

Fetuin-A ve psöriyatik artrit hastalık aktivitesi ile ilişkisi

Fetuin-A and its association with disease activity in psoriatic arthritis

© Semih Gülle¹, © Sevgi Öztürk², © Leyla Didem Kozacı³, © Murat Keser⁴, © Pınar Çetin⁵, © Necati Günay⁶,
© Fatoş Önen¹, © İsmail Sarı¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Bergama Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Yunus Emre Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

⁶Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (ADU-Bİ-LTEM), Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Psöriyatik artrit (PsA), spondiloartropati grubu hastalıklar içerisinde yer alan psöriyazis ile ilişkili bir hastalıktır. Psöriyaziste tanımlanan kardiyovasküler hastalık sıklığının artışının aynı zamanda PsA için de geçerli olduğu bilinmektedir. Fetuin-A, vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozla ilişkisi gösterilmiş olan yeni bir biyobelirteçtir. Bu çalışmada PsA'da fetuin-A seviyelerinin ve PsA ilişkili parametreler ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: CASPAR kriterlerine göre tanı almış 97 diyabetik olmayan PsA hastası ve bu gruba yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 57 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için CPDAI, BASDAI, DAS28-CRP ve PASI skorları kullanıldı. Serum lipidleri, yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve fetuin-A çalışıldı.

Bulgular: Çalışmada 97 PsA [48 (min-max: 25-65) yıl, 32E/65K] ve 57 sağlıklı kontrol [43 (min-max: 31-57) yıl, 24E/33K] yer almaktaydı. Hastalık süresi 4 (min-max: 0-43) yıldır. Yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi gruplar arasında benzerdi. Serum fetuin-A seviyeleri hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Alt grup analizinde periferik ($n=14$), aksiyel ($n=52$) ve periferik+aksiyel ($n=31$) gruplardaki fetuin-A seviyeleri de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Fetuin-A ile CPDAI, PASI, hs-CRP ve ESH arasında negatif korelasyonlar mevcuttu (sırasıyla, $r=-0,261$, $r=-0,254$, $r=-0,34$, ve $r=-0,260$; $p<0,05$).

Sonuç: Fetuin-A, PsA'da hastalık alt gruplarından bağımsız olarak sağlıklı kontrollerden daha düşük saptandı. Bu molekülün akut faz ve hastalık aktivite indeksleri ile olan negatif yönlü ilişkisi, azalmış fetuin-A seviyelerinin hastalık ilişkili faktörlerle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psöriyatik artrit, fetuin-A, enflamatuvar biyobelirteç, kardiyovasküler hastalık, PsA

Abstract

Objective: Psoriatic arthritis (PsA) is one of the spondyloarthropathies associated with psoriasis. Recent data suggest an increased prevalence of cardiovascular disease in patients with PsA, similar to that observed in psoriasis. Fetuin-A is a novel biomarker related to vascular calcification and atherosclerosis. In this study, we aimed to investigate the association between fetuin-A concentrations and PsA-related parameters.

Methods: Ninety-seven non-diabetic PsA patients who fulfilled the CASPAR criteria and 57 age- and sex-matched healthy controls were included. Disease activity was assessed by using CPDAI, BASDAI, DAS28-CRP and PASI. Serum lipids, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and fetuin-A were studied.

Results: There were 97 PsA patients [48 (min-max: 25-65) years, 32M/65F] and 57 healthy subjects [43 (min-max: 31-57) years, 24M/33F]. Disease duration of the PsA patients was 4 (min-max: 0-43) years. Distributions of age, sex, and body mass index were similar between the groups. Fetuin-A concentrations were significantly lower in the patients than in controls ($p<0.001$). When the PsA group was divided into peripheral ($n=14$), axial ($n=52$) and both peripheral and axial subgroups ($n=31$), fetuin A remained significantly lower in the each group compared to controls ($p<0.001$). There were negative correlations between fetuin-A concentrations and CPDAI, PASI, hs-CRP and ESR ($r=-0.26$, $r=-0.25$, $r=-0.3$, and $r=-0.26$, respectively; $p<0.05$).

