

# Romatoid artrit hastalarında serum gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin incelenmesi

Evaluation of serum pregnancy associated plasma protein-A levels in patients with rheumatoid arthritis

● Murat Torgutalp<sup>1</sup>, ● Özlem Ceylan Doğan<sup>2</sup>, ● Müçteba Enes Yayla<sup>1</sup>, ● Didem Şahin Eroğlu<sup>1</sup>,  
● Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer<sup>1</sup>, ● Serdar Sezer<sup>1</sup>, ● Emine Gözde Aydemir Gülöksüz<sup>1</sup>, ● Tahsin Murat Turgay<sup>1</sup>,  
● Gülay Kınıklı<sup>1</sup>, ● Aşkın Ateş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), enflamatuvar artrit ile karakterize kronik bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı (KAH) RA hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), KAH hastalarında kardiyovasküler olayları bağımsız olarak öngördüren çinko bağlayıcı bir metaloproteinaz olup, PAPP-A düzeyinin enflamatuvar hastalıklarda artmış hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada RA'da serum PAPP-A düzeyini ve hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Toplam 55 RA hastasının klinik (hastalık aktivite skoru-DAS28), laboratuvar [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein] ve ultrasonografik değerlendirmesi yapıldı. RA hastaları DAS28-ESH düzeylerine göre iki alt gruba ayrıldı; grup 1 (DAS-28<3,2), grup 2 (DAS28≥3,2). Kırk dört sağlıklı kontrolden alınan serum örnekleri eş zamanlı olarak çalışıldı.

**Bulgular:** RA hastalarının serum PAPP-A düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 0,53±0,17 mIU/L, 0,43±0,15 mIU/L; p=0,003). Bu gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Grup 1 (n=26) ve grup 2'nin (n=29) PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (sırasıyla 0,53±0,16 ve 0,52±0,17; p=0,88). Serum PAPP-A düzeyleri ve hastalık aktivite parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.

**Sonuç:** Sonuç olarak, RA'lı hastalarda PAPP-A düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Hastalık aktivite parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulamadık. RA'da artmış PAPP-A düzeylerinin patofizyolojik yolları halen belirsizliğini korumaktadır. PAPP-A seviyesinin, özellikle birlikte KAH olan RA hastalarında, hastalığın ilerlemesindeki rolünü daha iyi aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, gebelikle ilişkili plazma proteini-A, PAPP-A, aktivite

## Abstract

**Objective:** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disorder characterized by inflammatory arthritis. Coronary artery diseases (CADs) are important reason for mortality in RA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) is independently related to cardiovascular events in patients with CAD and it could be a sensitive biomarker of disease activity in inflammatory diseases. In this study, we aimed to measure serum PAPP-A level and assess the association with disease activity parameters in patients with RA.

**Methods:** A total of 55 RA patients underwent to clinical (disease activity score-DAS28), laboratory [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein], and ultrasound examinations. RA patients were divided into two subgroups according to their DAS28-ESR; group 1 (DAS-28<3.2), group 2 (DAS28≥3.2), respectively. Forty-four healthy controls were simultaneously studied.

**Results:** The serum PAPP-A levels of the RA patients were significantly higher than those of healthy controls (0.53±0.17 mIU/L, 0.43±0.15 mIU/L, respectively; p=0.003). Distribution of age and gender between these groups were similar. We found no statistically significant difference between group 1 (n=26) and group 2 (n=29) in PAPP-A levels, 0.53±0.16 and 0.52±0.17 respectively. p=0.88. And also, the data showed no statistically significant relationship between serum PAPP-A levels and disease activity parameters.

