Romatika ve Dev Hücreli Arterit Laboratuvar Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2010;3(1):25-7.
36. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Fito C, Pacheco MJ, Delgado-Rodriguez M, Rodriguez-Valverde V. Circulating CD8+ T cells in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A review. *Semin Arthritis* 2001;(4):257-71.
37. Henderson DR, Tribe CR, Dixon AS. Synovitis in polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Rehabil* 1975;14(4):244-50.
38. O'Duffy JD, Wahner HW, Hunder GG. Joint imaging in polymyalgia rheumatica. *MayoClinic proceedings* 1976;51(8):519-24.
39. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, Macchioni L, et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *The Journal of rheumatology* 2001;28(5):1049-55.
40. McGonagle D, Pease C, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Comparison of extracapsular changes by magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *The Journal of rheumatology* 2001;28(8):1837-41.

41. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Macchioni P, Boiardi L, et al. Inflamed shoulder structures in polymyalgia rheumatica with normal erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis and rheumatism* 2001;44(5):1155-9.
42. Falsetti P, Frediani B, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Campanella V, et al. Evidence for synovitis in active polymyalgia rheumatica: sonographic study in a large series of patients. *The Journal of rheumatology* 2002;29(1):123-30.
43. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology* 2007;46(4):672-7.
44. Moosig F, Czech N, Mehl C, Henze E, Zeuner RA, Kneba M, et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):870-3.
45. Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM. Polymyalgia rheumatica: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2006;73:599-605.
46. Bird HA, Esselinckx W, Dixon ASJ, Mowat AG, Wood PHN. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434-9.
47. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: Evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13(4):322-8.
48. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372:234-45.
49. Reitblat T, Ben-Horin CL, Reitblat A. Increased 67 gallium uptake among polymyalgia rheumatica patients. Is it additional evidence of its vasculitic nature? *Rheumatol Int* 2006;26:1010-3.
50. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota. Apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995;123:192-4.
51. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995;38:369-73.
52. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. Best practice & research 2004;18(5):705-22.
53. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *J Am Med Ass* 1985; 254:2763-7
54. Unwin B, Williams CM, Gilliland W. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Am Fam Physician* 2006;74:1547-54.
55. Kyle V, Hazleman B. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):658-61.

56. Labbe P, Hardouin P. Epidemiology and optimal management of polymyalgia rheumatica. *Drugs Aging* 1998;13(2):109-18.
57. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36(9):1286-94.
58. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1041-8.
59. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Macchioni P, Consonni D, Bajocchi G, et al. Acute phase response reactants and the risk of developing relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow up study. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):33-8.
60. Strand V, Yazici Y. Interleukin-6 inhibition. Tolerability profile and clinical implications. *Bull NYU Hosp JT Dis* 2007;65 Suppl 1:21-4.
61. Chitale S, Moots R. Abatacept: The first T lymphocyte co-stimulation modulator, for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(1):115-22.
62. Sorensen S, Lorenzen I. Giant-cell arteritis, temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A retrospective study of 63 patients. *Acta Med Scand* 1977;201(3):207-13.
63. Hamuryudan V. Kas iskelet ve kollajen doku hastalıkları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç hastalıkları'nda. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.2702-13.
64. Lipsky PE (Çeviri: E. Kozanoğlu, A. Canatroğlu). Harrison İç hastalıkları prensipleri'nde. Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. s.1928-37.
65. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang-Miller A, Hunder AA, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):43-54.
66. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, Ollier WER, Carthy D, Silman AJ. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: An analysis of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis* 1994;53(2):137-9.
67. Toussirot E, Wendling D, Tiberghien P, Luka J, Roudier J. Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virüs glicoprotein gp 110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:533-8.
68. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):835-41.

69. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferons suggest that gamma-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis Rheum* 1987;30:864-71.
70. Budh M, Emery P. The Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002;9:5-10.
71. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. İnterleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol İnt* 1993;13:45-51.
72. Gümüşdiş G. Romatizmal hastalıklar. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, Klinik romatoloji el kitabı'nda. 1. Baskı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003. s.209-29.
73. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):631-45.
74. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
75. Cunnane G, Whitehead AS. Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999;13(4):615-28.
76. Blackburn WD, Chatham WW. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (Eds.). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1997. p.1089-102.
77. Kemalettin Büyüközlük. İç Hastalıkları. Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007;297:2709-30.
78. Martinus AM, Erik RV, Frank HJ, Walther J. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: Specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4:87-93.
79. Özkaya Eker Y. Romatoid artritli hastalarda anti ccp antikörlerinin klinik bulgular ve anjiyogenez parametreleri ile ilişkisi(tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2008.
80. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659-72.
81. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funavit J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569.
82. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315.
83. Abbas-Lichtman-Pober. *Cellular And Molecular Immunology* 3th ed. The Curstis Center Independence Square West Philadelphia Pennsylvania, 1997:249-65.
84. Mahanty S, Nutman TB. The biology of interleukin-5 and its receptor. *Cancer Invest* 1993;11(5): 624-34.

85. Lalani T, Simmons RK, Ahmed AR. Biology of IL-5 in health and disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:317-32.
86. Fujisawa T, Abu-Ghazaleh R, Kita H, Sanderson CJ, Gleich GJ. Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation. *J Immunol* 1990;144:642-46.
87. Bischoff SC, Brunner TL, Deeck AL, Dahinden CA. Interleukin 5 modifies histamine release and leukotriene generation by human basophils in response to diverse agonists. *J Exp Med* 1990;172:1577-82.
88. Trotta PP. Cytokines: An Overview. *Am J Repro Immunol* 1991;25:137-41.
89. Sämpi M, Ukkola O, Päivänsalo M, Kesäniemi YA, Binder CJ, Hörkkö S. Plasma Interleukin-5 Levels Are Related to Antibodies Binding to Oxidized Low-Density Lipoprotein and to Decreased Subclinical Atherosclerosis. *Journal of American collage of Cardiology, Atherosclerosis* 2008;52(17):1370-8.
90. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001;54:329-38.
91. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptors. *Science* 1992;258:593-7.
92. Barkhudaryan N, Dunn AJ. Molecular mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Neurochem Res* 1999;24(9):1169-80.
93. Grimble R. Inflammation, cytokines and nutrition. *Euro J Clin Nutr* 1991;45:413-7.
94. Lotz M. Interleukin-6. *Cancer Invest* 1993;11:732-42.
95. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev* 1996;16:87-109.
96. Frei K, Malipiero UV, Leist TP, Zinkernagel RM, Schwab ME, Fontana A. On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Euro J Immunol* 1989;19:689-94.
97. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi - Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37 suppl 4:1-6.
98. Hebert CA, Baker JB. Interleukin-8: A review. *Cancer Invest* 1993;11:743-50.
99. Frew AJ. Cytokines, chemokines, T cells and allergy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:2-4.
100. Look DC, Rapp SR, Keller BT, Holtzman JC. Selective induction of intracellular adhesion molecule-1 by interferon-gamma in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1992;263:79-87.
101. Heinburs B, Koenders MI, Van de Loo FA, Netea MG, Vanden Berg WB, Joosten LA. Inflammation-dependent secretion and splicing of IL-32(gamma) in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(12):4962-7
102. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond)* 2011;8(1):22.

103. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:738.
104. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008;205:339.
105. Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, et al. Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. *Atherosclerosis* 2008;197(1):368-74.
106. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008;155(1):75-81.
107. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-5.
108. Knoflach M, Kiechl S, Mantovani A, Cuccovillo I, Bottazzi B, Xu Q, et al. Pentraxin-3 as a Marker of Advanced Atherosclerosis Results from the Bruneck, ARMY and ARFY Studies. *PloS One* 2012;7(2):e31474.
109. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, et al. Serum adiponectin in young adults interactions with central adiposity, circulating levels of glucose and insulin resistance: The CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-8.
110. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in pima indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4010-7.
111. Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M, Silverman SG, Raptopoulos V, Mantzoros CS, et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic asian indians. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3965-72.
112. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004;40:177-84.
113. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR alpha, PPAR gamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314:151-8.
114. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
115. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension* 1997;29:366-73.
116. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999;19:1623-9.