Conclusion: Fetuin-A was lower in the PsA group than in healthy controls, regardless of disease subgroups. The negative relationship of this marker with acute phase reactants and disease activity indices suggests that reduced fetuin-A levels are associated with disease-related factors.

Keywords: Psoriatic arthritis, fetuin-A, inflammatory biomarker, cardiovascular disease, PsA

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Semih Gülle, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 541 644 24 66 E-posta: semih.gulle@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8679-2130

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2021

Atıf / Cite this article as: Gülle S, Öztürk S, Kozacı LD, Keser M, Çetin P, Günay N, Önen F, Sarı İ. Fetuin-A and its association with disease activity in psoriatic arthritis. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):47-53

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Psöriyatik artrit (PsA) spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklar içerisinde yer alan enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Başlıca aksiyel omurga tutulumu ve/veya periferik artrit ile seyrederek deri ve tırnak bulguları dışında üveit, daktilit gibi çeşitli eklem dışı tutulum bulguları da hastalığın klinik seyrinde karşımıza çıkabilir. Psöriyaziste tanımlanan artmış kardiyovasküler (KV) mortalite ve morbiditenin aynı zamanda PsA hastaları için de geçerli olduğu, bu hastalığa sahip bireylerin miyokard infarktüsü geçirme olasılığının sağlıklı popülasyona göre yaklaşık olarak 1,57 kat arttığı bildirilmiştir.^[1]

Enflamatuvar romatizmal hastalıklarda KV hastalık (KVH) sıklığı son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu amaçla invaziv ve non-invaziv yöntemler ile çeşitli parametrelerin KVH ile ilişkisi araştırılmaktadır. Alfa-2 Heremans Schmid glikoprotein (diğer adıyla fetuin-A) dolaşımında bulunan bir glikoproteindir. Serum fetuin-A düzeylerinin vasküler kalsifikasyon ve koroner arter hastalığı ile yakın ilişki gösterdiği rapor edilmiştir.^[2,3] Fetuin-A ve osteoprotegerin, sistemik kalsifikasyon inhibitörleridir ve vasküler kalsifikasyon ve KV mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda çeşitli enflamatuvar romatizmal hastalıkların farklı evrelerinde pozitif veya negatif (dual) bir akut faz reaktanı olarak rol alabildiği rapor edilmiştir.^[4-6]

Romatolojik hastalıklarla ilgili literatürde, ankilozan spondilitte (AS) fetuin-A ile ilgili çok sınırlı araştırma vardır ve AS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış fetuin-A serum seviyeleri saptanmıştır. Psöriyazis tanılı hastalarda fetuin-A düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte literatürde PsA hastalarındaki fetuin-A düzeyleri ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir. Bu çalışmada PsA hastalarında fetuin-A seviyelerinin ve hastalık parametreleri ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Çalışma grubuna dahil olan tüm bireylerden aydınlanmış onam alındı. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan, CASPAR^[7] kriterlerine göre PsA tanısı konulan, diyabet, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı bulunmayan hastalar alındı. Çalışmaya ayrıca herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, romatizmal hastalık tanısı olmayan, düzenli ilaç kullanımı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Klinik Değerlendirme, Ölçümler ve Ölçekler

PsA hastaları tutulum ağırlıklarına göre aksiyel predominant, periferik predominant ve aksiyel+periferik tutulumlu olgular olarak kategorize edildi. Aktivite değerlendirmesi için hastalık aktivite puanı (Disease activity score - DAS28)-C-reaktif protein (CRP)^[8] ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index - BASDAI);^[9] fonksiyonel durumu değerlendirmede sağlık değerlendirme anketi (health assessment questionnaire - HAQ),^[10] Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional index - BASFI)^[11] ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology index - BASMI)^[12] ölçütleri kullanıldı. Hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve bel çevresi ölçümü yapıldı.

Psöriyazisin şiddetini ve tutulumunu ölçmek için Psöriyazis Alan Şiddet indeksi (Psoriasis Area and Severity index - PASI)^[13] değerlendirildi. PsA aktivitesini değerlendirmede kullanılan ve nispeten yeni bir ölçüt olan Kompozit Hastalık Aktivite indeksi (Composite Disease Activity index - CPDAI)^[14] hesaplandı. BASDAI skoru >4 puan, DAS28-CRP düzeyi >2,6 puan ve CPDAI skoru >4 puan saptanan hastalar aktif hastalık olarak kabul edildi.

Laboratuvar Ölçümleri

Laboratuvar ölçümleri için hasta ve kontrol grubundan, 1 gecelik açlığı takiben sabah erken saatlerde venöz kan alındı. Kan alımını takiben örnekler uygun devirde santrifüje edildikten sonra serum ve plazmalar ölçüm yapılacak güne dek -80°C'de bekletildi.

Serumda fetuin-A ölçümünde Assay Pro (USA, Cat No:EG3501-1) ticari ELISA kiti kullanıldı. Bu kit için ölçüm cihazında tespit edilebilecek en düşük fetuin-A seviyesi ~3 ng/mL olarak verilmiş ve ölçüm içi ve ölçümler arası değişkenlik katsayısı da sırasıyla %4,9 ve %7,1 olarak bildirilmiştir. Diğer ölçümlerden glukoz, yüksek duyarlı CRP (hs-CRP), kreatinin, trigliserid, total kolesterol ve HDL ölçümü Abbott Diagnostic orjinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Kreatinin klirensi hesabında Cockcroft-Gault formülü $[CrCl = (140 - \text{yaş}) * (\text{kilogram cinsinden ağırlık}) * (\text{kadın cinsiyetse } 0,85) / (72 * Cr)]$ kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package of Social Science, version 16.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Dağılımı test etmek amacıyla gruplar Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Fetuin-A'nın

normal dağılmadığı gözlemlendi, bu nedenle istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanıldı. Veriler sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal ve ordinal değişkenler için yüzde (%) şeklinde ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, nominal ve ordinal veri için Pearson χ^2 veya Fisher (kesin) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmede Spearman korelasyon testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin üç grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Çift yönlü p değerinin <0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (tarih/karar no: 2013/38-18).

Bulgular

Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Çalışmamıza 97 PsA hastası [48 (25-65) yıl, 32 erkek (E), 65 kadın (K)] ile yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 57 sağlıklı kontrol grubu [43 (31-57) yıl, 24 E, 33 K] alındı ($p>0,05$). PsA hastalarının ortanca hastalık süreleri 4 (0-43) yıldır. Her iki grubun ortalama VKİ ve sigara kullanım oranları benzer özelliktedir ($p>0,05$) (Tablo 1).

Her iki grubun glukoz, serum lipid parametreleri ve kreatinin klirensi değerleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Akut faz ölçütleri olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve hs-CRP beklendiği üzere PsA grubunda kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). PsA grubunda fetuin-A seviyeleri kontrol grubundan düşük saptandı [$p<0,001$; 114,3 (45,6-201,7) vs. 144,2 (6,3-189,6)] (Tablo 1).

PsA Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

PsA tanılı hastalar alt gruplara ayrıldığında [periferik predominant (n=52), aksiyel predominant (n=14) ve mikst (n=31)] yaş, cinsiyet, bel çevresi, kan şekeri, kolesterol ölçümleri, hs-CRP ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2). Aksiyel predominant PsA, diğer gruplara göre daha düşük VKİ değerine sahipti (24,5 kg/m^2). Kontrol grubundaki fetuin-A düzeyleri PsA alt gruplarından daha yüksekti ($p<0,001$).

