T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. PERVİN CAN ŞANCI

İZMİR -2017

T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pervin CAN ŞANCI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatoş ÖNEN

İZMİR -2017

Dahiliye eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her konuda desteğini yanımda hissettiren, rol modelim, tez danışmanım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Fatoş ÖNEN ‘e;

Tüm eğitimim boyunca her türlü bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, hekim olma yolunda desteklerini her daim hissettiğim, saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma;

Tez yazım aşamasında tüm sabrıyla yanımda olan, ablalığını her daim hissedeceğim uzmanım Uzm.Dr. Gökçe KENAR’a ve kendimi hep evimde gibi hissettiğim tüm romatoloji bilim dalı ailesine;

Türkiye’de bir kız çocuğunun bugünlere gelmesinde şüphesiz en büyük emeğe sahip olan canım aileme;

Hep yanımda ve destekçim olacağını bildiğim eşim Emre ŞANCI’ya

Ve bu yoğun süreçte annesinden fedakarlık yapma olgunluğunu gösteren kızım Ece ŞANCI’ya

TEŞEKKÜR EDERİM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

TABLO LİSTESİ iv

KISALTMALAR v

ÖZET viii

SUMMARY x

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1.Psöriatik artrit 2

2.1.1.Tarihçe 2

2.1.2.Tanım ve sınıflama 2

2.1.3.Epidemiyoloji ve patogenez 3

2.1.4.Eklem tutulum tipleri ve sınıflandırma kriterleri 4

2.1.5.Klinik özellikler 6

2.1.6.Laboratuvar 9

2.1.7.Ayırıcı tanı 9

2.1.8.Prognoz 9

2.1.9.Tedavi 10

2.1.10.Hastalık aktivitesi değerlendirme ölçekleri 12

2.2. Metabolik sendrom tanım ve tanı kriterleri 16

2.2.1.Metabolik sendrom tedavisi

3.GEREÇ ve YÖNTEM 23

4.BULGULAR 25

5.TARTIŞMA 34

6.KAYNAKLAR **39**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Moll ve Wright Sınıflandırması ve Görülme Sıklığı

Tablo 2: CASPAR Kriterleri

Tablo 3: PsA'da kötü prognoz kriterleri

Tablo 4: PsA tedavisinde kullanılan DMARD'lar

Tablo 5: 1999-WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 6: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 7: Temd Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Tablo 8: Çalışma hastalarının demografik özellikleri

Tablo 9: PsA'lı hastalarda kullanılan DMARD sıklığı

Tablo 10: PsA'lı hastalarda ANTİ-TNF ve ustekinumab kullanım sıklığı

Tablo 11: PsA'lı hastalardaki metabolik sendrom sıklığının TA hastalarıyla karşılaştırılması

Tablo 12: MetS olan ve olmayan PsA hastalarının demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 13: MetS olan ve olmayan PsA hastalarında hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılmasıı

Tablo 14: Çok değişkenli regresyon analizinde sindesmofit varlığıyla ilişkili faktörler

Tablo 15: MetS olan ve olmayan PsA hastalarında radyografik bulguların karşılaştırılması

Tablo 16: Spearman korelasyon analizi ile hastalık aktivite parametrelerinin birbirleriyle ilişkisi

KISALTMALAR

ACR: *American College of Rheumatology*

AS: Ankilozan spondilit

ASAS: *The Assessment of SpondyloArthritis International Society*

ASQoL: *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

CASPAR: *The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group*

CPDAI: *Composite Disease Activity Index*

BRAF: *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatique Numeric Scale*

Cr: Kreatinin

CrCl: Kreatinin klirensi

CRP: C-reaktif protein

DAS: Hastalık aktivite indeksi

DAS28: Hastalık aktivite skoru

DİF: Distal interfalangeal

DLQI*: Dermatology Life Quality Index*

PASİ: *Psoriasis Area and Severity Index*

DMARD*: Disease-modifying antirheumatic drugs*

tsDMARD*: targeted syntetic* DMARD

bMARD: *biological* DMARD

csDMARD: *conventional synthetic* DMARD

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

DAPSA: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*

SF 36: *The Short Form Health Survey*

EULAR: *European League Against Rheumatism*

GRAPPA: *The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*

HAQ*: Health Assessment Questionnaire*

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA-B27*: Human Leukocyte Antigen*
B27
HLA-B39: *Human Leukocyte Antigen*
B39
KS: Kortikosteroid

KV: Kardiyovasküler

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MDA: Minimal Hastalık Aktivitesi

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

Odds oranı: Tahmini rölatif risk

PsA: Psöriatik Artrit

PsARC: Psöriatik Artrit Yanıt Kriterleri

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid Faktör

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SpA: Spondiloartrit

SPSS: *Statistical Package of Social Science*

USG: Ultrasonografi

VAS: Vizüel analog skala

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC*: White blood cell*

ÖZET

PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ

Amaç:

Psöriatik artrit (PsA)'li hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu durumun metabolik sendrom ve inflamasyon arasındaki ilişkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; PsA hastalarındaki metabolik sendrom sıklığını ve metabolik sendromun hastalık aktivitesiyle ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem:

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Romatoloji kliniğinde izlenen PsA hastaları alındı. Kontrol grubunu bir başka inflamatuvar hastalık olan Takayasu Arteriti (TA) hastaları (yaş ve cinsiyet uyumlu) oluşturdu. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ACT III tanı kriterleri kullanıldı.

PsA'lı hastalardaki hastalık aktivitesi; BASDAI, ASDAS, VAS hasta ve hekim, hassas ve şiş eklem değerlendirmesi (28/68), DAS28, DAPSA, CPDAI ve SPARCC entezit indeksi, ESH ve serum CRP düzeyleri ile değerlendirildi.

Fonksiyonel durumu değerlendirmek için BASFI ve BASMI; yaşam kalitesini değerlendirmek için HAQ, ASQoL ve DLQI; psöriazis şiddetini ölçmek için PASI kullanıldı. El ve sakroiliak eklem grafileri ve gerekli hastalarda sakroiliak eklem MR görüntülemeleri çekildi ve deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmamıza CASPAR sınıflandırma kriterlerini karşılayan 104 PsA

tanılı hasta (K: %63,5; ortalama yaş: 50,9 yıl; ortalama hastalık süresi: 8,69 yıl) ve kontrol grubu olarak ACR 1990 sınıflandırma kriterlerini karşılayan 28 TA tanılı (K: %89 ortalama yaş: 46,3±9.1 yıl) hasta alındı.

PsA'lı hastalardaki metabolik sendrom sıklığı, TA tanılı hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla %45,2 ve %21,4 p:0.023). Metabolik sendrom saptanan ve saptanmayan PsA'lı hastalarda NSAİİ, glukokortikoid, DMARDlar ve anti-TNF'lerin kullanımı ile kullanılan glukokortikoid dozları arasında anlamlı fark görülmedi.

Metabolik sendromu olan PsA'lı hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksek BASDAI, BASFI, BASMI, VAS, ASqOL, CPDAI, ASDAS ve HAQ skorları bulundu.

Metabolik sendromu olan PsA'lı hastalarda olmayanlara göre sindesmofit gürülme sıklığının arttığı görüldü (p=0.027). Periferal tutulum bulguları olan hassas ve şiş eklem sayısı, entezit skorları ve daktilit varlığıyla metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Sonuç:

Bu çalışmanın sonuçları; TA tanılı hastalara göre PsA'lı hastalarda metabolik sendrom sıklığının artmış olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, ayrıca metabolik sendromun özellikle aksiyel tutulumlu hastalarda, daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha ciddi hastalık seyriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Psöriatik artrit, metabolik sendrom, inflamasyon, sindesmofit

SUMMARY

FREQUENCY of METABOLIC SYNDROME in PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP with DISEASE ACTIVITY

Background: An increased prevalence of metabolic syndrome (MetS) has been reported in psoriatic arthritis (PsA) suggesting an association between the inflammation and MetS. The aim of this study is to investigate the frequency of MetS in PsA patients and its relationship with disease activity.

Methods: This study included patients with PsA followed in the Rheumatology outpatient clinic at Dokuz Eylul University. Age-matched patients with Takayasu arteritis (TA), an inflammatory systemic disease, were enrolled as diseased controls. The NCEP-ACT III criteria were used to identify subjects with MetS.

Disease activity was assessed in patients with PsA by using several parameters including BASDAI, ASDAS, VAS patients' and physician' global, Tender and Swollen joint assessment (28/68), DAS28, DAPSA, CPDAI and SPARCC Enthesitis Index. ESR and serum CRP levels were measured.

BASFI and BASMI were used to evaluate functional status and HAQ, ASQoL and DLQI to evaluate health and PASI to measure the severity of psoriasis. Hand and pelvis X-rays and sacroiliac joint MRIs were performed when indicated.

Results: There were 104 PsA patients (F: 63.5%, mean age: 50.9±13.0 years; mean disease duration: 8.69 ±6.5 years) who fulfilled the CASPAR criteria and 28 TA patients (F: 89%, mean age: 46.3±9.1) who fulfilled the ACR 1990 criteria. The prevalence of MetS was found to be considerably higher in PsA patients compared to TA patients (45.2% and 21,4 % respectively, p:0.023). In the comparison of PsA patients with and without MetS, no differences were found regarding treatment frequencies of NSAIDs,

glucocorticoids, DMARDs and anti-TNFs and also mean glucocorticoid dosages.

PsA patients with MetS had higher BASDAI, BASFI, BASMI, VAS, ASqOL, CPDAI, ASDAS and HAQ scores compared to PsA patients without MetS.

More patients with syndesmophytes were found among PsA patients with MetS compared to those without MetS (p=0.027).

There were no differences between indexes related predominantly peripheral involvement, such as tender and swollen joint counts, enthesitis score and presence of dactylitis and the presense of MetS.

Conclusion: This study demonstrates a higher prevalence of MetS in PsA patients compared to TA. It also suggests that MetS might be associated with high disease activity and more severe disease especially in patients with axial involvement.

Key words: Psoriatic Arthtitis, Metabolic Syndrome, Inflammation, Syndesmophitis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriatik artrit (PsA), spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklar içerisinde yer alan inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Psöriatik artrit periferik ve aksiyel eklemleri etkileyen; ek olarak daktilit, entezit, cilt ve tırnak tutulumuyla giden heterojen bir seyir gösterir [1].

Önceleri PsA'nın benign bir artropati olduğu düşünülüyordu [2], [3] , Ancak günümüzde, PsA'nın erozyonlarla giden ve ciddi sakatlıklara yol açabilen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son çalışmalar PsA'in inflamatuvar barsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes melllitus, metabolik sendrom, osteoporoz gibi çok sayıda eklem dışı hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir [4].

PsA'li hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların kardiyovasküler hastalıklara, sağlıklı kontrollere göre daha çok sıklıkta ve daha erken yakalandıkları gösterilmiştir [5]. Bu durumun, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalık gruplarına kıyasla PsA'lı hastalarda görülen daha yüksek kan lipid düzeyleri, artmış diabetes mellitus sıklığı ve obezite sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [6]. Artmış kardiyovasküler hastalık riskinin PsA'lı hastalarda artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğu gösterilmiş; artmış kardiyovasküler riskin de inflamasyonun tetiklediği olayların sonucu olan artmış insülin direnci, endotelyal hücre disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur [7].

Artmış kan basıncı, kan lipid düzeyleri, bel ve kalça çevresi ölçüm yükseklikleri, diabetes mellitus varlığı ile karakterize hastalık kompleksi, metabolik sendrom (MetS) olarak adlandırılmaktadır.

Çalışmadaki amacımız; PsA hastalarında, mortaliteye katkısı gösterilen ve büyük ölçüde değiştirilebilir bir risk faktörü olan MetS sıklığını tespit etmek ve MetS varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkisini ortaya koymaktır. PsA hastalarında metabolik sendrom varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkisinin gösterilmesi bu hastalarda primer koruyucu önlemlerin alınabilmesine ve hastalığın daha sıkı kontrolünün sağlanmasına katkı

sağlayabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİATİK ARTRİT

2.1.1. Tarihçe

PsA, psöriazis ile ilişkili kronik inflamatuvar artrit şeklinde tanımlanabilir [8]. Psöriazis ile artrit arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından tanımlanmıştır. "Psöriazis arthritique" terimi ise 1860 yılında Bazin tarafından kullanılmıştır [9]. Romatoid faktör (RF)'ün tespit edilmesi ile beraber RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması, RA için ayrı tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA'nın ayrı bir inflamatuvar hastalık olduğu üzerinde durulmaya başlanmıştır [10]. Amerika Romatizma Cemiyeti (*American College of Rheumatology*-ACR) 1964 yılında PsA'yı ayrı bir hastalık olarak onaylamış, PsA'nın seronegatif spondiloartritler içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamıştır. Psöriazis ve eklemlerde erozyonla giden, RF'nin negatif olduğu durum PsA olarak ifade edilmiştir. Aynı zamanda distal interfalengeal (DİF) eklem tutulum paterni, sakroiliyak tutulum, asimetrik artrit ve mutilan artrit tutulumları tanımlanmıştır. RA'dan farklı bir hastalık grubu olduğuna işaret etmek için seronegatiflik kavramına vurgu yapılmıştır [2].

2.1.2.Tanım ve Sınıflandırma

PsA psöriazisle ilişkili, RF negatifliği ile giden kronik inflamatuvar bir artrittir. Eklem destrüksiyonu yanında eklem dışı bulguların (göz, barsak, genitoüriner sistem) da eşlik edebildiği ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartrit ve andiferansiye spondiloartrit gibi seronegatif spondiloartrit grubundadır.

Prevalansı %0.04- 0.1 olup, her iki cinste de benzer sıklıkta görülür. El ve ayakların küçük eklemlerinin tutulumu, tipik olarak da DİF eklem tutulumu karakteristiktir. Asimetrik eklem tutulumu da belirgin bir özelliktir. Tırnak değişikliklerini de içeren tutulumlar sıklıkla DİF eklem tutulumu ile

ilişkilendirilmiştir. PsA hastalarının %40 kadarında vertebral kolonun etkilenmesi ile spondiloartrit ve sakroiliit de görülebilir [11]. Hastalarda eklem dışı bulgular da sıklıkla görülür. PsA nın bir bulgusu olan entezit kapsül ya da ligamanların yapışma yerlerinin inflamasyonu olarak tanımlanır ve PsA için oldukça tipiktir. En sık olarak da aşil tendiniti görülür. Psöriatik artrit hastalarının yarısından fazlasında eklem kıkırdağı ve kemik yapının destrüksiyonu sonucu oluşan 'artritis deformans' olarak adlandırılan deformiteler gelişebilir. Artritis deformans gelişen hastaların yaklaşık %30-40 kadarında 5 veya daha fazla eklem tutulumu olur ve bunların da %10 unda ciddi fonksiyonel kayıp söz konusudur. Hastaların çoğunluğunda (ortalama %70 hastada) eklem tutulumundan önce psöriatik deri tutulumu görülür.

2.1.3. Epidemiyoloji ve Patogenez

2010'da Türkiye'deki romatizmal hastalıkların prevalansını değerlendirmek amaçlı yapılan Havsa çalışmasında PsA prevalansı %0.05, psöriazis prevalansı %0.4, romatoid artrit prevalansı %0.321 olarak bulunmuştur [12]. PsA, %70 oranında psöriazisten sonra ortaya çıkar. PsA bazen (%10-15) psöriazis ile eş zamanlı olarak saptanabilir. Bazen de (%15-20) önce PsA sonra psöriazis ortaya çıkabilmektedir [13]. Erkek/kadın oranı genelde benzer olarak bildirilmektedir. Hastalığın başlama yaşı 30-55 yaşlar arasıdır [14].

PsA otoimmün ve otoinflamatuvar özellikler gösteren, kronik bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. PsA'nın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın klinik, genetik, immunolojik ve görüntüleme özelliklerinden gelen kanıtlar, kendine özgü doğası olan bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Psöriyaziste anormal doğal ve edinsel bir immün yanıt vardır ve bu inflamasyon, genetik olarak yatkın kişilerde; mekanik stres ve travma gibi çevresel faktörlerin tetiklemesiyle periferik eklem ve diğer bölgelere yayılabilir. Tümör nekrozis faktor-α, İnterlokin

(IL)-23 ve IL-17, patogenezde major rolü oynayan sitokinlerdir [15].

Aile ve ikiz çalışmaları hastalığın güçlü genetik temelleri olduğunu desteklemektedir. PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında PsA sıklığı artmıştır ve PsA konkordansı monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek saptanmıştır[16] . Psöriyazis ve PsA için en tutarlı genetik ilişki kromozom 6p'de bulunan major histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesinde yer alır. Bununla birlikte, MHC bölgesi dışında da birçok gen tespit edilmiştir. Bu yatkınlık genlerinin birçoğu psöriyazisle ortak iken bazıları PsA'e özgüdür. PsA'e özgü en belirgin genler şunlardır: HLA B27, HLA B38/39, MICA-A9, TNFα-238 and TNF-α308 polimorfizmleri, TNFα-857T/C alleli, rs1150735, TNIP1, REL, FBXL19, TYK2, KIR2DS2, IL-12β, IL-23A, IL-23R, STAT3 ve IL-23 lokusu [17].

Kemik rezorpsiyon ve formasyonunun bozulması, çeşitli sinyal ağlarındaki etkileşimden kaynaklanır [15]. HLA-B27 ve HLA-B39 gibi insan lökosit antijenleri progresif eklem hasarı ile ilişkilidir [18]. Nuclear faktör-κ β ligand reseptör aktivatörünün upregülasyonu osteoklastogenezisi uyarır ve eklemin osteoklastlar tarafından destrüksiyonuna yol açar [19], [20].

2.1.4.Eklem tutulum tipleri ve sınıflandırma kriterleri

PsA'da görülen eklem tutulum tipleri izole monoartritten ciddi destrüktif artrit olan artritis mutilansa kadar oldukça geniş yelpaze içinde seyreder. PsA'nın klinik tipleri ilk olarak 1973 de Moll ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmış; romatoid faktörü negatif, devam eden psöriazisi ve inflamatuvar aksiyel semptomları olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 1: Moll ve Wright Sınıflandırması ve Görülme Sıklığı [8]

Asimetrik oligoartrit	%70
Simetrik poliartrit	%25

(RA benzeri artrit)	
Distal interfalengeal eklem artriti	%5-10
Artritis mutilans	%5-10
Vertebral kolon tutulumu (spondilit ağırlıklı artrit)	%40

2006 yılında '*The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group'* (CASPAR) tarafından CASPAR kriterleri oluşturulmuştur. İnflamatuvar artrit, spondilit ve entezit gibi inflamatuvar kas-iskelet tutulumu olan 588 PsA hastası ve 536 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun analizi sonucu bu sınflandırma kriter grubu ortaya koyulmuştur. CASPAR kriterlerinin spesifitesi %98.7 ve sensitivitesi %91.4 'tür [21] (Tablo 2).

Tablo 2. Psöriatik artrit için CASPAR sınıflandırma kriterleri [21]

1-Psöriyazis bulgusu (a, b, c'den herhangi birisi)	a- Halen mevcut psöriyazis b- Geçmişte psöriyazis öyküsünün bulunması c- Psöriyazis için aile öyküsünün bulunması
2-Psöriyatik tırnak distrofisi	
3-Romatoid faktörün negatif olması	
4-Daktilit (a veya b'den herhangi birisi)	a- Halen mevcut b- Öyküde olan
5-Eklem çevresinde yani kemik oluşumu bulgusu	

İnflamatuvar eklem değişikliği (eklem, omurga veya entezeal) + aşağıdakilerden ≥3'ünün bulunması gerekir.

Moll ve Wright'ın sınıflandırma kriterleri uzun yıllar kullanılmış olmasına rağmen, bu kriterlerin sensitif olmak üzere planlandığı

görülmektedir; spesifitesi düşüktür. Bu nedenle seropozitif RA ve eş zamanlı psöriyazisi olan hastalarda hatalı klasifikasyona neden olabileceği düşünülebilir. CASPAR kriterleri düşük RF pozitifliğine rağmen PsA tanısı konulabilmesine olanak sağlar, ek olarak gerçek artrit yokluğunda entezit ve daktilit varlığı PsA sınıflandırmasını mümkün kılar [22]. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriyazis varlığı zorunlu değildir.

2.1.5. Klinik Özellikler

PsA seronegatif spondiloartritler grubunda yer alır. Tipik klinik semptom ve bulguları, el/ayak parmaklarının distalinde, DİF eklemlerde, sinoviyal şişlik veya el/ayak parmaklarından birinde hat boyunca tüm eklemlerde şişlik (ray şeklinde tutulum) ve hassasiyettir [23]. Psöriatik artrit izole monoartritten ciddi destrüktif artrite kadar değişen tiplerde seyreder. Jones ve arkadaşları, hastalığın başlangıçta çoğunlukla mono veya oligoartiküler olduğunu; ortalama 12,1 yıl takipte hastaların %63'ünün poliartiküler seyirli olduklarını bildirmişlerdir. Mono ve oligoartiküler artritin sıklığı, % 11-70 arasında değişmektedir [24].

Artritis mutilans, uzun süren hastalıkta görülmektedir. Spinal tutulumun sıklığı hastalık süresi uzadıkça artmaktadır. Psöriatik artritin oligoartiküler tipinde asimetri çok belirgindir. Poliartiküler seyreden tipi ise simetrik tutulum gösterir ve RA'dan zor ayırt edilebilir.

DİF eklemlerin tutulumu, psöriatik artrit açısından ayırt ettirici özelliktir [25] . Erken inflamatuvar artritte; psöriasisi bulunan hastaların %3,9'unda DİF tutulumu görülürken, psöriazisi bulunmayan hastaların ancak %0,3'ünde DİF eklemleri etkilenmiştir. Hastalığın erken döneminde DİF eklemlerinin etkilenmesi ilk bulgu olabilir. DİF eklem tutulumu sıklıkla daktilit ve psöriasisin tırnak değişiklikleri ile birlikte bulunur [9] .

Mono ve oligoartiküler artritin sıklığı, %11-70 arasında değişmektedir. Vakaların %90 kadarı başlangıçta oligoartiküler formdadır [26]. Oligoartiküler tutulum PsA tutulumunun en sık tipidir ve erkeklerde

görülme oranı daha yüksektir [9].

Simetrik poliartrit tipinde, el ve ayakların büyük eklemleri yanında küçük eklemler de tutulmuştur. Bu tablo klinik olarak romatoid artritten kolay ayırt edilemeyebilir. Ancak sıklıkla DİF eklem tutulumunun da olması, ayırıcı tanıda yardımcı olur. Bu tip artrit kadınlarda daha sık görülmektedir. Poliartiküler form PsA başlangıcında %3 oranında görülmekte iken klinikte yatan hastalarda %15-61 oranlarında görülmektedir. Bu tutulum tipine sahip hastalar daha uzun hastalık süresine sahiptir [9], [27] ve hastalarda eklem destrüksiyonu daha fazla görülmektedir [27].

Artritis mutilans, eklemlerde subluksasyon ve organizasyon bozukluğuna yol açan destrüktif ve erozif artritin son dönemidir. Parmaklarda teleskop bulgusu ortaya çıkar. Görülme sıklığı %5'in altındadır [8]. Uzun süren hastalıkta görülür.

Spondiloartrit ile seyreden tipi erkeklerde daha sıktır [10] ve sıklıkla sakroiliak eklem tutulumu ile beraberdir. Bilateral sakroiliak eklem tutulumunun büyük kısmında HLA-B27 pozitif bulunmuştur. Bu hastalarda spinal tutulum da takipte görülebilmektedir [28]. Spinal tutulumda, servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Spinal tutulum ya AS benzeri ankilozla giden ya da erozif , inflamatuvar tiptedir [29], [30]. PsA'da spinal tutulumun seyri AS'e göre daha iyidir [10].

Psöriatik artritte görülebilen diğer kas-iskelet sistemi bulguları şunlardır:

- Daktilit
- Entezit
- Periferik ödem
- Psöriatik oniko-pakidermo-periostiti

Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondiloartritlerin genel bulgusudur. El veya ayakta bir ya da iki parmağın tamamen şişliği şeklindedir. Daktilit PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık %30-40 oranında görülür [31], [32]. Genelde ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla

olmaktadır [23]. Daktilit ile DİF eklemlerin tutulumu arasında bir ilişki vardır [33]. Daktilit görülen parmakta erozyon daha fazla gelişir [23]. Manyetik rezonans görüntüleme; daktilitli parmakta yumuşak doku ödemini, fleksor tenosinoviti, kemik ödemi ve sinoviti desteklemektedir [34].

Entezit; tendon ve ligamaların kemiğe tutunma yerlerindeki inflamasyondur ve tüm spondiloartritlerde bu inflamatuvar lezyonun anahtar patogenik rolü olduğu düşünülmektedir [9]. Semptomatik entezopati PsA'da %20-40 oranında bulunur [35]. PsA'da entezit en çok aşil tendonu ve plantar fasyada görülmektedir. Entezit oligoartiküler tipte daha sık gözlenir [10].

Periferal ödem, inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA'da da olabilmektedir. Daha çok asimetrik olarak ve alt ekstremitede görülmektedir. Etkilenmiş olan bölgede tenosinovit, lokal entezit, ödem görülebilmektedir [36] . Genellikle steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Ayrıca PsA ile lenfödem birlikteliği de saptanmıştır [37]. Bu tablonun modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) ve steroide cevapları değişkendir [27].

Psöriatik onikopakidermoperiostitis, çok nadir vakalarda bildirilmiştir ve bir veya birden fazla parmak ucunda özellikle ayak baş parmağında ciddi tutulum, ciddi tırnak değişiklikleri, yumuşak doku şişliği ve radyografilerde belirgin periostal reaksiyon görülmesiyle karakterizedir [38].

Psöriatik lezyonlar hafiften çok yaygın forma kadar olabilmektedir [39]. Cilt lezyonunun şiddeti ile PsA şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır [40] . Bununla beraber %30-40 hastada psöriatik lezyonların artığı dönemde PsA'da alevlenmeler görülebilmektedir [39].

Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme ve subungal hiperkeratoz görülebilmektedir. Tırnak değişikliği ile DİF eklem tutulumu arasında %80-100 gibi yakın ilişki bulunmaktadır [9]. Tırnak değişikliği olanlarda DİF eklem tutulumu, DİF eklem tutulumu olanlarda ise tırnak değişikliği fazla oranda görülmektedir [40].

Göz tutulumu olarak en fazla konjunktivit görülürken (%20), anterior üveit yaklaşık %7-16 hastada görülebilmektedir. Oral ülserlere ve

üretrite PsA'lı hastalarda rastlanabilir [41]. Ayrıca hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu (%11), mitral valv prolapsus prevalansında artış (%56), aortik regürjitasyon, pulmoner fibrozis ve amiloidozis görülebilir [10].

2.1.6: Laboratuvar

PsA'da özellikli bir tanısal laboratuvar testi yoktur. Kronik hastalık anemisi, hipoalbüminemi, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artma, C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeylerinde artma hastalık aktivitesiyle ilişkilidir [9]. IgG ve IgA düzeylerinde artışla beraber poliklonal hipergamaglobülinemi vardır [28]. Poliartiküler tutulumlu vakalarda ESH ve CRP artışı hastalık aktivitesiyle ilişkilidir; diğer tutulumlarda bu kadar net ilişki gösterilememiştir [42]. Psöriatik artritli hastaların %5'inde RF, %10-14'ünde ANA, %6-10 'unda anti-CCP antikorlarının pozitifliği ve %20'sinde de hiperürisemi görüldüğü belirtilmiştir [10], [43].

2.1.7: Ayırıcı tanı

PsA çeşitli klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkabileceğinden ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır.

El eklem tutulumları dolayısıyla RA'dan ayrımının yapılması önemlidir. PsA cilt bulgularına dikkat edilmelidir. Ayrıca asimetrik tutulum, DİF eklem tutulumu paterni olması, tırnak değişikliklerinin eşlik etmesi, aksiyel tutulumun da eşlik etmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

DİF eklem tutulumu osteoartritte (OA)'de görüldüğünden ayırıcı tanıda OA de mutlaka düşünülmelidir. Heberden ve Bouchard nodülü ile 1. karpometakarpal eklem tutulumunun daha çok osteoartritte görülebileceğine dikkat edilmelidir.

Travma sonrası kalıcı artrit durumlarında da PsA düşünülmelidir.

2.1.8: Prognoz

Çalışmalar PsA'lı hastalarda yaşam beklentisinin sağlıklı kişilerden farklı olmadığını göstermiştir [28]. Progresif hastalık mortaliteyi artırır. PsA'nın , RA 'ya göre daha az fonksiyonel kayba neden olduğu gösterilmiştir[44].

Tablo 3.Psöriatik artritte kötü prognoz kriterleri [27]

• Jüvenil başlangıç
• Erken erişkinlik döneminde başlama
• Yaygın deri tutulumu
• Poliartiküler seyir
• Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt
• HIV enfeksiyonu ile birliktelik
• Bazı HLA antijenleri ile birliktelik • HLA-B27; omurga tutulumu ile ilişkili • HLA-B27,-B39,-DQw3; progresif seyir • HLA-DR3,-DR4; erozif hastalıkla birlikte

2.1.9: Tedavi

PsA tedavisinde temel amaçlar, semptom ve bulguları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, fonksiyonları korumak ve iyileştirmektir. Heterojen bir hastalık olduğundan tedavisi de eklem tutulum tipi (periferik artrit, entezit, daktilit, aksiyal) ve cilt-tırnak tutulumu başta olmak üzere eklem dışı bulgular göz önüne alınarak yapılmalıdır.

PsA tedavisinde kullanılan ilaçları 2 ana grup halinde incelemek mümkündür.

1. Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar (NSAİİ)
2. Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD)

Nonsteroid anti inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) hem periferik hem de aksiyel tutulumu olan PsA hastalarında kullanılmaktadır. NSAİİ'lerin PsA'daki etkinlikleri daha çok RA ve OA'li hasta grubundaki deneyimlere göre değerlendirilmektedir [45]. Psöriatik artrit tedavisinde kortikosteroidlerin yüksek dozda kullanımından kaçınılmalıdır; çünkü kortikositeroidlerin doz azaltılmasında cilt lezyonları aktive olabilmektedir, ciddi durumlarda lokal olarak ya da köprü tedavisi olarak kullanılmalıdır.

Methotreksate (MTX), PsA tedavisinde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olarak sıklıkla ilk tercih olan tedavi seçeneğidir. Artrit ve deri bulgularında iyileşme sağlar

Yine periferik eklem tutulumuyla giden formunda salazoprinin etkili olduğu gösterilmiştir; ağrılı, şiş eklem sayısında azalma, ESH'de düşme, hasta ve hekim değerlendirmelerinde iyileşme gözlenmiştir [46].

Psöriatik artritte kullanılabilecek diğer bir uzun etkili ilaç siklosporindir (CyA). Cilt ve eklem bulguları üzerine etkilidir [25].

Antimallaryal ilaçlar psöriatik deri lezyonlarını kötüleştirebilir; ek olarak cevabın geç ortaya çıkacağı ve hastalarda güneşe karşı hassasiyete neden olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır [47], [48].

Günümüzde yeni geliştirilen biyolojik ajanların da katılmasıyla DMARD terminolojisi ve sınıflaması değişmiştir [49] . Buna göre DMARD'lar 3 ana grup altında toplanmaktadır: konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARD), biyolojik DMARD'lar (bDMARD) ve hedefe yönelik sentetik küçük moleküller (tsDMARD).

Tablo 4. PsA tedavisinde kullanılan DMARD'lar [50]

csDMARD	**bDMARD**	**tsDMARD**
Metotreksat (MTX)	**Anti-TNF**	**Fosfodiesteraz inhibitörleri**

Sulfasalazin (SLZ)	Etanersept	PDE-4 inh
Leflunomid (LEF)	Adalimumab	**JAK inhibitörleri**
Siklosporin A (CyA)	İnfliksimab	Tofasitinib
	Golimumab	
	Certolizumab pegol	
	IL12/23 yolağını kullanan	
	Ustekinumab	
	IL-17 yolağını kullanan	
	Sekukinumab	
	Brodalumab	
	T hücre kostimülasyon blokajı	
	Abatasept	

2.1.10 Hastalık Aktivite Kriterleri

Psöriatik artritli hastalarda hastalık şiddetini değerlendirmek için çeşitli aktivite ölçekleri kullanılmaktadır. Ölçekler hastalık aktivitesini, yaşam kalitesini, fonksiyonel durumu ölçmek ve psöriazis şiddetini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir.

2.1.10.1.Hastalık aktivitesi değerlendirme ölçekleri:

Akut faz reaktanları (ESH ve CRP):

ESH: Pozitif akut faz reaktanıdır, inflamasyonu gösterir. Ancak teknik nedenlerle, anemi, gebelik, azotemi ve kolesterol yüksekliği gibi durumlarda ESH inflamatuvar bir olay olmadan yükselebilir.

CRP: Bu isim, *Streptococcus pneumoniae*'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için verilmiştir. CRP, infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. CRP'nin sentezi esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. Pozitif akut faz reaktanıdır, hastalığa özgün olmayıp sadece inflamasyonu göstermesine karşın bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izleminde önemlidir.

DAS28 (*The Disease Activity Score using 28 joints*): İlk olarak romatoid artritli hastalar için geliştirilmiştir [51] ama PsA' lı hastalar için de yüksek duyarlılıkta ve tanımlayıcı nitelikte olduğu kanıtlanmıştır [52], [53] . DAS28; hassas ve şiş eklem sayısı, akut faz reaktanlarından ESH veya CRP düzeyi ve hastanın genel değerlendirmesi olmak üzere dört değişkeni içerir. Yüksek duyarlılık oranına rağmen; değerlendirilen 28 eklemin, PsA için önemli olan eldeki DİF eklemleri, el bilek ve ayak eklemlerini içermemesi nedeniyle PsA'daki hastalık aktivitesini tam yansıtamamaktadır [54].

VAS (Vizüel Analog Skala) hasta ve hekim: Sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Hekim de aynı şekilde değerlendirmesini bu ölçek üzerinde yaparak değeri kaydeder [55].

BASDAI (*The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*): AS hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilmiştir. 6 sorudan oluşur; her bir soru 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış ölçekle kıyaslanır. Sorular yorgunluğu, spinal ağrıyı, eklem ağrısı ve şişliğini, sabah tutukluğunu ve hassas bölgeleri değerlendirir [56] .

ASDAS (*The AS Disease Activity Score*): AS hastalarında hastalık

aktivitesi değerlendirmek için oluşturulmuştur. Bel ağrısı, sabah tutukluğu, VAS hasta, periferik eklemlerde şişlik ve ağrı, CRP veya ESH değerlerinin ortalamasından oluşur. Elde edilen değere göre hafif, orta, ciddi hastalık olarak yorumlanır. Hastalık aktivitesini değerlendirmede BASDAİ ile iyi korele olduğu gösterilmiştir [57].

DAPSA (*the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis*): Aslında sıklıkla DİF eklemleri etkileyen diğer bir seronegatif spondiloartrit olan Reaktif Artrit (ReA) için geliştirilmiştir. DAPSA beş hastalık aktivite göstergesinin sayısal toplamına dayanır; hassas ve şiş eklem sayısı, CRP, VAS hasta ve VAS hekim. DAPSA PsA hastaları için iyi bağlantı , ayrım gücü ve ölçüt geçerliliğine sahiptir ve duyarlılığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir [58].

CPDAI (*the Composite Psoriatic Disease Activity Index*): DİF eklemleri içeren eklem sayısını kullanır. Ayrıca daktilit, entezit varlığı, HAQ (Health Assessment Questionnaire), aksiyel hastalık varlığı, BASDAI ve Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) değerlendirilmektedir. Psöriazis etkisi de Psoriasis Area Severity Index (PASI) ve Dermatology Life Quality Index (DLQI) kullanılarak birleştirilmektedir [59].

2.1.10.2. Fonksiyonel durumu değerlendirme ölçekleri:

BASFI (*the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*): Ağrı ve tutukluktan sonra AS'li hastalardaki en önemli problem fonksiyon kaybıdır. Tedavideki asıl amaç ağrıyı kontrol etmek ve fonksiyonu düzeltmektir. BASFI fonksiyonel durumu değerlendirmek için geliştirilmiş 8 sorudan ve günlük işlerle baş edebilmeyi değerlendiren 2 sorudan oluşur. Bu 10 sorunun ortalaması skoru verir [59] .

BASMI (*the Bath AS Metrology Index*): Ankilozan spondilitli hastalar için klinik olarak önemli en az sayıdaki ölçümle aksiyel durumu ve spinal hareketlerdeki önemli değişiklikleri belirlemek amacıyla geliştirilmiştir [60]. Tragus-duvar mesafesi, Schober testi, omurganın lateral fleksiyonu, servikal

rotasyonlar, intermalleolar mesafe ve göğüs duvarı ekspansiyonunun ölçümü yapılarak hesaplanır.

2.1.10.3.Yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleri:

HAQ (*Health Assessment Quastionare*): Romatoid artrit hastaları başta olmak üzere romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilmiştir. 20 sorudan oluşmuş sekiz aktiviteyi (madde) içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama ve günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. Fonksiyonel durumu yansıttığı ve skorun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir.

ASQoL *(The Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*): Ankilozan spondilitli hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Günlük aktiviteleri gerçekleştirebilme kabiliyetini ve psikolojik durumu değerlendiren 18 sorudan oluşur [61].

DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*): 1994 yılında geliştirilmiş ilk dermatoloji spesifik yaşam kalitesi değerlendirme aracıdır. Semptomlar ve hastanın hastalıkla ilgili düşünceleri, günlük aktiviteler, iş ve okul hayatı , kişisel ilişkiler ve tedaviyi sorgulayan 10 sorudan oluşur [62].

SF36 (36-Item Short Form Survey): Kendi kendini değerlendirme ölçeğidir ve fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel nedenlere bağlı), mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Türkçe formunun geçerliliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [63], [64].

2.1.10.4.Psöriasis şiddeti değerlendirme ölçeği

PASI (*The Psoriasis Area Severity Index*): Psöriazisin şiddetini tarif etmek için kullanılır. Psöriazisin şiddeti kızarıklık, sertleşme ve pullanmayla tarif edilir ve değerlendirmeye etkilenen alanın yüzdesi de eklenmektedir [65] .

2.2. Metabolik sendrom tanım ve tanı kriterleri

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayan; abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.

İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğuna dikkat çekmiş ve sendrom X olarak adlandırdığı bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir [66]. Metabolik sendromun temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır. Bu tabloda insülin direncinin merkezi bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de rol alan diğer faktörler arasındadır. Bazı çalışmalar obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğunu göstermektedir [67].

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6,7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan

METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre ise 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8) [68] .

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği; metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü Metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önerir [69] .

Tablo 5. 1999-WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diabetes mellitus

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg olmak veya antihipertansif kullanıyor olmak
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg /dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <45 mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ>30 kg/m^2 veya bel/kalça oranı erkekte >0.90 , kadında >0.85)
- Mikroalbuminüri (albumin /kreatinin oranı>30 mg/g)

Tablo 6. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri [70]

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

Tablo 7. TEMD Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus
- Bozulmuş glukoz toleransı
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi> 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ> 30 kg/m2 veya bel çevresi: erkeklerde> 94 cm, kadınlarda> 80 cm)

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır [69]. Bu kılavuza göre santral obezite ve yüksek trigliserid

düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir.

2.2.1. Metabolik sendrom bileşenleri

1. İnsülin direnci: Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine katkıda bulunur. İnsülin direnci sağlıklı bireylerde genetik olarak %25 oranında bulunmakta, bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde %60 ve tip 2 DM'lilerde ise %60-75 oranında saptanmaktadır [68].

2. Diabetes mellitus: Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasada, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.

3. Hipertansiyon: Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.

4. Dislipidemi: Metabolik sendromda trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır.

5. Obezite: Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF-a, IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır. Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır.

6. Koroner arter hastalığı: Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2'dir [68].

7. Subklinik inflamasyon: CRP düzeyleri; abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve kan glukozu gibi MetS bileşenleriyle korelasyon gösterir. MetS'lu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde bulunan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progressif olarak diyabet ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir [71] .

8. Non-alkolik yağlı karaciğer: Hepatosteatozda, insülin direncinin moleküler patogenezi multifaktöriyel gibi görünmekte olup, insülin etkisinin engellenmesinde rol oynayan birçok moleküler hedef belirlenmiştir. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve lipoliz ile hepatositlerde yağ birikimine neden olur [68]. İnsülin direnci; karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin %75 'inde hepatosteatoz, %20 'sinde steatohepatit ve %2 'sinde siroz gözlenir [68].

9. Polikistik over sendromu: İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karekterizedir. Hastaların yaklaşık

%50’si obezdir (özellikle santral obezite) ve %50-60’ında insülin direnci vardır. %40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür. Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski de artmıştır [72] .

10. Endotel disfonksiyonu: İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, nitrik oksit ve diğer vazodilatatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin ve TNF-α, IL-1 gibi inflamatuvar aracıların artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar. Endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olan mikroalbuminüri de kardiovasküler hastalık için bir morbidite göstergesidir [73] .

11. Hiperkoagulabilite: İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir. Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyonu uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve plazminojen aktivatör inhibitörü düzeylerinde artma metabolik sendromdaki protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır [74] .

2.2.2.Metabolik Sendrom Tedavisi

Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir [75] .

Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracağından yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol bırakılması konusunda bilgi verilmelidir.

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır [76].

Metformin ve tiazolidindionların insülin direncini azaltıcı etkileri vardır. Tiazolidindionların kilo artışına yol açan etkileri metabolik sendromda kullanımlarına engel teşkil etmektedir. Metformin klinik kullanım için uygun olabilir. Ancak, hiperglisemisi olmayan bireylerde yalnızca insülin direncini azaltmak amacıyla farmakolojik tedavi henüz önerilmemektedir.

Endojen kanabinoid reseptörlerine yönelik olan rimonobant ile yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür [21] . Ancak psikiyatrik yan etkileri nedeniyle bu ilaç klinik kullanımdan geri çekilmiştir.

Metabolik sendromlu hastalarda antihipertansif ilaçların kan basıncına etkileri yanında metabolik parametrelere etkileri de dikkate alınmalıdır. Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir.

Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz, riskli hastalarda günlük 75-100 mg asetilsalisilik asit önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel prospektif olarak planlanan çalışmamızda üniversitemiz etik kurul onamı alındı (karar no:2017/13-11). Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde izlem ve tedavisine devam edilen 18 yaşından büyük ve CASPAR tanı kriterlerini [21] karşılayan PsA hastaları alındı. Çalışma grubunda yer alan tüm bireylerden ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu elde edildi. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu özellikteki ACR 1990 Tanı Kriterlerine göre [77] tanı almış Takayasu Arteriti (TA) tanısıyla takip edilen hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

PsA hastaları tutulum ağırlıklarına göre aksiyel, periferik, hem periferik hem de aksiyel tutulumlu olgular olarak kategorize edildi. Özgeçmiş sorgulamasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve eşlik eden diğer hastalıklar yer aldı. Sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandı.

Vizit esnasında hastalarda kan basıncı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Hastalara ait gerekli laboratuvar verileri (açlık kan glukozu, lipid profili ve akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri) elde edildi ve aldıkları tedavileri ile birlikte önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi.

Psöriatik artrite ait hastalık tutulum paternleri (artrit, daktilit, cilt, entezit, spinal tutulum) kaydedildi. PsA'lı hastalardaki hastalık aktiviteleri; BASDAI, ASDAS, VAS hasta ve hekim, hassas ve şiş eklem değerlendirmesi (28/68), DAS28, DAPSA, CPDAI ve SPARCC entezit indeksi, ESH ve serum CRP düzeyleri ile değerlendirildi.

Fonksiyonel durumu değerlendirmek için BASFI ve BASMI; yaşam kalitesini değerlendirmek için HAQ, ASQoL, SF36 ve DLQI; psöriazis şiddetini ölçmek için PASI kullanıldı.

El ve sakroiliak eklem grafileri ve gerekli hastalarda sakroiliak eklem MR görüntülemeleri çekildi ve ilgili uzman ve öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. Radyografik sakroiliit varlığı, modifiye New York kriterlerinde [78] olduğu gibi direk grafide tek taraflı en az grade 3 sakroiliit veya bilateral grade 2 sakroiliit bulunması olarak tanımlandı. Sakroiliak manyetik rezonans görüntülemeleri *the Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) önerileri [69] doğrultusunda çekilerek değerlendirildi. Servikal, dorsal, lomber sindesmofit varlığı; gereken hastalarda çekilen ön-arka ve lateral direk grafilerle değerlendirildi. Aynı şekilde el grafileri ön-arka ve bilateral olarak değerlendirildi. Hastaların metabolik sendrom parametrelerini değerlendirmek üzere NCEP ATP III kriterleri (*The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria*) [70] kullanıldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 13.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için ortanca (median), minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Yaş haricindeki verilerin dağlımı normal olmadığından ortanca (median) ve çeyrekler açıklığı (ÇE) ile değerler değerlendirildi. Yaş için değerler ortalama (mean) ile verildi. Anlamlılık düzeyi olarak alfa=0,05 kabul edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastalık izlem parametreleri arası korelasyon Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 104 PsA hastası [66 kadın (%63,5), 38 erkek (%36,5), ortalama yaş: 50,9 yıl, ortalama hastalık süresi: 8,69 yıl)] yer almaktaydı. Kontrol grubu olarak alınan Takayasu Arteriti tanılı hastaların sayısı 28 idi: yaş grubu ve cins olarak hasta PsA grubu ile benzer özellikteydi (K: %89 ortalama yaş:46.3± 9,1 yıl).

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	Psöriatik Artrit	**Takayasu Arteriti**
Yaş ortalaması	50,9 yıl	46,3 yıl
Kadın	%63,5	%89
Erkek	%36,5	%11

Sigara kullanımı sorgulandığında %40,3 hastanın hiç sigara içmediği, %26 hastanın eskiden sigara kullanıcısı olduğu, %33,7 hastanın ise aktif kullanıcı olduğu görüldü.

PsA'lı hastalarda en sık kullanılan NSAİİ naproksen olup (%33,7); diğer NSAİİ'lar sıklık sırasına göre meloksikam (%17,3), diklofenak (%12,5), indometazin (%3,8) olarak değerlendirildi.

PsA'lı hastalarda kortikosteroid kullanımında; aktif kullanan, geçmişte kullanmış ve hiç kullanmamış hastaların yüzdeleri benzer sıklıktaydı (sırasıyla %38,5, %30,8, %30,8). Aktif steroid kullananlarda doz ortalaması 5.750 mg/gün (standart deviasyon 4.03) idi.

PsA'lı hastaların %79,8'i DMARD kullanıyordu. En sık kullanılan DMARD'ın %53,8 sıklıkla metotreksat (MTX) olduğu izlendi. Diğer kullanılan DMARD'lar sıklık sırasına göre leflunomid (LEF) (%13.5), sülfasalazin (SLZ) (%9.6), siklosporin A (CyA) (%1.9), azatiyopürin (AZA) (%1) idi. Kombine olarak ikinci bir DMARD kullanan 19 hasta vardı;

%52,6'sı MTX'e ek olarak leflunomid, %47,4'sı MTX'e ek olarak sülfasalazin kullanmaktaydı.

Tablo 9. PsA'lı hastalarda kullanılan DMARD sıklığı

DMARD	MTX	LEF	SLZ	AZA	CyA
n	56(%53,8)	24(%13,5)	19(%9,6)	1(%1)	2(%1,9)

104 PsA'lı hastanın 25 tanesi biyolojik ajan kullanıyordu (Tablo 10).

Tablo 10. PsA'lı hastalarda ANTİ-TNF ve ustekinumab kullanım sıklığı

	Sayı (n)	%
Adalimumab	7	6.7
Sertolizumab	5	4.8
Etanercept	5	4.8
İnfliksimab	4	3.8
Golimumab	3	2.9
Ustekinumab	1	1
Biyolojik almayan	79	76

PsA'lı hastaların %51'i periferik, %15,4'ü aksiyel, %33,7'si ise her iki tutulum paternindeydi. Periferik tutulum paterninde en sık görülen %66 sıklıkla oligoartiküler tutulumdu; diğer tutulumlar %18,3 poliartiküler, %7,8 monoartikülerdi. %40,4 hastanın sorgulamada Calin kriterlerine göre inflamatuvar bel ağrısı vardı. Pelvis grafisi çekilen 97 PsA'lı hastanın %19,2'sinde sakroiliit tespit edildi.

Servikal grafisi değerlendirilen 51 hastanın %29,4'ünde sindesmofit

vardı. Aynı şekilde dorsal grafisi değerlendirilen 58 hastanın %37,9'unda, lomber grafisi değerlendirilen 78 hastanın % 24,4'ünde sindesmofit görüldü.

Toplam 68 hastanın el grafisi değerlendirildi. Bu hastalardan %52,9'unda belirgin patoloji izlenmezken; %19,1'inde erozif, %8,8'inde osteoproliferatif, %19,1'inde hem osteoproliferatif hem de erozif değişiklikler izlendi.

PsA'lı hastaların %8,8'inde entezit, %8,7'sinde daktilit, %2,9'unda üveit görüldü.

PsA'lı hastaların 26'sında (%25) hiperglisemi, 64'ünde (%61,5) yüksek kan basıncı tespit edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre; ≥30 kg/m^2 olan 36 hasta (%34,6) tespit edilerek obez, 25 ile 29,9 kg/m^2 arasında olan 43 hasta (%41,3) tespit edilerek fazla kilolu (overweight) olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda PsA'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %45,2 olarak bulundu. PsA'lı hastalardaki metabolik sendrom sıklığı, TA tanılı hastalara (%21,4) göre belirgin oranda yüksekti (p:0.023).

Tablo 11. PsA'lı hastalardaki metabolik sendrom sıklığının TA hastalarıyla karşılaştırılması

	PsA n (%)	TA n (%)	P değeri
Metabolik sendrom	47 (45,2)	6 (21,4)	0.023

Metabolik sendrom olan ve olmayan PsA'lı hastalar arasında yaş bakımından anlamlı fark vardı. MetS olan PsA hastalarının yaş ortalaması 55.49, olmayan PsA hastalarının yaş ortalaması 47.28 'di (p: 0.001).

MetS olan ve olmayan PsA hastaları arasında cinsiyet bakımından

fark yoktu (p: 0.88).

MetS olmayan PsA hastalarında sigara içen hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü. MetS olmayan PsA'lı hastalarda aktif sigara kullanıcısı 26 (%45), eskiden kullanan 14(%24), hiç içmeyen 17(%29) idi. MetS olan PsA hastalarında ise aktif kullanıcı 9(%17), eskiden kullanan 13(%27), hiç içmeyen 25 (%53) hasta mevcuttu. Arada ki bu fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.016).

Beklenildiği üzere MetS olan PsA hastalarında VKİ, olmayanlara kıyasla anlamlı oranda yüksekti. MetS olan hastalarda VKİ ort 30,3, olmayanlarda 26,4 olarak bulundu (p <0.001). Çalışmaya dahil edilen PsA hastalarının %34,6'sında obezite; %41,3'ü fazla kilolu olma durumu tespit edildi. Bu oranlar kontrol grubundaki TA hastalarında obezite/fazla kiloluluk oranlarından anlamlı yüksek tespit edildi (sırasıyla PsA %76, TA %50, p<0.05). MetS olan PsA hastalarının 44'ü (%93) obez ya da fazla kiloluydu. MetS olmayan PsA hastalarının 35'i (%61) obez ya da fazla kiloluydu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.000). İleri yaş, artmış vücut kitle indeksi ve beraberinde obezitesi olan PsA'lı hastalarda anlamlı olarak daha fazla MetS olduğu görüldü.

MetS olan ve olmayan PsA hastalarında hastalık süreleri benzerdi.

Tablo 12. Metabolik sendrom olan ve olmayan PsA hastalarının demografik verilerinin kıyaslanması

	MetS olan PsA hastaları (n:47) (%)	MetS olmayan PsA hastaları (n: 57) (%)	P değeri
Yaş(ortanca)	55.49	47.28	0.001
Cins (K; %)	34 (72)	32 (56)	0.880
Sigara (n; %) Hiç içmeyen	25 (53)	17 (29)	0.016

Eskiden içen Aktif kullanıcı	13 (27) 9 (19)	14 (24) 26 (45)	
VKİ, ort (IQR)	30.3 (6.6)	26.4 (5.9)	<0.001
Obezite/ kilolu (n, %)	44 (93)	35(61)	<0.001
Hastalık süresi (yıl), ort (IQR)	7 (6)	9 (8)	0.386

MetS olan PsA hastalarında hastalık aktivite ölçekleri olan BASDAİ (p:0.042), BASFİ (p:0.009), BASMİ (p:0.001), VAS (p:0.030), CPDAİ (p:0.049), ASqOL (p:0.017), ASDAS (p:0.008), HAQ (p:0.011) skorları MetS olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. DAS28(p:0.059), PASI(p:0.164), DLQI(p:0.794), VAS hekim(p:0.151) ve DAPSA (p:0.190) skorları arasında anlamlı fark yoktu.

MetS olan PsA hastaları ile olmayan PsA hastaları arasında hassas ve şiş eklem sayısı, ESR ve CRP düzeyleri arasında fark bulunmadı.

Tablo 13. MetS olan ve olmayan PsA hastalarında hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

	MetS olan PsA hastaları (n:47) Ort (IQR)	MetS olmayan PsA hastaları (n: 57) Ort (IQR)	P değeri
BASDAI	22 (34)	11 (25)	0.042

BASFI	18 (36)	5 (14)	0.009
BASMI	20 (20)	10 (20)	0.001
VAS	31 (33)	20 (31)	0.030
DAS28	2.6 (1.2)	2.1 (1.4)	0.059
PASI	0.1 (4.8)	1.5 (7.2)	0.164
CPDAI	6.3 (6.0)	3.6 (7.4)	0.049
ASqOL	7 (8)	3.0 (6)	0.017
DLQI	0 (4)	1 (2)	0.794
ASDAS	2.5 (1.8)	1.7 (1.2)	0.008
HAQ	0.375 (1.125)	0.125 (0.438)	0.011
VAS hekim	16 (17)	13 (16)	0.151
DAPSA	15.8 (13.4)	10.6 (19.9)	0.190
Hassas eklem sayısı	1(2) min:0 max:9	0 (1) min:0 max:6	0.310
Şiş eklem sayısı	0 (1) min:0 max:5	0 (1)min:0 max:4	0.830
ESH (mm/h)	11(13)	10 (15)	0.478
CRP (mg/L)	5.5 (9.6)	3.8 (5.6)	0.280

MetS olan ve olmayan PsA hastalarının radyografik bulguları kıyaslandığında MetS olanlarda sindesmofit sıklığının anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p: 0.027). Sindesmofitle ilişkili olabilecek diğer faktörler tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ileri yaş, ESH

yüksekliği, BASFI, ASQoL, DMARD kullanımı ve MetS varlığı ile ilişkili olduğu görüldü. Çok değişkenli regresyon analizinde; sindesmofit varlığının metabolik sendromla ilişkisini kaybettiği; ileri yaş ve ESH yüksekliği ile olan ilişkisinin devam ettiği görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Çok değişkenli regresyon analizinde sindesmofit varlığıyla ilişkili faktörler

	P değeri	OR
Yaş	0.000	1.186
ESH	0.015	1.089

İnflamatuar bel ağrısı, radyografik ve MR değerlendirmede sakroiliit ve el grafisindeki erozyon ve osteoproliferatif değişikliklerin sıklıklarının MetS olan ve olmayan PsA hastaları arasında farklı olmadığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15: MetS olan ve olmayan PsA hastalarında radyografik bulguların karşılaştırılması

	MetS olan PsA hastaları (n:47)	MetS olmayan PsA hastaları (n: 57)	P değeri
Sindesmofit sıklığı n, (%)	22/36 (61)	16/44 (36)	0.027
Sakroiliit sıklığı (radyografik) (n, %)	8/44 (18)	13/53 (24)	0.296
El grafisi erozyon (n, %)	12/31 (38)	14/37 (37)	0.589

El grafisi osteoproliferasyon (n, %)	9/31 (29)	10/37 (27)	0.589
SİE MR'da aktif sakroilİit (n, %)	9/13 (69)	10/18 (55)	0.440

Metabolik sendromu olan PsA hastaları ile olmayan PsA hastaları arasında daktilit, üveit ve entezit sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. NSAİİ, DMARD, TNF ve kortikosteroid gibi ilaç kullanımları ve dozları arasında da gruplar arasında fark bulunmadı.

PsA aktivite ve izlem skorlarından son yıllarda geliştirilen bileşik skorlamalar değerlendirildiğinde, bu skorların birbirleriyle ve diğer aktivite göstergeleriyle iyi korelasyon gösterdikleri tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16: *Spearman* korelasyon analizi ile hastalık aktivite parametrelerinin birbirleriyle ilişkisi

	CRP	ESH	BASDAİ	ASDAS	DAS28	CPDAİ	DAPSA
CRP		.444**	.046	.462**	.464**	.210*	.748**
ESH	.444**		.099	.309**	.301**	.170	.420**
BASDAİ	.046	.099		.653**	.540**	.686**	.329**
ASDAS	.462**	.309**	.653**		.671**	.629**	.537**
DAS28	.464**	.301**	.540**	.671**		.880**	.740**

CPDAİ	.210*	.170	.686*	.629**	.880**		.581**
DAPSA	.748**	.420**	.329**	.537**	.740**	.581**	

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı. *. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda PsA tanılı hastalarda MetS sıklığı %45,2 olarak tespit edildi. Bu değer kontrol grubu olarak aldığımız yaş ve cinsiyet benzer bir diğer inflamatuvar hastalık olan TA hastalarında saptanan sıklığa (%21,4) göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Türkiye'de MetS genel popülasyon tarama çalışması kapsamında değerlendirilen erişkin MetS sıklığı %35 [67] olup, çalışmamızda PsA hastalarındaki MetS sıklığının bu değere göre de daha yüksek olduğu görülmektedir.

Türkiye'den yakın zamanlı yapılan Özkan ve ark'nin çalışmasında PsA'lı hastalarda MetS sıklığı çalışmamızla benzer şekilde %40.6 idi [79]. Haroon ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada da PsA'lı hastalarda MetS sıklığı bizim çalışmamıza çok benzer oranda, %44 olarak bulunmuştur [80]. Literatürde Mok ve arkadaşlarının [6] yaptığı RA lı hastalarla PsA lı hastalardaki MetS sıklığının karşılaştırıldığı çalışmada PsA lı hastalarda MetS sıklığı %20 - %38 arasında bulunmuş; bu değer çalışmamıza göre daha düşük olmakla birlikte yine de bir diğer inflamatuar hastalık olan RA'dan yüksek oranda görülmesi dikkat çekici olmuştur. Labitigan ve ark 'ın çalışmasında ise 294 PsA lı hasta ile 162 RA hastası yine MetS sıklığı yönünden karşılaştırılmıştır. İleri yaşla doğru orantılı olarak artan MetS sıklığı göz önüne alındığında, bu çalışmaya alınan PsA lı hastaların yaş ortalamasının daha düşük olmasına rağmen MetS sıklığı (%27) RA lı hastalardan yüksek (%19) bulunmuştur [82]. Bu da hastalıkla ilişkili inflamatuvar sürecin esas anahtar rolü oynadığını düşündürmektedir.

PsA'lı hastalarda artmış MetS sıklığının hastalık aktivitesiyle ilişkisini değerlendirmek ve böylece artmış inflamasyon varlığının MetS gelişimine katkısının olup olmadığını anlamak amacıyla PsA aktivite izlem paramatrelerinden birçoğu çalışmamızda yer aldı. PsA heterojen bir hastalık olması nedeni ile periferik eklem tutulumu, aksiyel tutulum, entezit, daktilit,

deri ve tırnak tutulumlarından biri veya birkaçının ön planda olduğu değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Bu durum, günümüzde hastalık aktivitesini değerlendirmede bileşik skorların kullanımının önünü açmıştır. PsA'da hastalık aktivite kriterleri olarak uzun süredir kullanımda olan ve aslında RA ve AS gibi diğer hastalıkların değerlendirilmesi için tasarlanmış DAS28, hassas ve şiş eklem sayımı, BASDAI, BASFI, BASMI gibi temel skorların yanısıra, yakın zamanda PsA'ya özel geliştirilmiş olan CPDAI, DAPSA gibi bileşik skorları da bu çalışmada kullandık. Hastaların yaşam kalitesini de HAQ, ASqOL ve DLQI ve cilt tutulumunun ciddiyetini ve şiddetini PASI izlem skoru ile değerlendirdik. ESH ve CRP gibi laboratuvar göstergelerinin MetS olan ve olmayan hastalar arasında fark göstermemesine karşın ASDAS ve BASDAI gibi aktivite indekslerinin ve yine; ön planda aksiyel hastalığı ilgilendiren BASFI, BASMI ve ASqOL gibi ölçeklerin MetS olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunması dikkat çekiciydi. Daha çok periferik tutulumla ilişkili olan DAS28, daktilit ve entezit göstergeleri ise MetS olan ve olmayan PsA hastaları arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Bu sonuçlar MetS ile aksiyel tutulumun ciddiyeti arasında bir ilişki olabileceğini akla getirdi.

Literatürde, inflamatuvar romatizmal hastalığı olmayan kontrol grupları ile karşılaştırılan PsA tanılı hastalarda iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, periferik damar hastalığı, konjestif kalp yetmezliği , serebrovasküler hasar, hipertansiyon, tip 2 DM ve hiperlipideminin daha sık olduğu gösterilmiştir [82]. Bu çalışmalardaki sonuçlar PsA'lı hastalarda daha sık diyastolik ve sistolik kan basıncı artışları ve insülin direnci olduğunu, böyle hastaların CRP ve WBC değerleri gibi inflamatuvar belirteçlerinin daha yüksek bulunduğunu göstermiştir. Bu araştırmalar da çalışmamızı destekler nitelikte inflamasyonla bağlantılı olarak metabolik sendromun PsA hastalarında yüksek sıklıkta olduğunu ve inflamatuvar hastalığın şiddeti ile kuvvetli bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir [85]. Haroon ve ark'ın

2014 yılında yaptığı çalışmada PsA ve MetS'un insülin direnci (IR) üzerinden aynı inflamatuvar yolağı kullandığı [84] yine Haroon 'un 2016 da benzer hasta grubunda yaptığı çalışmasında MetS ve PsA'nın cilt ve kas-iskelet sistemi inflamasyonunun etkileşimi ile KVH riskinde artışa yol açan büyük inflamasyonun gelişiminde rol oynadığı üzerine vurgu yapılmıştır [79]. Bu nedenle inflamatuvar bir grup hastalığın kontrol altına alınması diğer hastalığın da kontrol altında olacağını düşündürmektedir.

PsA hastalarında MetS varlığının hastalık aktivitesi ilişkisini araştıran dolaylı çalışmalar olmakla birlikte biz çalışmamızda PsA'nın heterojen yapısını uygun şekilde ortaya koyabilmek için daha çok diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklar için tanımlanmış ASDAS, BASDAİ, DAS28 gibi indeksler dışında PsA için tanımlanmış kompozit indeksleri de kullandık. PsA'da MetS ile hastalık aktivitesi ve ciddiyetini araştıran çalışma sayısı çok fazla değildir. Ayrıca bu çalışmalarda genellikle az sayıda ve tekli izlem ölçütleri tercih edilmiştir. Haroon ve ark.'nın çalışmasında, PsA hastalarında hastalık aktivite göstergesi olarak güncel cilt skorlarından PASI, inflamatuvar belirteçler olan CRP ve ESH , hassas ve şiş eklem sayısı , daktilit ve entesit varlığı , HAQ skoru, DLQI, *Bristol Rheumatoid Arthritis Fatique Numeric Scale* (BRAF) ve radyografik incelemeler kullanılmış, MetS ile radyografik hasar arasında bir ilişki gösterilmiş ancak inflamasyon parametreleri ve klinik ile bir ilişki bulunmamıştır [84]. Costa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tümör nekroz faktör alfa inhibitörü (TNFi) kullanan PsA hastalarında metabolik sendrom sıklığının hastalık aktivitesiyle ilişkisi değerlendirilmiş; hastalık aktivite değerlendirilmesi hassas ve şiş eklem sayısı, PASI, entesit indeksi, HAQ, VAS, ESH, CRP ve minimal hastalık aktivite kriterleri (MDA) kullanılarak yapılmıştır. MetS olan PsA hastalarında hem aktivitenin daha yüksek olduğu hem de tümör nekroz faktör alfa inhibitörü (TNFi) tedavisiyle remisyona girme hızının MetS olmayan hasta grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir [85].

Günümüzde SpA hastalarında sindesmofit gelişiminin patofizyolojik yolakları henüz aydınlanmamış konulardır. İlgi çekici olarak çalışmamızda sindesmofit sıklığı MetS olan PsA hastalarında olmayanlara kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.027$). Çoklu değişkenli regresyon analizi yapıldığında sindesmofit varlığı ile MetS'un ilişkisini kaybettiği ama ileri yaş ve ESH yüksekliği ile olan ilişkisinin devam ettiği görüldü. Ancak hastalık süresiyle sindesmofit varlığı arasında bir ilişki yoktu.

Çoklu değişkenli regresyon analizinde ilişkisini kaybetmesine rağmen korelasyon analizinde anlamlı pozitif ilişki saptanması MetS varlığının sindesmofit oluşumu ile ilişkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir; bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PsA izleminde bileşik skorların kullanımı 2010'dan itibaren DAPSA'nın [86], 2011'den itibaren CPDAI'nin [87] ve 2013'ten itibaren PASDAS'ın [87] geliştirilmesi ile gündeme gelmiştir. Bu skorlarda PsA hastalarında eklem tutulumlarının ve AFR'lerin değerlendirilmesinin yanısıra cilt tutulumu ve yaşam kalite ölçekleri gibi hastalığın diğer komponentleri de değerlendirilmektedir. 2014'de Acosta ve arkadaşlarının yaptığı PsA aktivite indekslerini değerlendiren çalışmada, diğer aktivite indeksleriyle CPDAI'nın zayıf korelasyon içinde olduğu gösterilmesine rağmen [4] bizim çalışmamızda bu güncel bileşik skorların diğer izlem skorları ile iyi korele olduğu tespit edilmiştir. Son dönemde geliştirilen birleşik skorların PsA'lı hastalardaki birbirleriyle olan korelasyonuyla ilgili kısıtlı veri olduğundan çalışmamız bu açıdan da önemlidir.

Sonuç olarak; PsA'lı hastalarda artmış MetS sıklığıyla beraber hastalık aktivitesiyle olan ilişkisinin gösterilmesi PsA'lı hastaları sadece kas-iskelet sistemi yönünden değerlendirmenin yeterli olmadığını, hastanın

metabolik durumunun da değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Büyük ölçüde değiştirilebilir bir risk faktörü olan MetS kontrol altında tutulabilir, neden olduğu inflamasyon baskılanarak geri dönüşümşüz olabilen sekonder organ hasarları engellenebilir, hastaların morbidite ve mortalitelerinde azalma sağlanabilir.

Artan yaşla doğru orantılı olarak daha fazla MetS görülmesi bu hastaları komorbiditeler ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha riskli duruma düşürmektedir. Psöriatik artrit hastalarında metabolik sendrom varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkisinin gösterilmesi bu hastalarda primer koruyucu önlemlerin alınabilmesine ve hastalığın daha sıkı kontrolünün sağlanmasına katkı sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

[1] P. J. Mease, “Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. Suppl 1, pp. i77–i84, Mar. 2011.

[2] V. WRIGHT, “Psoriasis and arthritis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 15, no. 4, pp. 348–56, Dec. 1956.

[3] R. Scarpa, G. della Valle, E. Lubrano, C. di Girolamo, A. Del Puente, and P. Oriente, “Psoriatic arthritis (PA): a harmless disease?,” *Br. J. Rheumatol.*, vol. 31, no. 3, pp. 210–1, Mar. 1992.

[4] M. L. Acosta Felquer *et al.*, “Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 33, no. 9, pp. 1323–1330, Sep. 2014.

[5] K. Wong, D. D. Gladman, J. Husted, J. A. Long, and V. T. Farewell, “Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 40, no. 10, pp. 1868–72, Oct. 1997.

[6] M. Labitigan *et al.*, “Higher Rates and Clustering of Abnormal Lipids, Obesity, and Diabetes Mellitus in Psoriatic Arthritis Compared With Rheumatoid Arthritis,” *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 66, no. 4, pp. 600–607, Apr. 2014.

[7] W.-H. Boehncke, S. Boehncke, A.-M. Tobin, and B. Kirby, “The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity.,” *Exp. Dermatol.*, vol. 20, no. 4, pp. 303–7, Apr. 2011.

[8] J. M. Moll and V. Wright, “Psoriatic arthritis.,” *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 3, no. 1, pp. 55–78, 1973.

[9] I. N. Bruce and D. D. Gladman, “Psoriatic arthritis: recognition and management.,” *BioDrugs*, vol. 9, no. 4, pp. 271–8, Apr. 1998.

[10] E. Hr, “psöriatik artritin klinik özellikleri,” *turkish J. Rheumatol.*, 2000.

[11] U. Mrowietz and K. Reich, “Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment.,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 106, no. 1–2, p. 11–8, quiz 19, Jan. 2009.

[12] N. Çakır *et al.*, “The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study,” *Rheumatol. Int.*, vol. 32, no. 4, pp. 895–908, Apr. 2012.

[13] D. G. Leonard, J. D. O'Duffy, and R. S. Rogers, "Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 53, no. 8, pp. 511–8, Aug. 1978.

[14] D. D. Gladman, R. Shuckett, M. L. Russell, J. C. Thorne, and R. K. Schachter, "Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients.," *Q. J. Med.*, vol. 62, no. 238, pp. 127–41, Feb. 1987.

[15] Hakan EMMUNGİL, "Psoriatic Arthritis; Etiology and Pathogenesis," *türkiye Klin. romatoloji özel Sayısı,* vol. 9, p. 1, 2016.

[16] T. JD., *Spondiloartritler*. 2007.

[17] zihni figen Yargucu, "psoriyatik-artrit-genetik-ozellikleri," *Turkiye Klin. J Rheumatol-Special Top. 2016;9(1)8-12*.

[18] D. D. Gladman, V. T. Farewell, K. A. Kopciuk, and R. J. Cook, "HLA markers and progression in psoriatic arthritis.," *J. Rheumatol.*, vol. 25, no. 4, pp. 730–3, Apr. 1998.

[19] H. Robinson, S. Kelly, and C. Pitzalis, "Basic synovial biology and immunopathology in psoriatic arthritis.," *J. Rheumatol. Suppl.*, vol. 83, no. 0, pp. 14–6, Aug. 2009.

[20] C. L. Danning, G. G. Illei, C. Hitchon, M. R. Greer, D. T. Boumpas, and I. B. McInnes, "Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis.," *Arthritis Rheum.*, vol. 43, no. 6, pp. 1244–56, Jun. 2000.

[21] W. Taylor *et al.*, "Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.," *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 8, pp. 2665–73, Aug. 2006.

[22] V. Chandran, "Spondyloarthritis: CASPAR criteria in early psoriatic arthritis," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 8, no. 9, pp. 503–504, Jul. 2012.

[23] J. E. Brockbank, M. Stein, C. T. Schentag, and D. D. Gladman, "Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity?," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, no. 2, pp. 188–90, Feb. 2005.

[24] N. J. McHugh, C. Balachrishnan, and S. M. Jones, "Progression of peripheral

joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study.," *Rheumatology (Oxford).*, vol. 42, no. 6, pp. 778–83, Jun. 2003.

[25] Y. A. E. KART-KÖSEOĞLU Hamide, "psöriatik artrit," *Turkiye Klin. J Immunol Rheumatol*, no. 4(1):44-53, 2004.

[26] P. S. Helliwell, "Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 16, no. 4, pp. 344–9, Jul. 2004.

[27] K. G, *Ankara Üniversistesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kitabı,*. 2014.

[28] J. C. Torre Alonso, A. Rodriguez Perez, J. M. Arribas Castrillo, J. Ballina Garcia, J. L. Riestra Noriega, and C. Lopez Larrea, "Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients.," *Br. J. Rheumatol.*, vol. 30, no. 4, pp. 245–50, Aug. 1991.

[29] C. Salvarani *et al.*, "The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 51, no. 1, pp. 73–7, Jan. 1992.

[30] T. Jenkinson, J. Armas, G. Evison, M. Cohen, C. Lovell, and N. J. McHugh, "The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study.," *Br. J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 3, pp. 255–9, Mar. 1994.

[31] D. Veale, S. Rogers, and O. Fitzgerald, "Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis.," *Br. J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 2, pp. 133–8, Feb. 1994.

[32] G. D. Harris E, Budd R, Freistein G, *Kelly"s Textbook of Rheumatology.* 2005.

[33] L. Hellgren, "Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations.," *Acta Rheumatol. Scand.*, vol. 15, no. 4, pp. 316–26, 1969.

[34] I. Olivieri *et al.*, "Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging.," *Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 9, pp. 1524–8, Sep. 1996.

[35] P. J. Mease *et al.*, "Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT).," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 5, pp. 702–9, May 2009.

[36] F. Cantini *et al.*, “Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study.,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 19, no. 3, pp. 291–6.

[37] D. M. Mulherin, O. FitzGerald, and B. Bresnihan, “Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis.,” *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 22, no. 5, pp. 350–6, Apr. 1993.

[38] P. Goupille, J. Laulan, V. Védère, G. Kaplan, and J. P. Valat, “Psoriatic onycho-periostitis. Report of three cases.,” *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 24, no. 1, pp. 53–4, 1995.

[39] R. S. Stern, “The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis.,” *J. Rheumatol.*, vol. 12, no. 2, pp. 315–20, Apr. 1985.

[40] M. R. Cohen, D. J. Reda, and D. O. Clegg, “Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies.,” *J. Rheumatol.*, vol. 26, no. 8, pp. 1752–6, Aug. 1999.

[41] D. D. Gladman, “Psoriatic arthritis.,” *Baillieres. Clin. Rheumatol.*, vol. 9, no. 2, pp. 319–29, May 1995.

[42] P. Helliwell, A. Marchesoni, M. Peters, M. Barker, and V. Wright, “A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis.,” *Br. J. Rheumatol.*, vol. 30, no. 5, pp. 339–45, Oct. 1991.

[43] E. Korendowych, P. Owen, J. Ravindran, C. Carmichael, and N. McHugh, “The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis.,” *Rheumatology (Oxford).*, vol. 44, no. 8, pp. 1056–60, Aug. 2005.

[44] H. M. Bruce IN and W. M. Silman AJ, JS, Weinblat ME, “Psoriatic Arthritis: Clinical Features.,” *Rheumatol. 4th ed. Philadelphia Elsevier Limited;*, pp. 1165–76, 2008.

[45] P. J. Mease, “Psoriatic arthritis assessment and treatment update,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 21, no. 4, pp. 348–355, Jul. 2009.

[46] L. Gossec and J. S. Smolen, “Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations.,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 33, no. 5 Suppl 93, pp. S73-7, 2015.

[47] T. Pincus, M. J. Bergman, and Y. Yazici, “Limitations of clinical trials in chronic diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis?,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 33, no. 5 Suppl 93, pp. S82-93.

[48] G. Schett, “Apremilast in psoriatic arthritis,” *Clin Exp Rheumatol*, vol. 33, pp. 98–100, 2015.

[49] J. S. Smolen, D. van der Heijde, K. P. Machold, D. Aletaha, and R. Landewé, “Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, no. 1, pp. 3–5, Jan. 2014.

[50] L. Gossec *et al.*, “European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, no. 3, pp. 499–510, Mar. 2016.

[51] M. L. Prevoo, M. A. van ’t Hof, H. H. Kuper, M. A. van Leeuwen, L. B. van de Putte, and P. L. van Riel, “Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 38, no. 1, pp. 44–8, Jan. 1995.

[52] J. Fransen *et al.*, “Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, no. 10, pp. 1373–8, Oct. 2006.

[53] D. D. Gladman *et al.*, “Outcome measures in psoriatic arthritis.,” *J. Rheumatol.*, vol. 34, no. 5, pp. 1159–66, May 2007.

[54] D. D. Gladman, C. Antoni, P. Mease, D. O. Clegg, and P. Nash, “Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome,” *Ann. Rheum.*

Dis., vol. 64, no. suppl_2, p. ii14-ii17, Mar. 2005.

[55] W. W. Downie, P. A. Leatham, V. M. Rhind, V. Wright, J. A. Branco, and J. A. Anderson, "Studies with pain rating scales.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 37, no. 4, pp. 378–81, Aug. 1978.

[56] S. Garrett, T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, and A. Calin, "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.," *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2286–91, Dec. 1994.

[57] C. Fernández-Espartero *et al.*, "Validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, no. 7, pp. 1350–1355, Jul. 2014.

[58] M. Schoels, "Psoriatic arthritis indices.," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 32, no. 5 Suppl 85, p. S-109-12.

[59] S. Garrett, T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, and A. Calin, "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.," *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2286–91, Dec. 1994.

[60] L. C. Doward *et al.*, "Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 62, no. 1, pp. 20–6, Jan. 2003.

[61] V. J. Lewis and A. Y. Finlay, "A Critical Review of Quality-of-Life Scales for Psoriasis," *Dermatol. Clin.*, vol. 23, no. 4, pp. 707–716, Oct. 2005.

[62] H. Koçyigit, S. Gülseren, A. Erol, N. Hizli, and A. Memis, "The reliability and validity of the Turkish version of Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO).," *Clin. Rheumatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 18–23, Feb. 2003.

[63] Dr A. Oakley, "Psoriasis Area Severity Index (PASI) Calculator." [Online]. Available: http://pasi.corti.li/. [Accessed: 02-Oct-2017].

[64] T. Fredriksson and U. Pettersson, "Severe psoriasis--oral therapy with a new

retinoid.," *Dermatologica*, vol. 157, no. 4, pp. 238–44, 1978.

[65] G. M. Reaven, "Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.," *Diabetes*, vol. 37, no. 12, pp. 1595–607, Dec. 1988.

[66] U. N. Das, "Is metabolic syndrome X an inflammatory condition?," *Exp. Biol. Med. (Maywood).*, vol. 227, no. 11, pp. 989–97, Dec. 2002.

[67] "Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004."

[68] "Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti. Ankara, 2009. 7-13."

[69] "Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Klavuzu 2007."

[70] K. G. M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw, and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, "The metabolic syndrome—a new worldwide definition," *Lancet*, vol. 366, no. 9491, pp. 1059–1062, Sep. 2005.

[71] I. A. Leclercq, G. C. Farrell, J. Field, D. R. Bell, F. J. Gonzalez, and G. R. Robertson, "CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis.," *J. Clin. Invest.*, vol. 105, no. 8, pp. 1067–75, Apr. 2000.

[72] A. E. Caballero, "Endothelial Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance: A Road to Diabetes and Heart Disease," *Obes. Res.*, vol. 11, no. 11, pp. 1278–1289, Nov. 2003.

[73] G. J. Miller, "Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders.," *Baillieres. Clin. Haematol.*, vol. 7, no. 3, pp. 713–32, Sep. 1994.

[74] E. W. Gregg *et al.*, "Relationship of Changes in Physical Activity and Mortality Among Older Women," *JAMA*, vol. 289, no. 18, p. 2379, May 2003.

[75] S. M. Grundy *et al.*, "Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 3, pp. 720–732, Aug. 2004.

[76] F. X. Pi-Sunyer, L. J. Aronne, H. M. Heshmati, J. Devin, J. Rosenstock, and

for the RIO-North America Study Group, “Effect of Rimonabant, a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients,” *JAMA*, vol. 295, no. 7, p. 761, Feb. 2006.

[77] S. van der Linden, H. A. Valkenburg, and A. Cats, “Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no. 4, pp. 361–8, Apr. 1984.

[78] R. van den Berg *et al.*, “ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, no. 10, pp. 1646–1653, Oct. 2013.

[79] M. HAROON, A. BIN RAFIQ CHAUDHRY, and O. FITZGERALD, “Higher Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Arthritis: A Comparison with a Control Group of Noninflammatory Rheumatologic Conditions,” *J. Rheumatol.*, vol. 43, no. 2, pp. 463–464, Feb. 2016.

[80] C. C. Mok, G. T. C. Ko, L. Y. Ho, K. L. Yu, P. T. Chan, and C. H. To, “Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis.,” *Arthritis Care Res. (Hoboken).*, vol. 63, no. 2, pp. 195–202, Feb. 2011.

[81] D. H. Solomon, T. J. Love, C. Canning, and S. Schneeweiss, “Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 12, pp. 2114–2117, Dec. 2010.

[82] C. Han, D. W. Robinson, M. V Hackett, L. C. Paramore, K. H. Fraeman, and M. V Bala, “Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis.,” *J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 11, pp. 2167–72, Nov. 2006.

[83] L.-S. Tam *et al.*, “Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation,” *Rheumatology*, vol. 47, no. 5, pp. 718–723, Jan. 2008.

[84] M. Haroon, P. Gallagher, E. Heffernan, and O. FitzGerald, “High Prevalence of Metabolic Syndrome and of Insulin Resistance in Psoriatic Arthritis is Associated with the Severity of Underlying Disease,” *J. Rheumatol.*, vol. 41, no. 7, pp. 1357–1365, Jul. 2014.

[85] L. Costa *et al.*, “Metabolic syndrome and its relationship with the achievement of minimal disease activity state in psoriatic arthritis patients: an observational study.,” *Immunol. Res.*, vol. 61, no. 1–2, pp. 147–53, Feb. 2015.

[86] A. Mumtaz *et al.*, “Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 2, pp. 272–7, Feb. 2011.

[87] P. S. Helliwell *et al.*, “The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project).,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, no. 6, pp. 986–91, Jun. 2013.