117. Tummala PE, Chen XL, Sundel CL, Laursen JB, Hammers CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100:1223-9.
118. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
119. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221-32.
120. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84:489-97.
121. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
122. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: A pivotal link between autoimmune disease and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:331-7.
123. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:56-65.
124. Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(3):275-80.
125. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999;30: 841-50.
126. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2001;22:11-4.
127. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753-9.
128. 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;74:1399-1406.
129. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.

131. Abu-Shakra M, Polychuck I, Szendro G, Bolotin A, Jonathan BS, Flusser D, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with rheumatoid arthritis: A controlled study. *Semin Arthritis rheum* 2005;35:18-23.
132. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Le SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis rheum* 2002;46:1714-9.
133. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary D, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis rheum* 2003;48:1833-40
134. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta j, Garcia-Porua C, Gonzalez-Gay MA. Increased, prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003;82:407-13
135. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Rheum* 2005;35:8-17.
136. Sattar N, Mccarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
137. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92
138. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9.
139. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Annals of internal medicine* 1995;122(7):502-7.
140. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
141. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey, Pineiro A, Garcia-Porua C, Testa A, Llorca J. High grade C-reactive protein elevation correlated with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219-23.
142. Pamuk ON, Unlü E, Cakır N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(12):2447-52.
143. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: Acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:5.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne,Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUBADK 2011/74				
	PROTOKOL ADI	Polimiyalji Romatikalı Hastalarda Subklinik Ateroskleroz ve İlişkili Faktörler				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07/07	Tarih:23.03.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmanın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TUBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyostatistika. D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Güliden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU¹

Bu form, yürütülmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 23.3.2011 tarih ve 07/07 sayılı kararı ile onaylanan bilimsel bir araştırma konusunda sizi bilgilendirmek ve gönüllü katılımınızı sağlamak amacıyla düzenlenmiştir.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda, sağlığınızın ve gönüllü olarak haklarınızın korunması ile gizliliğin sağlanması araştırmacıların ödevidir.

Araştırma, yalnızca uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip araştırmacılar tarafından yürütülecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Açık olmayan bir bölüm varsa, daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırma başladıktan sonra sorularınız olursa istediğiniz zaman bize başvurabilirsiniz.

Katılacağınız araştırma ile ilgili bilgiler aşağıdadır:

- 1. Araştırmanın bilimsel adı:** Polimiyajia Romatikalı hastalarda subklinik ateroskleroz gelişimi ve ilişkili faktörler
- 2. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Polimiyajia Romatikalı hastalarda damar sertliği oluşumu ve ilgili faktörler
- 3. Sorumlu Araştırmacının adı, unvanı ve görev yeri:** Araştırma görevlisi Dr. Ahmet Aydın
- 4. Araştırmanın konusu ve niteliği (ilaç, klinik, laboratuvar, epidemiyolojik - tez çalışması vb....):** Uzmanlık tezi
- 5. Araştırmanın amacı:** Polimiyajia romatikalı hastalarda damar sertliği ve ilgili faktörleri saptamak
- 6. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 16/5/2011 ve 12 ay
- 7. Araştırmaya katılan gönüllü sayısı:** 50 polimiyajia romatikalı hasta, 50 romatoid artritli hasta ve 50 sağlıklı gönüllü.

¹ Formun her sayfasının altı, gönüllü (gerekirse vasisi-yasal temsilcisi ve tanık) tarafından imzalanacaktır.

8. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:Hasta ve sağlıklı gönüllülerde subklinik ateroskleroz (damar sertliği) olasılığı ve faktörlerini belirlenmesi.

9. Araştırmada uygulanacak yöntemler: Katılımcılarda ultrason ile karotis intima media kalınlığı ölçülecek ve serum interlökin düzeyi için kan alınacak.