**Conclusion:** In conclusion, PAPP-A levels were higher in patients with RA in comparison to controls, but there was no significant correlation with disease activity. Pathophysiological pathways of increased PAPP-A in RA are unclear. Further studies are required to better elucidate the role of PAPP-A level in RA, especially in patients who have concomitant CAD.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A, activity

## İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Murat Torgutalp, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 810 98 89 E-posta: mtorgutalp@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4600-9484

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2020

**Atıf / Cite this article as:** Torgutalp M, Doğan ÖC, Yayla ME, Şahin Eroğlu D, Keleşoğlu Dinçer AB, Sezer S, Aydemir Gülöksüz EG, Turgay TM, Kınıklı G, Ateş A. Romatoid artrit hastalarında serum gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin incelenmesi. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):45-50

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Romatoid artrit (RA), sinovyal dokunun iltihabı ve hiperplazisi ile karakterize otoimmün bir hastalık olup, tedavi edilmediği takdirde kıkırdak hasarı, kemikte erozyonlar, destrüksiyon, geri dönüşümsüz eklem hasarı ve fonksiyonel kayıp ile seyredabilen kronik seyirli, sistemik bir hastalıktır.<sup>[1,2]</sup> Hastalık karmaşık bir patogeneze sahip olup, etiolojisinde genetik, hormonal, çevresel ve enfeksiyöz faktörler suçlanmaktadır ve enflamasyonun seyri sırasında sinovyal dokuda interlökin (IL)-1, tümör nekrozis faktör-alfa, IL-6 ve osteoklastların aktive olmasını indükleyen büyüme faktörleri gibi birçok sitokin üretilmektedir.<sup>[3]</sup>

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), gebelikte plasentadan salınan bir heterotetramer protein kompleksi olup bir disülfid köprüsü yoluyla bağlanan iki alt birimden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir metalloproteinazdır.<sup>[4]</sup> PAPP-A biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) IGF-bağlayıcı proteinlerden salınmasında önemli bir role sahip olup bu süreçte, ateroskleroz gelişimini dolaylı olarak artırarak koroner kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır.<sup>[5-7]</sup> Yapılan çalışmalarda, stabil olmayan aterosklerotik plaklarda PAPP-A konsantrasyonlarının artmış olduğu ve akut koroner sendromlu hastalardaki serum PAPP-A düzeylerinin normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[8-10]</sup> Bu nedenle diabetes mellitus, psoriasis, kronik böbrek hastalığı gibi enflamasyon ve artmış ateroskleroz ile seyreden birçok hastalıkta, serum PAPP-A düzeylerinin erken evre aterosklerozun saptanması için invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[11-13]</sup>

Yapılan çalışmalarda, RA tanısı olan hastaların normal popülasyona göre daha fazla ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski taşıdığı gösterilmiştir.<sup>[14-17]</sup> Bu bağlamda RA'lı hastalarda koroner arter hastalığının (KAH) önlenmesinde erken tanı konulması, geleneksel risk faktörlerinin agresif yönetimi ve etkili hastalık kontrolü sağlamak önem kazanmaktadır.<sup>[18,19]</sup> Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak RA'da gözlenen kronik enflamasyonun ateroskleroz ve direkt vasküler endotel hasarının gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[20,21]</sup> İltihaplı aterosklerotik plaklarda T hücre ve dendritik hücreleri içeren anormal adaptif immün yanıtlar tarif edilmiş olup, bu anormalliklerin iltihabi sinovyal membranda karşılaşılanlara benzer olduğu ve bu değişikliklerin anti siklik sitriline peptit antikorları (ACPA) pozitif olan RA'lı hastalarda vasküler hasarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>[22]</sup>

Bu amaçla, bu çalışmada, RA hastalarında serum PAPP-A düzeylerinin hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyonunun incelenmesi planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)<sup>[23]</sup> sınıflama kriterlerini karşılayan 55 RA hastası ile yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu olan 44 sağlıklı kontrol alındı. Hastalık aktivitesini ve biyokimyasal parametreleri etkileyebilen eşlik eden başka bir romatolojik hastalığı, kronik iskemik vasküler hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabeti, kontrolsüz hipertansiyonu, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyonu, ciddi obezitesi [vücut kitle indeksi (VKİ) >35 kg/m<sup>2</sup>], bilinen hiperlipidemisi olanlar ve anti-hiperlipidemik ilaç kullananlar ve bilinen malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Her iki grubun yaşları, cinsiyet ve VKİ'leri kaydedildi.