PsA grubunda 27 hasta (%17,5) kortikosteroid (KS) alıyordu. On iki hasta (%7,8) tümör nekrozis faktör inhibitörleri, 93 hasta (%95,9) steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 78 hasta (%80,4) metotreksat, 16 (%16,5) hasta leflunomid ve 12 (%12,4) hasta ise sulfasalazin kullanmaktaydı. KS kullanmayan hastaların alt grup analizinde fetuin-A değerlerinin hasta grubunda

Tablo 1. PsA ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Psöriyatik artrit (n=97)	Sağlıklı kontrol (n=57)	p
Yaş (yıl)	48 (25-65)	43 (31-57)	0,091
Cinsiyet, E/K (%)	32/65 (33/67)	24/33 (42,1/57,9)	0,292
Hastalık süresi (yıl)	4 (0-43)	-	-
Bel çevresi (cm)	97 (65-129)	94 (67-125)	0,083
VKİ (kg/m^2)	26,9 (18,9-41)	26,4 (17,9-38,4)	0,170
Sigara, %	28,9	40,4	0,154
Glukoz (mg/dL)	89 (63-121)	92 (63-112)	0,863
HDL-Kol. (mg/dL)	46 (26-93)	47 (31-92)	0,720
LDL-Kol. (mg/dL)	126 (75-290)	123 (73-233)	0,484
Total-Kol. (mg/dL)	200 (134-398)	198 (141-349)	0,943
Trigliserid (mg/dL)	106 (37-362)	117 (55-245)	0,581
GFR (mL/min)	120,8 (70-197)	121,4 (79-187)	0,593
Fetuin-A ($\mu\text{g/mL}$)	114,3 (45,6-201,7)	144,2 (6,3-189,6)	<0,001
ESH (mm/h)	26 (2-100)	12 (3-35)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,9 (0,7-65,2)	1,5 (0,2-6,8)	<0,001

Sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, E: Erkek, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, K: Kadın, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PsA: Psöriyatik artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi

sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (veri tablosu gösterilmedi).

Hastalık Aktivite Ölçütlerinin Değerlendirilmesi

PsA tanılı hastaların BASDAI, DAS28-CRP ve CPDAI'ya göre karşılaştırması yapıldı. BASDAI ölçümleri açısından aktif ve inaktif PsA tanılı hastalar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3). Grupların CPDAI'ya göre karşılaştırmasında ise fetuin-A düzeylerinin aktif ve inaktif hastalar arasında farklılık göstermediği saptandı. ($p>0,05$) (Tablo 3).

Korelasyon Analizi

Korelasyon analizi yapıldığında ise fetuin-A ile akut faz değerleri hs-CRP ($r=-0,314$) ve ESH ($r=-0,260$) ve hastalık aktivite ölçütleri olan CPDAI ($r=-0,261$) ve PASI ($r=-0,254$) arasında negatif, glukoz ve trigliserid düzeyleri ile pozitif ancak zayıf bir ilişki olduğu saptandı (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda PsA hastalarında ölçülen serum fetuin-A konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi. Fetuin-A seviyelerinin PsA alt gruplarında da sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu, buna karşın PsA alt gruplarının kendi arasında farklılık göstermediği saptandı. Ayrıca fetuin-A'nın akut faz