10.Uygulama sırasında karşılaşılabileceğiniz riskler, rahatsızlıklar ve olası yan

etkiler: Kan alımı sırasında o bölgede morarma, ağrı olabilir bunun dışında herhangi bir risk yoktur.

11.Gönüllü için araştırmadan beklenen yarar: Polimiyalji romatoidal hastalarda subklinik aterosklerozu(damar sertliği) belirlemek.

12.Araştırma yöntemine alternatif olan tedavi ve girişimler: Yok

13.Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile araştırmaya katılan bir gönüllü olarak diğer hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası:

Dr. Ahmet Aydın, İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 05554736239

14.Araştırma bütçesi kimin tarafından karşılanıyor? TÜBAP

15.(Varsa) Sigortalamaya ilişkin bilgiler: Yok

16.Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Elde edilen bilgiler araştırmacı tarafından kayıt altında tutulacak

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA OLURU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun tamamının imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün; (bu bölüm gönüllünün kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (bu bölüm veli/vasinin kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Gerekli durumlar için; (bu bölüm görüşme tanığının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Görüşme Tanığının Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (bu bölüm araştırmacının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Adı- Soyadı, Ünvanı:

İmzası:

Tarih:

POLİMİYALJİYA ROMATİKA BİLGİLERİ KAYIT FORMU

ADI SOYADI:

YAŞ: PROTOKOL:

ADRES-TEL:

İLK GELİŞ TARİHİ:

ŞİKAYETLERİ:

BAŞAĞRISI: OMUZDA AĞRI: KALÇADA AĞRI:

SABAH TUTUKLUĞU: ÇENEDE KLADİKASYO:

SAÇLI DERİ HASSASİYETİ: GÖRME YAKINMASI:

TEMPORAL HASSASİYET: ATEŞ: KİLO KAYBI:

HALSİZLİK:

İLAVE HASTALIKLAR:

STEROİD İLK VE SON DOZ/ KULLANIM SÜRESİ:

ESR BAŞLANGIÇ- SON DEĞER:

CRP BAŞLANGIÇ- SON DEĞER:

ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ:

DM: HT: SİGARA:

AİLE ÖYKÜSÜ: MI/SVH:

T. KOLESTEROL: LDL: HDL: TG:

AKŞ: İNSÜLİN: IR:

BOY: KİLO: BMI:

BEL ÖLÇÜMÜ: KALÇA ÖLÇÜMÜ:

ROMATOİD ARTRİT BİLGİLERİ KAYIT FORMU

ADI SOYADI:

YAŞ: PROTOKOL:

ADRES-TEL:

İLK GELİŞ TARİHİ:

İLAVE HASTALIKLAR:

RF DEĞERİ: ANTI-CCP DEĞERİ:

KULLANDIĞI İLK İLAÇ VE DOZLARI:

KULLANDIĞI SON İLAÇ VE DOZLARI/SÜRESİ:

ESR SON DEĞER:

CRP SON DEĞER:

ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ:

DM: HT: SİGARA:

AİLE ÖYKÜSÜ: MI/SVH:

T. KOLESTEROL: LDL: HDL: TG:

AKŞ: İNSÜLİN: IR:

BOY: KİLO: BMI:

BEL ÖLÇÜMÜ: KALÇA ÖLÇÜMÜ:

KAROTİS İNTİMA MEDIA ÖLÇÜMÜ SAĞ-SOL:

SAĞLIKLI BİLGİLERİ KAYIT FORMU

ADI SOYADI:

YAŞ: PROTOKOL:

ADRES-TEL:

ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ:

DM: HT: SİGARA:

AİLE ÖYKÜSÜ: MI/SVH:

T. KOLESTEROL: LDL: HDL: TG:

AKŞ: İNSÜLİN: IR:

BOY: KİLO: BMI:

BEL ÖLÇÜMÜ: KALÇA ÖLÇÜMÜ:

KAROTİS İNTİMA MEDIA ÖLÇÜMÜ SAĞ-SOL: