

# Polimiyaljiya romatika hastalarında subklinik ateroskleroz ve ilişkili sitokinler

## Subclinical atherosclerosis and related cytokines in polymyalgia rheumatica patients

© Ahmet Aydın

*İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, polimiyaljiya romatika (PMR) hastalarında subklinik aterosklerozun karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve plak varlığı ile değerlendirilmesi; ayrıca proenflamatuvar [interlökin (IL)-6, IL-8, IL-32, interferon (IFN)- $\gamma$ , Pentraxin-3 (PTX-3)] ve anti-enflamatuvar (IL-5, IL-33, adiponektin) sitokinlerin hastalık ile olası ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya, Nisan 2011-Haziran 2012 arasında PMR tanılı 33 hasta ve 28 sağlıklı kontrol dahil edildi. Klinik veriler, aterosklerotik risk faktörleri ve biyokimyasal parametreler kaydedildi. IL-5, IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, IFN- $\gamma$ , adiponektin ve PTX-3 düzeyleri enzim bağlı immüno-sorbent testi yöntemiyle ölçüldü. KİMK ve plak varlığı yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan PMR hastalarının yaş ortalaması  $66.3 \pm 9.6$  yıl, kontrol grubunun ise  $62.5 \pm 5.1$  yıldır ( $p=0.103$ ). Aterosklerotik risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. IL-5 düzeyleri PMR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $167.7 \pm 16.6$  vs.  $155 \pm 18.3$  pg/mL;  $p=0.009$ ). PTX-3 düzeyi de PMR olgularında anlamlı olarak yüksek bulundu [ $433$  ( $227.5-1059.5$ ) vs.  $347.3$  ( $251-697.5$ ) pg/mL;  $p=0.008$ ]. IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, IFN- $\gamma$  ve adiponektin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama KİMK ölçümü sırasıyla hastalık ve kontrol grubunda  $0.749 \pm 0.101$  vs.  $0.715 \pm 0.055$  mm ( $p=0.270$ ) ve karotis plak varlığı %20,7 vs. %4,2 ( $p=0.108$ ) idi.

**Sonuç:** Bu çalışma, PMR hastalarında IL-5 düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca PTX-3 düzeylerinin yüksekliği, PMR'de subklinik vasküler enflamasyon varlığını destekleyebilir. Buna karşın KİMK ve plak varlığında anlamlı fark saptanmaması, kortikosteroid tedavisinin vasküler parametreler üzerindeki olası etkisini düşündürmektedir. Bulgular, PMR patogenezinde IL-5'in potansiyel rolüne dikkat çekmekte olup, daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Polimiyaljiya romatika, sitokinler, karotis intima media, ateroskleroz

### Abstract

**Objective:** This study aimed to evaluate subclinical atherosclerosis in patients with polymyalgia rheumatica (PMR) using carotid intima-media thickness (CMT) and plaque assessment, and to investigate the potential association between PMR and inflammatory [interleukin (IL)-6, IL-8, IL-32, interferon (IFN)- $\gamma$ , pentraxin-3 (PTX-3)] and anti-inflammatory (IL-5, IL-33, adiponectin) levels.

**Methods:** Between April 2011 and June 2012, thirty-three patients with PMR and twenty-eight healthy controls were enrolled. Clinical data, atherosclerotic risk factors, and biochemical parameters were recorded. Serum levels of IL-5, IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, IFN- $\gamma$ , adiponectin, and PTX-3 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. CMT and plaque presence were evaluated by high-resolution ultrasonography.

**Results:** The mean age of the PMR group was  $66.3 \pm 9.6$  years and of the controls  $62.5 \pm 5.1$  years ( $p=0.103$ ). No significant differences were observed regarding atherosclerotic risk factors. IL-5 levels were significantly higher in PMR patients compared to controls ( $167.7 \pm 16.6$  vs.  $155 \pm 18.3$  pg/mL;  $p=0.009$ ). PTX-3 levels were also significantly higher in the PMR group [ $433$  ( $227.5-1059.5$ ) vs.  $347.3$  ( $251-697.5$ ) pg/mL;  $p=0.008$ ]. No significant differences were detected for IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, IFN- $\gamma$ , or adiponectin levels between PMR and control groups. Mean CMT ( $0.749 \pm 0.101$  vs.  $0.715 \pm 0.055$  mm;  $p=0.270$ ) and carotid plaque presence (20.7% vs. 4.2%;  $p=0.108$ ) were not significantly different between groups.

**Conclusion:** This is the first study which has been demonstrated significantly elevated IL-5 levels in patients with PMR. Increased PTX-3 levels may indicate the presence of subclinical vascular inflammation. However, the absence of significant differences in CMT and plaque presence suggests a possible influence of corticosteroid therapy on vascular parameters. These findings highlight a potential role of IL-5 in PMR pathogenesis, warranting further large-scale investigations.

**Keywords:** Polymyalgia romatica, cytokines, carotid intima media, atherosclerosis

**İletişim / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Aydın,

İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: uzm.dr.ahmetaydin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8610-768X

Geliş Tarihi / Received: 06.10.2025 Kabul Tarihi / Accepted: 18.02.2026 Epub: 04.03.2026 Yayın Tarihi / Publication Date: xxxxx

Atıf / Cite this article as: Aydın A. Subclinical atherosclerosis and related cytokines in polymyalgia rheumatica patients. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(1):43-49

\*Bu çalışma Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Aydın'ın 2012 iç hastalıkları uzmanlık bitirme tezinden üretilmiştir.



## Giriş

Polimiyaljiya romatika (PMR), 50 yaş üzeri bireyleri etkileyen, omuz ve pelvik kuşağın proksimal kaslarında ağrı ve tutukluk ile giden enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Kadınlarda görülme sıklığı 2-3 kat fazladır.<sup>[2]</sup> PMR'nin insidansı İngiltere'de yılda 100.000 kişide 84<sup>[3]</sup> Danimarka'da 68,3<sup>[4]</sup> İsveç'te 50<sup>[5]</sup> olarak bildirilirken güney Avrupa'da 50 yaş ve üzeri kişilerde yıllık insidans 12/100.000'in altındadır.<sup>[6]</sup> Pamuk ve ark.<sup>[7]</sup> Türkiye'nin kuzeybatısında hastalık prevalansını 3,15/100.000 olarak bildirmiştir.

PMR'nin etiolojisi tam bilinmemekle birlikte, bir veya daha fazla çevresel etkenin veya genetik faktörün etkili olduğu, özellikle mevsimsel, viral maruziyetlerin katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.<sup>[8]</sup>

PMR hastalarının glenohumeral eklemlerinden alınan artroskopik biyopsiler, lökosit infiltrasyonu ve vasküler proliferasyonla birlikte sinovit göstermiştir.<sup>[9]</sup> PMR'de sistemik ve lokal interlökin-6 (IL-6) düzeyleri yüksek saptanmıştır.<sup>[10]</sup>

PMR'li hastalarda, proksimal sinovitin varlığı sintigrafi, manyetik rezonans ve konvansiyonel ultrasonografi (USG) gibi değişik teknikler kullanılarak kanıtlanmıştır.<sup>[11,12]</sup> Laboratuvarda eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein (CRP) gibi enflamasyon parametreleri yüksek bulunur. Epidemiyolojik çalışmalar, PMR'li olguların %16-21'inde temporal arterit (TA), TA olgularının %40-60'ında PMR olduğunu göstermektedir.<sup>[13]</sup>

Tanı için altın standart yoktur. Ayırıcı tanıda romatoid artrit dışlanmalıdır. Healey<sup>[14]</sup> kriterleri tanı için yardımcı olurken, 2012'de Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği/Amerikan Romatoloji Koleji (*European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology* - EULAR/ACR) tarafından

skorlama dayalı sınıflandırma kriterleri<sup>[15]</sup> ise epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olup bireysel hastalarda tanı koyma amacı taşımamaktadır (Tablo 1).

PMR tedavisinin temeli glukokortikoid tedavidir. Tüm PMR semptomları genellikle glukokortikoidlere hızlı yanıt verir. En son ACR/EULAR önerisine göre PMR'de önerilen günlük başlangıç prednizolon dozu 12,5-25 mg'dır.<sup>[16]</sup>

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. Artmış karotis intima-media kalınlığı (KİMK) bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olup subklinik aterosklerozun göstergesidir. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik grup aterosklerozun değiştirilemeyen risk faktörleriyken, sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM), obezite, sedanter yaşam değiştirilebilir risk faktörleridir. Aterosklerozun oluşmasında enflamasyon önemli rol oynar.<sup>[17]</sup> Ateroskleroz gelişiminde tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), IL-18, pentraxin-3 (PTX-3), IL-32 proenflamatuvar sitokinlerken, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-33, tümör growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), adiponektin antienflamatuvar sitokinlerdir.<sup>[18-24]</sup>

Bu çalışmanın amacı, PMR hastalarında subklinik ateroskleroz varlığını KİMK ölçümleri ile değerlendirmek ve bu bulguların aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisini araştırmanın yanı sıra, enflamatuvar ve antienflamatuvar belirteçler olan IL-5, IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, adiponektin, IFN- $\gamma$  ve PTX-3 düzeyleri ile PMR ile subklinik ateroskleroz arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktır.

**Tablo 1. Polimiyaljiya romatika tanı kriterleri**

Healey <sup>[14]</sup> kriterleri	EULAR/ACR <sup>[15]</sup>	
1. İzleyen bölgelerden en az ikisinde en az 1 ay veya daha uzun süredir olan ağrı: boyun, omuzlar ve pelvik kuşak 2. Sabah tutukluğu >1 saat 3. Prednizona (20 miligram veya daha az) hızlı cevap 4. Kas-iskelet sistemi semptomlarına neden olabilecek diğer hastalıkların olmaması 5. Elli yaş veya daha üstü 6. Eritrosit sedimentasyon hızı 40 milimetre/saatten yüksek olması <b>*Yukardaki kriterlerin hepsi varsa, polimiyaljiya romatika tanısı konulur.</b>	<b>50 yaş ve üzeri, bilateral omuz ağrısı anormal CRP ve/veya ESR</b>	
	<b>Kriter</b>	<b>Puan</b>
	Sabah tutukluğu >45 dk	2
	Kalça ağrısı veya hareket açıklığının sınırlı olması	1
	Romatoid faktör ve/veya anti sitrulin protein antikoru negatifliği	2
	Diğer eklem tutulumunun olmaması	1
	En az bir omuzda subdeltoit bursit ve/veya biceps tenosinoviti ve/veya glenohumeral sinovit ve En az bir kalçada sinovit ve/veya trokanterik bursit (ultrason ile)	1
	Her iki omuzda subdeltoit bursit, biceps tenosinoviti veya glenohumeral bursit (ultrason ile)	1
<b>*USG olmadan 4 veya üzeri/USG varlığında 5 veya üzeri puan</b>		

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, EULAR: Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği, USG: Ultrasonografi

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma kesitsel (cross-sectional), gözlemsel, olgu-kontrol tasarımı bir çalışmadır. Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, Nisan 2011 ve Haziran 2012 tarihleri arasında arasında Healey<sup>[14]</sup> kriterlerine göre PMR tanısıyla takipli 33 hasta ve kontrol grubu olarak romatolojik hastalığı olmayan 28 gönüllü dahil edildi.

PMR'li hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç zamanı, şikayetleri, ek hastalıkları, ilaç kullanımları ile ilgili bilgiler dosyalarından ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, hastalık bilgileri ise kan alımı sırasında kayıt edildi. PMR ve kontrol grubunun aterosklerotik risk faktörleri; sigara kullanımı, HT, DM, ailede aterosklerotik hastalık öyküleri, serebrovasküler olay (SVO) ve miyokard infarktüsü (MI) öyküsü sorgulanarak, boy ve kilo ölçümleri ile vücut kitle indeksi (VKİ)  $\text{kg/m}^2$  cinsinden hesaplanarak sonuçlar takip formuna kaydedildi. Her iki grubun açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol, trigliserit değerleri kaydedildi.

Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 23.03.2011 tarihinde 07/07 karar numarası ile etik kurul onay belgesi alındı. Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (proje no: TÜBAP-2011/74).

## Kan Analizi

Çalışmaya katılan tüm olgulardan antekubital brakial venden 10 mL periferik kan örneği alındı. 4,000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazmalar, -80 °C'de saklandı. Çalışılacak sitokinler; IL-5, IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, adiponektin, IFN- $\gamma$  ve PTX-3 düzeyi için enzim bağlantılı immüno-sorbent ölçüm yöntemi kullanıldı.

## Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Tüm hastaların KİMK; Esaote, MyLab70 Xvision ile 7,5 MHz transduser kullanılarak elde edilen yüksek çözünürlüklü USG görüntülerinden ölçülmüştür. Ölçümlerin tamamı tek gözlemci tarafından verilerden habersiz olarak yapılmıştır. Böylece ölçümler arası değişkenlik en aza indirgenmiştir.

KİMK ölçümü için USG, birey sırtüstü yatırılıp boyun ekstansiyonda ve çene incelenen tarafın karşısına çevrilerek yapıldı. Tarama sırasında karotis arterler longitudinal düzlemlerde incelendi. KİMK, karotis bulbus dilatasyonunun sagittal olarak 1 cm altındaki proksimal segmentinde ölçülmüştür. Ortalama KİMK değerlendirilirken plak kalınlığı hesaplama katılmamıştır. Sağ ve sol KİMK ölçülerek ortalaması

kaydedilmiştir. 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 KİMK olarak tanımlanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Temel özellikler; normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (çeyrekler arası aralık) ve kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılırken, sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Tüm p-değerleri çift yönlü olarak hesaplandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

PMR tanısı ile izlenen 29 kadın, 4 erkek toplam 33 hasta ile kontrol grubu olan 24 kadın ve 4 erkek toplam 28 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya TA tanılı hasta dahil edilmedi.

PMR grubunun yaş ortalaması  $66,3 \pm 9,6$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $62,5 \pm 5,1$  yıldır ( $p = 0,103$ ).

PMR hastalarının başvuru şikayetleri; tüm hastalarda sabah tutukluğu ve halsizlik, 32'sinde omuz ve üst kolda ağrı, 30'unda kalça ve uylukta ağrı, 9'unda ateş ve 9'unda kilo kaybı şeklindeydi. Ortalama hastalık süresi  $35,2 \pm 32$  ay idi. Otuz bir hasta aktif olarak steroid tedavisi almakta olup, ortalama kümülatif steroid dozu  $5,76 \pm 6,82$  gramdı.

Eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde; DM PMR'li 9 ve kontrol 3 olguda ( $p = 0,083$ ), HT PMR'li 23 ve kontrol 12 olguda ( $p = 0,062$ ), geçirilmiş SVO veya MI PMR'li 2 ve kontrol 1 olguda ( $p = 0,542$ ) mevcuttu. Ailede aterosklerotik hastalık öyküsü PMR'li 1 ve kontrol 3 olguda ( $p = 0,286$ ), sigara kullanımı ise PMR'li 3 ve kontrol 4 olguda ( $p = 0,647$ ) vardı.

VKİ PMR grubunda ortalama  $32,5 \pm 6,2$   $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubunda  $31,4 \pm 6,2$   $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı ( $p = 0,740$ ).

Total kolesterol düzeyi PMR'lilerde ortalama  $194,1 \pm 30,2$  mg/dL, kontrol grubunda  $200,8 \pm 4$  mg/dL ( $p = 0,42$ ), LDL kolesterol düzeyi PMR'lilerde ortalama  $133,9 \pm 29,9$  mg/dL, kontrol grubunda  $136 \pm 28,6$  mg/dL ( $p = 0,71$ ), HDL kolesterol düzeyi PMR'lilerde ortalama  $55,2 \pm 11$  mg/dL, kontrol grubunda  $58,3 \pm 16,6$  mg/dL ( $p = 0,38$ ) trigliserid düzeyi PMR'lilerde ortalama  $121,2 \pm 50,1$  mg/dL, kontrol grubunda  $120,2 \pm 67,8$  mg/dL ( $p = 0,95$ ), AKŞ düzeyi PMR'lilerde  $102,4 \pm 20,8$  mg/dL, kontrol grubunda ise  $99 \pm 25,4$  mg/dL olarak bulundu ( $p = 0,63$ ) (Tablo 2).

IL-5 düzeyi PMR'lilerde 167,7±16,6 pg/mL, kontrol grubunda ise 155±18,3 pg/mL olarak saptanmış olup, PMR grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,009).

IL-6 düzeyi PMR'lilerde 128,8±15,4 pg/mL, kontrol grubunda 130,6±13,6 pg/mL (p=0,58). IL-8 düzeyi PMR'lilerde 158,6±17,6 pg/mL, kontrol grubunda 155±19 pg/mL (p=0,46). IL-32 düzeyi PMR'lilerde 200,2±37,4 ng/mL, kontrol grubunda 199,1±37,8 ng/mL (p=0,89). IL-33 düzeyi PMR'lilerde 168±12,4 pg/mL, kontrol grubunda ise 161±15,1 pg/mL (p=0,29). IFN-γ düzeyi PMR'lilerde 152,9±13,1 pg/mL, kontrol grubunda 148,9±17,8 pg/mL (p=0,42), adiponektin düzeyi PMR'lilerde 156,8±16,8 ng/mL, kontrol grubunda 155,5±17,1 ng/mL olarak bulundu (p=0,77).

PTX-3 düzeyleri normal dağılım göstermediğinden, medyan ve dağılım aralığı ile değerlendirildi. PMR grubunda medyan PTX-3 düzeyi 433 pg/mL (227,5-1059,5 pg/mL), kontrol grubunda ise 347,3 pg/mL (251-697,5 pg/mL) olarak saptandı. PTX-3 düzeyi PMR olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,008) (Tablo 3).

Ultrason eşliğinde ölçülen KİMK PMR'li olgularda 0,749±0,101 mm ve kontrol grubunda KİMK ölçümü 0,715±0,055 mm olup PMR olgularından düşük ancak anlamlı fark saptanmadı (p=0,270).

USG ile değerlendirilen hastalarda karotis intima-media plak varlığı PMR grubunda 6 olguda (%20,7), kontrol grubunda ise 1 olguda (%4,2) saptandı. Gruplar arasında bu açıdan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,108).

## Tartışma

Bu çalışmada PMR hastalarında subklinik ateroskleroz KİMK ve plak varlığı ile değerlendirilmiş, ayrıca çeşitli proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokin düzeyleri incelenmiştir. Bulgularımıza göre, IL-5 ve PTX-3 düzeyleri PMR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; IL-6, IL-8, IL-32, IL-33, IFN-γ ve adiponektin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. KİMK ve karotis plak varlığı açısından da anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

	Polimiyaljiya romatika	Kontrol	p
Cinsiyet (K/E)	29/4	24/4	
Yaş ortalaması (yıl)	66,3±9,6	62,5±5,1	0,103
Diabetes mellitus (n)	9	3	0,083
Hipertansiyon (n)	23	12	0,062
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü/ serebrovasküler olay (n)	2	1	0,542
Ailede aterosklerotik hastalık öyküsü (n)	3	3	0,286
Sigara kullanımı (n)	3	4	0,647
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	32,5±6,2	31,4±6,2	0,740
Total kolesterol (mg/dL)	194,1±30,2	200,8±40	0,42
LDL kolesterol (mg/dL)	133,9±29,9	136±28,6	0,71
HDL kolesterol (mg/dL)	55,2±11	58,3±16,6	0,38
Trigliserit (mg/dL)	121,2±50,1	120,2±67,8	0,95
Açlık kan şekeri (mg/dL)	102,4±20,8	99±25,4	0,63

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, K/E: Kız/erkek, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PMR: Polimiyalji romatika

	Polimiyaljiya romatika (pg/mL)	Kontrol (pg/mL)	p
IL-5	167,7±16,6	155±18,3	0,009
IL-6	128,8±15,4	130,6±13,6	0,58
IL-8	158,6±17,6	155±19	0,46
IL-32	200,2±37,4	199,1±37,8	0,89
IL-33	168±12,4	161±15,1	0,29
IFN-γ	152,9±13,1	148,9±17,8	0,42
Adiponektin	156,8±16,8	155,5±17,1	0,77
PTX-3*	433 (227,5-1059,5)	347,3 (251-697,5)	0,008

\*Pentraxin 3 normal dağılıma uymadığından medyan (minimum-maksimum) şeklinde verildi. IFN: Interferon, IL: İnterlökin, PMR: Polimiyalji romatika, PTX-3: Pentraxin 3

PMR patogenezinde IL-6'nın merkezi rol oynadığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Weyand ve ark.<sup>[25]</sup>, aktif PMR hastalarında IL-6'nın hem serumda hem de sinovyal dokuda anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda IL-6 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,58). Cutolo ve ark.'nın<sup>[26]</sup> yaptığı çalışmada 12 aylık glukokortikoid tedavisi sırasında IL-6 düzeylerinin birinci ayda anlamlı şekilde düştüğü, daha sonra stabil kaldığı ve glukokortikoid dozunun azaltılmasına rağmen tekrar artmadığı saptamıştır. Roche ve ark.'nın<sup>[27]</sup> yaptığı çalışmada, PMR tanılı ve kortikosteroid tedavisi almayan hastalar ile 14 ay tedavi almış hastaların IL-6 konsantrasyonları karşılaştırılmış; kortikosteroid uygulanmasının dolaşımdaki IL-6 düzeylerini hızla düşürdüğü saptanmış ve klinik semptomlarla yakın korelasyonu, bu sitokinin hastalık belirtilerine doğrudan katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%94) aktif olarak kortikosteroid tedavisi almakta olması, yeni tanı hastanın olmaması IL-6 düzeylerini baskılamış olabileceğini desteklemektedir.

PTX-3 düzeyinin PMR grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunması (p=0,008), enflamatuvar aktivitenin devam ettiğini düşündürmektedir. PTX-3, özellikle endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentezlenen ve vasküler enflamasyonla ilişkili bir proteindir. Ramirez ve ark.<sup>[28]</sup> temporal arteritte PTX-3'ün yüksek olduğunu göstermiş; ancak Pulsatelli ve ark.'nın<sup>[29]</sup> yaptığı çalışmada 93 PMR'li hastayı içeren çalışmada artmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamız PTX-3 düzeyinin yalnızca TA değil, belki de PMR'nin subklinik vasküler bileşenlerine dair ipuçları verebileceği düşündürmektedir.

IL-5 düzeyinin PMR hastalarında anlamlı yüksek bulunması ise dikkat çekicidir. Literatürde PMR'de IL-5 düzeyine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. IL-5, mast hücreleri, B lenfositler ve T helper 2 (Th2) hücreleri tarafından salgılanan, eozinofil aktivasyonu ve immünoglobülin üretimi üzerinde etkili bir sitokindir. Ayrıca bazofil çoğalması, histamin ve lökotrien salınımını da tetikleyerek enflamatuvar süreçlere katkıda bulunur.<sup>[30,31]</sup> PMR'de gözlenen IL-5 artışı, hastalıkta Th2 yanıtının rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, IL-5'in PMR patogenezinde olası rolünü ortaya koyan ilk veri olup, ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

IL-8 PMR ilişkisini inceleyen klinik çalışmalar sınırlıdır. Álvarez-Rodríguez ve ark.'nın<sup>[32]</sup> yaptığı bir çalışmada IL-8 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Galbo ve Kall<sup>[33]</sup> yapmış olduğu PMR de prednizolon öncesi ve tedavi sırasında IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 'yı değerlendiren çalışmada ise IL-6 ve IL-8 düzeylerinin prednizolon tedavisi sonrası normal seviyede olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda IL-8 düzeylerinde farklılık saptanmaması, hastaların tedavi altında olması ile ilişkilendirilebilir.

IL-32 aktive T lenfositleri ve natural killer (NK) hücreleri tarafından sentezlenen yeni bulunan sitokinlerdendir. Timus, kolon, ince barsakta orta düzeyde bulunurken dalak ve periferik lökositlerde yüksek düzeylerde bulunur. TNF- $\alpha$ , IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler.<sup>[34]</sup> IL-33, IL-1 ailesine ait yeni tanımlanmış sitokinlerdendir. Endotel ve epitel gibi stromal hücrelerden eksprese edilir. Hedef hücreleri bazofil, mast hücreleri, eozinofil, NK, Th2 hücreler ve dendritik hücrelerdir. *In vitro* Th2 polarize hücrelerden kuvvetli IL-5 ve IL-13 salgılatır. Mast hücrelerinde IL-1b, IL-6, IL-13 ve TNF- $\alpha$  sentezi, bazofil ve eozinofillerde ise integrin ekspresyonunda artış sağlar.<sup>[35,36]</sup> PMR'de periferik kanda IL-32 ve IL-33 düzeyine yönelik bir çalışma yoktur. Ciccio ve ark.'nın<sup>[37]</sup> temporal arteritli hastalardaki arter biyopsisi örneklerinde IL-32 ve IL-33<sup>[38]</sup> düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı farklılığın saptanmaması; sitokin ekspresyonunun dokuda sınırlı kalabileceğini, sistemik dolaşıma yansımaya olabileceğini veya hastalık aktivitesinin düşük olduğu bir evrede örnekleme yapılmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kortikosteroid kullanımı da IL-32 ve IL-33 düzeylerini düşürmüş olabilir.

Adiponektin, esas olarak adipositler tarafından üretilen ve salgılanan bir antiinflamatuvar adipokin olarak tanımlanmıştır.<sup>[39]</sup> Scivo ve ark.'nın<sup>[40]</sup>, KİMK, abdominal aorta ve karotis arter stenozu ile adipositokinler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada KİMK artışı yanında adiponektin düzeyinde de artış saptadılar. Çalışmamızda adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre artmadığını saptadık. Kaser ve ark.'nın<sup>[41]</sup> yaptığı çalışma obezitenin adiponektin düzeyini azalttığını göstermiştir. PMR grubundaki hastaların ortalama kiloları 32,5±6,2 kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda 31,4±6,2 kg/m<sup>2</sup> olması ve bu değerlerin aşırı kilolu ve obez kategorilerinde olması adiponektin düzeylerinde artış saptanmamasını desteklemektedir.

IFN- $\gamma$ , başlıca Th1 hücreleri, NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositler tarafından üretilen proenflamatuvar bir sitokindir. Makrofajları aktive ederek fagositoz ve mikrobisidal aktivitelerini artırır, böylece hücre içi patojenlere karşı savunmada kritik rol oynar. Ayrıca MHC sınıf I ve II ekspresyonunu ile antijen sunumunu güçlendirir ve adaptif bağışıklık yanıtını düzenler.<sup>[42]</sup> Weyand ve ark.<sup>[25]</sup>, TA hastalarının arter biyopsi örneklerinde IFN- $\gamma$  düzeylerinin yükseldiğini gözlemlerken, izole PMR'li hastaların arter biyopsilerinde bu artışın saptanmadığını bildirmiştir. Her ne kadar IFN- $\gamma$  düzeylerinin biyopsi örneklerinde yüksek olabileceği öne sürülmüş olsa da, dolaşımdaki tip I IFN- $\gamma$  seviyelerinde artışın olmadığı düşünülmektedir.<sup>[43]</sup>

KİMK ve karotis plak varlığı açısından PMR ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın, bazı çalışmalarda PMR hastalarında KİMK'nin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Dasgupta ve ark.'nın<sup>[15]</sup> yaptığı çalışmada PMR hastalarında kontrollere

göre KİMK artışının yanı sıra adiponektin düzeylerinde de artış saptanmıştır; ancak bu çalışmada tüm hastalar PMR'nin yeni tanı döneminde değerlendirilmiştir. Schillaci ve ark.<sup>[44]</sup> tarafından yapılan çalışmada PMR hastalarında aort nabız dalga hızı (PWV), prednizon tedavisinden sonra azaldı. Bu çalışmada aort PWV'deki değişiklik, plazma CRP'deki yüzdelik değişiklikle doğrudan ilişkiliydi. Hastaların tedavisi aort büyütme indeksinde önemli bir azalma ile de ilişkilendirildi. Çalışmamızda karotis plak prevalansı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte (p=0,108), PMR grubunda daha yüksek plak oranı (%20,7'ye karşı %4,2) klinik açıdan dikkat çekicidir ve bu sınırlı örneklem büyüklüğüne bağlı güç yetersizliğini de düşündürmektedir. Kesitsel tasarım ve kortikosteroid kullanımı gibi olası karıştırıcılar nedeniyle bu bulgu temkinli yorumlanmalı ve daha geniş örneklemli çalışmalarda doğrulanmalıdır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızda sınırlı sayıda hasta ve hastaların sitokin düzeyleri yeni tanı aldığı anda değerlendirilmediğinden, hastalığın başlangıçtaki immünolojik profili tam olarak yansıtamamıştır. Ayrıca bu durum özellikle KİMK ve plak gibi sonlanımlar için istatistiksel gücü azaltmış ve bazı farkların anlamlılık eşiğine ulaşmasını engellemiş olabilir. Hastaların büyük çoğunluğunun (%94) kortikosteroid tedavisi altında olması sitokin seviyelerini baskılamış olabilir ve bu durum özellikle IL-6, IL-8, IL-32 ve IL-33 gibi parametrelerde anlamlı farklılık saptanamamasını açıklayabilir. Çalışmada hastalık aktivitesi ile sitokinlerin korelasyonu ile ve steroid dozu ile sitokin seviyesi arasında ilişkinin değerlendirilmemiş olması çalışmanın bir diğer önemli limitasyonlarından biridir.

Bu çalışmanın en güçlü yönü ise, PMR'de hem subklinik ateroskleroz göstergelerinin (KİMK ve karotis plak) hem de geniş bir sitokin panelinin aynı kohortta ve aynı zaman diliminde birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Karotis USG ölçümlerinin verilerden habersiz tek gözlemci tarafından yapılması, ölçüm yanlılığını ve gözlemciler arası değişkenliği azaltarak internal geçerliliği güçlendirmiştir. Ayrıca PMR ve kontrol grubunun klasik aterosklerotik risk faktörleri açısından benzer bulunması, gözlenen biyobelirteç farklılıklarının (özellikle IL-5 ve PTX-3) PMR ile ilişkili biyolojik süreçleri yansıtmaya olası olduğunu artırmaktadır.

### Sonuç

Sonuç olarak IL-5 düzeyinin PMR'de ilk kez anlamlı yüksek bulunması, literatüre yeni bir katkıdır. PTX-3 düzeyinin PMR'de yüksek olduğunun gösterilmesi, hastalıkta subklinik vasküler enflamasyon olabileceğine dair ek bir kanıt sunar. Ayrıca PMR'de KİMK ve plak varlığında anlamlı farklılık olmaması, kortikosteroid tedavisinin vasküler parametreler üzerindeki

etkisine dair bir ipucu sağlar. Ancak konuyla ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** 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 07/07 karar numarası ile etik kurul onay belgesi alındı.

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılar yazılı muvafakatname verdi.

### Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (proje no: TÜBAP-2011/74).

### Kaynaklar

1. Raheel S, Shbeeb I, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of polymyalgia rheumatica 2000-2014 and examination of incidence and survival trends over 45 years: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1282-5.
2. Noltorp S, Svensson B. High incidence of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in a Swedish community. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:351-5.
3. Smeeth L, Cook C, Hall AJ. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990-2001. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1093-8.
4. Boesen P, Sørensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum*. 1987;30:294-9.
5. Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol*. 1995;34:261-4.
6. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:292-308.
7. Pamuk ON, Dönmez S, Karahan B, Pamuk GE, Cakir N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: clinical features and epidemiological data. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:830-3.
8. Sobrero A, Paolino S, Hysa E, et al. Seasonal onset of polymyalgia rheumatica: correlations with the pattern of clinical presentation, disease severity and outcome in 383 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:564-9.
9. Meliconi R, Pulsatelli L, Ugucioni M, et al. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. Quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1199-207.
10. Pulsatelli L, Boiardi L, Pignotti E, et al. Serum interleukin-6 receptor in polymyalgia rheumatica: a potential marker of relapse/recurrence risk. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1147-54.

11. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *J Rheumatol.* 2001;28:1049-55.
12. 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. *J Rheumatol.* 2001;28:1837-41.
13. 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.
14. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1984;13:322-8.
15. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:484-92.
16. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1799-807.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-43.
18. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:61-9.
19. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü [Atherosclerosis and the role of inflammation]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37(Suppl 4):1-6.
20. Shindo A, Tanemura H, Yata K, et al. Inflammatory biomarkers in atherosclerosis: pentraxin 3 can become a novel marker of plaque vulnerability. *PLoS One.* 2014;9:e100045.
21. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, et al. Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7711.
22. Heinhuis B, Popa CD, van Tits BL, et al. Towards a role of interleukin-32 in atherosclerosis. *Cytokine.* 2013;64:433-40.
23. Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med.* 2008;205:339-46.
24. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2004;114:427-37.
25. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;121:484-91.
26. Cutolo M, Straub RH, Foppiani L, et al. Adrenal gland hypofunction in active polymyalgia rheumatica. Effect of glucocorticoid treatment on adrenal hormones and interleukin 6. *J Rheumatol.* 2002;29:748-56.
27. 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;36:1286-94.
28. Ramirez GA, Rovere-Querini P, Blasi M, et al. PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1135.
29. Pulsatelli L, Peri G, Macchioni P, et al. Serum levels of long pentraxin PTX3 in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:756-8.
30. Mahanty S, Nutman TB. The biology of interleukin-5 and its receptor. *Cancer Invest.* 1993;11:624-34.
31. Bischoff SC, Brunner T, De Weck 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.
32. Álvarez-Rodríguez L, López-Hoyos M, Calvo-Alén J, Aurrecochea E, Villa I, Martínez-Taboada VM. Phagocyte dysfunction in polymyalgia rheumatica and other age-related, chronic, inflammatory conditions. *J Leukoc Biol.* 2013;94:1071-8.
33. Galbo H, Kall L. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:174.
34. Heinhuis B, Koenders MI, van de Loo FA, Netea MG, van den Berg WB, Joosten LA. Inflammation-dependent secretion and splicing of IL-32{gamma} in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:4962-7.
35. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond).* 2011;8:22.
36. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:738-49.
37. Ciccia F, Alessandro R, Rizzo A, et al. Expression of interleukin-32 in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2097-104.
38. Ciccia F, Alessandro R, Rizzo A, et al. IL-33 is overexpressed in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:258-64.
39. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270:26746-9.
40. Scrivo R, Silvestri V, Ciciarello F, et al. An exploratory cross-sectional study of subclinical vascular damage in patients with polymyalgia rheumatica. *Sci Rep.* 2020;10:11407.
41. Kaser S, Tatarczyk T, Stadlmayr A, et al. Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:827-34.
42. Tau G, Rothman P. Biologic functions of the IFN-gamma receptors. *Allergy.* 1999;54:1233-51.
43. Floris A, Piga M, Cauli A, Salvarani C, Mathieu A. Polymyalgia rheumatica: an autoinflammatory disorder? *RMD Open.* 2018;4:e000694.
44. Schillaci G, Bartoloni E, Pucci G, et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1151-6.