Tablo 2. PsA alt gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Değişkenler	Aksiyel predominant (n=14)	Periferik predominant (n=52)	Mikst (n=31)	Kontrol (n=57)	p
Yaş	41,5 (25-58)	48 (25-65)	48 (29-63)	43 (31-57)	0,131
Cinsiyet, E/K (%)	3/11 (21,4/78,6)	20/32 (38,5/61,5)	9/22 (29/71)	24/33 (42,1/57,9)	0,303
VKİ (kg/m ²)	24,5 (18,9-33,6)*	28,3 (21,3-37,8)	26,9 (19,3-41)	26,4 (17,9-38,4)	0,023
Bel çevresi (cm)	88,5 (65-119)	94,5 (82-129)	102 (67-122)	94 (67-125)	0,083
Glukoz (mg/dL)	85,5 (77-116)	90,5 (70-113)	89 (63-121)	92 (63-112)	0,996
Total-Kol. (mg/dL)	197,5 (137-290)	196,5 (139-398)	205 (134-301)	198 (141-349)	0,934
HDL Kol. (mg/dL)	53 (37-78)	45 (26-93)	47 (32-84)	47 (31-92)	0,082
LDL Kol. (mg/dL)	127,5 (82-201)	125 (75-290)	135 (76-196)	123 (73-233)	0,931
Trigliserid (mg/dL)	91,5 (37-164)	105 (53-362)	116 (41-342)	117 (55-245)	0,372
hs-CRP (mg/L)	108,4 (70-172)	125,6 (78-197)	121,3 (89-194)	121,4 (79-187)	0,111
GFR (mL/min)	108,4 (70-172)	125,6 (78-197)	121,3 (89-194)	121,4 (79-187)	0,114
Fetuin-A (µg/mL)	112,2 (57,1-149,3)**	117,2 (45,6-201,7)***	111,3 (48,6-158)****	144,2 (6,3-189,6)	<0,001

*Periferik predominant vs. Aksiyel predominant, **Periferik predominant vs. kontroller, ***Aksiyel predominant vs. kontroller, ****Mikst vs. kontroller arasındaki anlamlı farka işaret etmektedir. Sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, E: Erkek, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, K: Kadın, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PsA: Psöriyatik artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Hastalık aktivite skorlarına göre fetuin-A sonuçlarının karşılaştırılması

	Aktif hastalar	İnaktif hastalar	Kontroller	p
	Fetuin-A (ng/mL)			
CPDAI	118,6 (70,8-201,6)**	111,1 (45,6-158)*		<0,001
DAS28-CRP	114,8 (70,8-201,6)**	113,8 (45,6-158)*	144,2 (6,3-189,6)	<0,001
BASDAI	115,9 (67,3-201,6)**	112,8 (45,6-164,2)*		<0,001

Sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. *İnaktif hasta ve kontrol arasındaki farkı göstermektedir, **Aktif hasta ve kontrol arasındaki farkı göstermektedir. BASDAI: Bath Ankilozan Spondilil Hastalığı Aktivite indeksi, CPDAI: Kompozit Hastalık Aktivite indeksi, DAS28-CRP: Aktivite değerlendirme için hastalık aktivite puanı

Tablo 4. Fetuin-A düzeylerinin klinik ve laboratuvar bulgular ile korelasyonu

	Hs-CRP	Glukoz	ESH	Trigliserid	CPDAI	PASI
Fetuin-A	r	-0,314	0,215	-0,260	0,233	-0,261
	p	<0,001	<0,010	<0,007	<0,004	<0,009

r: korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon analizi, CPDAI: Kompozit Hastalık Aktivite indeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, PASI: Psöriyazis Bölgesi ve Sıddet indeksi

düzeyleri ile CPDAI ve PASI gibi hastalık ölçütleri arasında negatif yönlü ilişkisi olduğu tespit edildi.

Son yıllarda enflamatuvar romatizma hastalıklarında KVH sıklığının arttığı rapor edilmiştir. Özellikle sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit (RA) hastalarında erken ateroskleroza bağlı artmış KV mortalite ve morbidite bildirilmiştir.^[15] Ayrıca RA'da gözlenen bu riskin diyabet tanılı hastalara benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir.^[16]

Artmış KV mortalite ve morbiditenin varlığı enflamatuvar bir deri hastalığı olan psöriyaziste de gözlenmektedir. Metabolik sendromun komponentlerinin PsA'da artmış sıklığının ve enflamasyon ilişkili etkilerin bu durumdan sorumlu olduğu öne sürülmüştür.^[17] Son yıllarda PsA hastalarında da benzer bir KVH mortalite ve morbidite

artışından bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalar PsA'da KV morbidite artışının RA ve psöriaziste gözlenen oranlara benzer olduğunu öne sürmektedir.^[18]