Çalışmaya etik kurul onamı alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurul onam numarası: 08-514-18) ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına göre yürütüldü. Tüm hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alındı.

### Klinik ve Enflamatuvar Parametreler

Hastalar için hastalık süresi, ilaçlar, sabah sertliği ve sigara içme durumu gibi klinik bilgiler kaydedildi. Hastaların fizik muayeneleri poliklinik ziyareti sırasında değerlendiren doktorları tarafından yapıldı, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) verileri kaydedildi. Hasta genel değerlendirmesi görsel ağrı skalası<sup>[24]</sup> kullanılarak yapıldı. Hastalık aktivitesi hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28), klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) kullanılarak değerlendirildi. DAS28-ESH skoruna göre hastalar iki gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı; DAS28-ESH <3,2 (remisyonda olan ve düşük hastalık aktivitesinde olanlar) ve DAS28-ESH ≥3,2 (orta ve yüksek hastalık aktivitesinde olanlar).

### Laboratuvar Analizleri

Serum numuneleri, kas iskelet ultrasonografi (US) incelemesinin yapıldığı gün aynı saatte toplandı. Hastalardan ve kontrollerden 12 saatlik açlık sonrasında, oturur pozisyonda venöz kan örneği (5 mL) alındı ve takip eden 30 dakikalık süre içinde 2.500 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Kan

örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Serum PAPP-A seviyeleri, elektrokemilüminesans immünasay ile ölçüldü (Beckman Coulter Diagnostics). Total kolesterol, yüksek dansiteli kolesterol (HDL) ve trigliserid düzeyleri kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Düşük dansiteli kolesterol (LDL) (Friedewal formülü ile; total kolesterol - [HDL kolesterol+(trigliserid/5)] hesaplandı. ESH, Westergren yöntemi (mm/saat), CRP nefelometrisi (mg/L) kullanılarak ölçüldü. Lokal laboratuvarın sonuçlarına göre <5 mg/L'nin altındaki CRP değerleri normal olarak kabul edildi. ACPA ve romatoid faktör (RF) seviyesi, standart ELISA kitleri kullanılarak belirlendi.

### Ultrasonografik Değerlendirme

US inceleme, yüksek hassasiyetli ultrason ekipmanı Esaote Mylab 70 cihazı (Esaote S.p.A., Genova, İtalya) kullanılarak, 6-18 MHz frekans ile gerçekleştirildi. Önceden ayarlanmış ayarlar power doppler (PD) sinyal aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. US değerlendirmeleri iki yıllık deneyimli bir sonografi uzmanı tarafından, hastanın klinik durumundan habersiz bir şekilde yapıldı. US incelemesi için Alman US7 skoru uygulandı.<sup>[25]</sup> Bunun için baskın olarak etkilenen el ve ayağın; el bileği, 2. ve 3. metakarpofalangeal (MKF2 ve MKF3), 2. ve 3. proksimal interfalangeal (PIF2 ve PIP3), ve 2. ve 5. metatarsofalangeal (MTF2 ve MTF5) eklemleri olmak üzere toplamda yedi eklem değerlendirildi. Bu eklemlerde sinovit (gri skala-GS sinovit ve PD sinovit), tenosinovit (GS tenosinovit ve PD tenosinovit) ve kemik erozyon varlığı semikantitatif yöntemle değerlendirildi.

### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS sürüm 21 istatistik yazılımı (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama  $\pm$  standart sapma olarak tanımlandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) ve görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) yöntemler kullanıldı. Farklı gruplardaki oranları analiz etmek için ki-kare veya Fisher'nin testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için gruplar arasındaki farklar analiz edilirken bağımsız gruplar t-testi (veya parametrik olmayan karşılığı olan Mann-Whitney U testi) kullanıldı. DAS28-ESH  $\geq 3,2$ , DAS28-ESH <3,2 ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırma için One-Way ANOVA testi, Post-hoc test olarak ise Tukey testi kullanıldı. Serum PAPP-A ve diğer değişkenler arasındaki korelasyonları değerlendirmek için Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

### Hasta ve Kontrol Grubunun Genel ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya, 55 RA hastası ve 44 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 99 kişi alındı. RA grubunun ortalama hastalık süresi 13,4 $\pm$ 7,9 yıldır. Yaş ortalamaları hasta grubunda 57,8 $\pm$ 9,2 yıl, kontrol grubunda 54,9 $\pm$ 10,1 yıl olarak belirlendi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,14). RA hastalarının 40'ı (%72,7) kadın cinsiyet iken, kontrol grubunda bu sayı 30 (%68,8) idi (p=0,62). RA hastaları ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda VKİ, serum trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından herhangi bir fark saptanmamış olup Tablo 1'de p değerleri ile beraber sunulmuştur. Serum PAPP-A düzeyleri RA grubunda 0,53 $\pm$ 0,17 mIU/L, kontrol grubunda 0,43 $\pm$ 0,15 mIU/L olarak saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003) (Tablo 1). Kadın ve erkek hastalar arasında serum PAPP-A düzeyleri açısından herhangi bir farklılık saptanmadı (sırasıyla 0,53 $\pm$ 0,18 ve 0,52 $\pm$ 0,14; p=0,94).

### Serum PAPP-A Düzeylerinin Hastalık İlişkili Faktörlerle İlişkinin İncelenmesi

RA hastaları iki gruba ayrılarak incelendiğinde, DAS28-ESH <3,2 ve DAS28-ESH  $\geq 3,2$  olan gruplardaki serum PAPP-A düzeyleri sırasıyla 0,53 $\pm$ 0,16 ve 0,52 $\pm$ 0,17 olarak saptanmış olup, yapılan Post-hoc analizde bu değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak tespit edildi (karşılaştırmalardaki p değerleri sırası ile 0,031 ve 0,039), bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 1). ACPA pozitif hastalarda serum PAPP-A düzeyi 0,52 $\pm$ 0,18, ACPA negatif hastalarda ise 0,55 $\pm$ 0,15 olarak saptanmışken, RF pozitif hastalarda 0,53 $\pm$ 0,17 RF negatif olanlarda ise

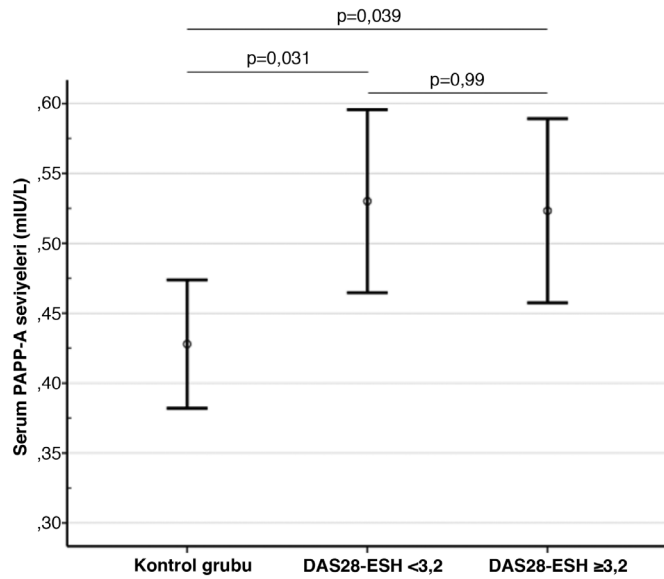
**Tablo 1.** Romatoid artrit ve kontrol grubunun demografik özellikleri, lipit profilleri ve serum PAPP-A seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	RA grubu (n=55)	Kontrol grubu (n=44)	p değeri
Yaş, yıl (ortalama $\pm$ SS)	57,8 $\pm$ 9,2	54,9 $\pm$ 10,1	0,14
Cinsiyet, kadın, n (%)	40 (72,7)	30 (68,2)	0,62
VKI, kg/m <sup>2</sup>	29,7 $\pm$ 6,1	27,4 $\pm$ 7,4	0,11
Sigara öyküsü, n (%)	20 (36)	17 (38)	0,65
Hastalık süresi, yıl	13,4 $\pm$ 7,9	-	-
Trigliserid, mg/dL	158,5 $\pm$ 90,4	156,3 $\pm$ 87,4	0,90*
Total kolesterol, mg/dL	218,9 $\pm$ 45,5	218,8 $\pm$ 44,2	0,98
HDL-kolesterol, mg/dL	47,8 $\pm$ 9,6	46,6 $\pm$ 10,1	0,54
LDL-kolesterol, mg/dL	138,8 $\pm$ 31,4	140,5 $\pm$ 33,5	0,79
PAPP-A, mIU/L	0,53 $\pm$ 0,17	0,43 $\pm$ 0,15	0,003

HDL: Yüksek dansiteli kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, PAPP-A: Gebelikte ilgili plazma protein-A, RA: Romatoid artrit, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, \*Mann-Whitney U testi

0,52±0,17 olarak saptandı, her iki karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmadı (p değerleri sırasıyla 0,50 ve 0,91 olarak hesaplandı).

Serum PAPP-A düzeyleri ve RA'da hastalık aktivitesi göstergesi olarak kullanılan ESH, CRP gibi laboratuvar parametreleri, DAS28-ESH, DAS28-CRP, CDAI, SDAI gibi kompozit hastalık aktivite indeksleri ve US7 skoru ile değerlendirilen US aktivite parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi (Tablo 2). Bununla birlikte hastalık süresi ile serum PAPP-A düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0,360, p=0,007) (Tablo 2).



**Şekil 1.** Hasta ve kontrol grupları arasında serum PAPP-A düzeyleri  
DAS28: Hastalık aktivite skoru 28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, PAPP-A: Gebelikle ilgili plazma protein-A

**Tablo 2.** Serum PAPP-A seviyeleri ve hastalık aktivite parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	PAPP-A	
	r	p
ESH	-0,062	0,652
CRP	-0,120	0,384
DAS28-ESH	0,045	0,742
DAS28-CRP	0,030	0,828
CDAI	0,074	0,590
SDAI	-0,098	0,476
VAS (0-100)	-0,093	0,500
Gri skala US	0,072	0,600
Power Doppler US	0,167	0,222
US7 skoru	0,111	0,419
Hastalık süresi	0,360	0,007

CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, DAS: Hastalık aktivite skoru, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, PAPP-A: Gebelikle ilgili plazma protein-A, SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, US: Ultrasonografi, VAS: Visual ağrı skalası

## Tartışma

RA'nın patogenezi hala net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Hastalık patogenezi ile bilgiler yavaş yavaş netlik kazansa da, mevcut bilgilerimize göre RA T ve B hücrelerinin aracılık ettiği multifaktöriyel ve multigenetik bir hastalıktır.<sup>[2]</sup> Buna ek olarak, yapılan son çalışmalar RA'nın sadece eklem ile sınırlı olmadığını, çeşitli komorbiditelere de neden olan sistemik bir hastalık olduğunu göstermekte olup, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, RA tanısı olan hastalarda kardiyovasküler olay (inme, ateroskleroz, miyokart enfarktüsü, KAH ve endotel disfonksiyonu gibi) görülme sıklığı, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden (hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite gibi) bağımsız olarak arttığını ortaya koymuştur.<sup>[14-21]</sup> Bu durum hem ateroskleroz hem de RA'daki benzer immünolojik patogeneze atfedilmiştir.<sup>[20,21]</sup> T hücreleri, hücreler arası yapışma molekülleri başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin aracılığı ile etki yapmak suretiyle dendritik hücreler, makrofajlar ve synoviyal hücrelerle etkileşime girerek aterosklerozda önemli rol oynayan düz kas hücrelerinin uyarılmasına, oksidasyonun artmasına ve bunun sonucu olarak koroner arterlerde erken kalsifikasyonun gelişmesine neden olurlar.<sup>[2,20,21]</sup> Gerek RA gerekse aterosklerozda, her iki durumda da, salınan kemokinler ve sitokinler iltihabı başlatarak etki gösterirler. Bu nedenle, RA olan hastalarda çeşitli nedenlerle gelişebilen kardiyak tutulumu ve aterosklerozu tespit etmek için bir tarama yöntemine ihtiyaç vardır.

PAPP-A, hamile kadınların plasentasından salınan bir metalloproteinazdır.<sup>[4]</sup> Yapılan çalışmalar PAPP-A'nın ateroskleroz patogenezinde önemli bir faktör olan IGF-1 üzerinde etkili olduğunu,<sup>[5,6]</sup> ve ateroskleroz gelişimi üzerinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermiştir.<sup>[8-10]</sup> Aso ve ark.<sup>[26]</sup> Tip 2 diyabetli hastalarda serum PAPP-A düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu raporlamış ve karotis intima media kalınlığı ile korele olduğunu göstererek bu ilişkiyi doğrulamışlardır. Buna ek olarak psoriasis, kronik böbrek hastalığı gibi artmış ateroskleroz ile seyreden birçok hastalıkta, serum PAPP-A düzeylerinin erken evre aterosklerozun saptanması için invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[11-13]</sup>

Mevcut bilgilerimize göre bu çalışma RA hastalarında serum PAPP-A düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada, RA hastalarında erken evre aterosklerozun tespit edilmesi için potansiyel bir invaziv olmayan belirteç olarak serum PAPP-A düzeylerini inceledik. Ek olarak, bu kolay ulaşılabilen ve oldukça ucuz belirtecin komorbiditelerin saptanması için bir tarama testi olarak kullanılmasının anlamlı olup olmadığını araştırdık. Bunu yapmak için,

kardiyovasküler hastalık riskini artırabilecek tüm potansiyel faktörleri hariç tuttuktan sonra eşit olarak eşleştirilmiş hasta ve kontrol gruplarını oluşturduk. Sonuçlarımıza göre serum PAPP-A düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu iki grup arasında VKİ ve kan lipit seviyeleri gibi ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu bilinen parametreler açısından herhangi bir fark yoktu. DAS28-ESH'ye göre düşük ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hasta grupları arasında PAPP-A düzeyleri açısından herhangi bir fark saptamadık, bununla birlikte klinik, laboratuvar ve US olarak değerlendirilen hastalık aktivite parametreleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığını gösterdik. Ancak yüksek serum PAPP-A düzeyleri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu nedenle, yüksek serum PAPP-A düzeylerinin, özellikle uzun hastalık süresi olan RA hastalarında, hastalık aktivitesi, kan lipit değerleri, VKİ gibi ateroskleroza artırabilecek faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ve ateroskleroz yatkınlığı için oldukça anlamlı olabileceğini indirekt yolla göstermiş olduk.

#### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Aterosklerozun indirekt yolla gösterilebilmesi için koroner arter kalsiyum skoru veya karotis intima media kalınlığının ölçümü gibi daha basit valide edilmiş yöntemler kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu yöntemlerden herhangi birini kullanmamış olmamız en önemli kısıtlılık olarak durmaktadır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeni ile PAPP-A'nın prospektif olarak ateroskleroz gelişimindeki rolünün değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Çalışma popülasyonunda kontrolsüz hipertansiyon bulunmaması beraber, hipertansiyon sıklığı kayıt edilmediği için bu bilginin verilmemiş olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Hastalıklı kontrol olmaması ve tedavi ile ilişkisinin de değerlendirilmemiş olması diğer kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

#### **Sonuç**

RA hastalarının kardiyovasküler hastalığa daha yatkın olması nedeni ile bu hasta grubunda ateroskleroza daha erken tespit etmek için pratik bir tarama belirteciye ihtiyaç vardır. Bu çalışma, serum PAPP-A düzeylerinin RA hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve erken aterosklerozun saptanması için ucuz ve temel bir belirteç olarak kullanılabileceğini indirekt yolla da olsa göstermiş olup, buna ek olarak, PAPP-A ve RA arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Daha çok sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalarla, PAPP-A'nın ateroskleroz ile direkt ilişkisinin ortaya konması gerekmektedir.

#### **Etik**

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmaya etik kurul onamı alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurul onam numarası: 08-514-18) ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına göre yürütüldü.

**Hasta Onayı:** Tüm hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.G.A.G., D.Ş.E., Ö.C.D., M.E.Y., Konsept: M.T., Dizayn: M.T., Veri Toplama veya İşleme: M.T., A.B.K.D., S.S., T.M.T., Analiz veya Yorumlama: A.B.K.D., S.S., G.K., A.A., Literatür Arama: M.T., G.K., A.A., Yazan: M.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

#### **Kaynaklar**

1. FitzGerald O, Soden M, Yanni G, Robinson R, Bresnihan B. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 1991;50:792-6.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
3. Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:365-83.
4. Steffensen LB, Conover CA, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system in atherosclerosis: what's up, what's down? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;317:H1039-49.
5. Okura Y, Brink M, Zahid AA, Anwar A, Delafontaine P. Decreased expression of insulin-like growth factor-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1777-89.
6. Patel VA, Zhang QJ, Siddle K, et al. Defect in insulin-like growth factor-1 survival mechanism in atherosclerotic plaque-derived vascular smooth muscle cells is mediated by reduced surface binding and signaling. *Circ Res* 2001;88:895-902.
7. Sivanandam AS, Mohan S, Kita H, et al. Studies on regulation of IGF (insulin-like growth factor)-binding protein (IGFBP) 4 proteolysis by pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in cells treated with phorbol ester. *Biochem J* 2004;379:57-64.
8. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022-9.
9. Cirillo P, Cimmino G, Conte S, et al. Relationship between Pregnancy-associated Plasma Protein-A and tissue factor levels in

- the coronary circulation of patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2018;258:14-6.
10. Gutiérrez-Leonard H, Martínez-Lara E, Fierro-Macías AE, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a possible biomarker in patients with coronary artery disease. *Ir J Med Sci* 2017;186:597-605.
  11. Li WP, Neradilek MB, Gu FS, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:45.
  12. Polat M, Bugdayci G, Sahin A, Kaya H, Sezer T, Ozturk S. Can pregnancy-associated plasma protein-A be a marker for the assessment of atherosclerosis risk in patients with chronic plaque psoriasis? *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33:340-4.
  13. Nilsson E, Cao Y, Lindholm B, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A predicts survival in end-stage renal disease-confounding and modifying effects of cardiovascular disease, body composition and inflammation. *Nephrology dialysis transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2018;33:971-7.
  14. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:622-8.
  15. Douglas KMJ, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
  16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
  17. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
  18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28.
  19. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
  20. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1580-5.
  21. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Interaction between oxidative stress and high-density lipoprotein cholesterol is associated with severity of coronary artery calcification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1473-80.
  22. Geraldino-Pardilla L, Zartoshti A, Bag Ozbek A, et al. Arterial Inflammation Detected With (18) F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:30-9.
  23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
  24. Domingos J, Ferrão C, Ramalho J, et al. Characteristics of Neuro-Behçet's Disease in a Case-Series from a Single Centre in Northern Portugal. *Eur Neurol* 2015;73:321-8.
  25. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot Project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-1201.
  26. Aso Y, Okumura K, Wakabayashi S, Takebayashi K, Taki S, Inukai T. Elevated pregnancy-associated plasma protein-a in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5713-7.