Son yıllarda KVH riskini erken saptamak ve riskli bireylere erken dönemde tedavi başlamak konusunda yoğun bir gayret sarf edilmektedir. Bu amaçla çeşitli invaziv ve invaziv olmayan uygulamalar kullanılmaktadır.^[4,17,19,20] Girişimsel olmayan uygulamaların başında radyolojik görüntüleme yöntemleri (genellikle vasküler Doppler ultrasonografi (US), ekokardiyografi) ve kandan tespit edilebilen çeşitli biyobelirteçler (hsCRP, ürik asit, lipoproteinler, sistatin-C ve homosistein vd.) gelmektedir. Aterosklerozun en erken aşaması olan endotel disfonksiyonunun varlığı vasküler Doppler US ile tespit edilebilmekte, vasküler disfonksiyon ve aterosklerotik bulgular saptanabilmektedir.^[21,22] Ayrıca

endotel disfonksiyonu varlığı asimetrik dimetil arginin (ADMA) ve endotelin gibi çeşitli biyobelirteçlerin artmış oranları ile de korelasyon göstermektedir.^[22]

PsA hastalarında KVH için risk faktörü olmaksızın endotel disfonksiyonu bulgularının olduğu bildirilmiştir.^[23] Ayrıca KVH risk faktörü olmayan ve KVH tanısı olmayan PsA hastalarında ateroskleroz ile ilişkili çeşitli biyobelirteçlerin arttığı gösterilmiştir.^[24] Tüm bu verileri değerlendirdiğimizde KVH tanısı veya risk faktörü olmayan PsA hastalarında da doğrudan hastalık ilişkili ateroskleroza yatkınlık olduğu görülmektedir.

Fetuin-A nispeten son yıllarda dikkat çeken bir biyobelirteçtir. Bu molekülün en önemli özelliği vasküler kalsifikasyon inhibitörü özelliğine sahip olmasıdır.^[25] Özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda düşük fetuin-A düzeylerinin vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[26] Böbrek yetmezliği olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda ise artmış fetuin-A seviyelerindeki artışın insülin direncine yol açabildiği, bunun da vasküler yapıya negatif etkide bulunduğu öne sürülmüştür.^[27]

Bu molekülün bazı durumlarda artmış veya azalmış düzeylerinin aterosklerozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^[28-30] Bu açıdan baktığımızda fetuin-A “dual” özellik gösteren bir biyobelirteçtir.^[25] Hipotetik olarak öne sürülen bir mekanizmaya göre sürecin erken aşamalarında yüksek fetuin-A miktarları insülin direncine yol açmakta, bu da endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. İlerleyen aşamalarda molekülün seviyelerinde azalma ortaya çıkmakta, bu azalmış molekül de damarlara kalsiyum çökmesine engel olamamaktadır (kalsifikasyon inhibitörü özelliği olması nedeniyle). Çeşitli enflamatuvar hastalıklarda fetuin-A seviyeleri araştırılmıştır. Gerdes ve ark.^[31], 79 psöriyazis hastası ve 80 sağlıklı gönüllünün yer aldığı çalışmalarında, psöriyazis hastalarında fetuin-A seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Sato ve ark.^[32] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise RA tanılı hastalarda fetuin-A seviyelerinin kontrollere göre anlamlı oranda düşük olduğu rapor edilmiştir.

Sari ve ark.^[4] tarafından AS tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada molekülün AS hastalarında kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiş ve bu yüksekliğin AS’de görülen sindesmotitlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise bilgilerimize göre literatürde ilk kez olarak PsA hastalarında fetuin-A seviyeleri araştırıldı. Doksan yedi PsA tanılı hasta ve 57 sağlıklı kontrolün yer aldığı bu çalışmada, PsA hastalarında fetuin-A’nın sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterildi. Çalışmamızda aksiyel predominant,

periferik predominant ve mikst PsA gruplarındaki fetuin-A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı. Buna karşın hastalık alt grupları arasında bir fark tespit edilemedi.

Bilindiği üzere KS, fetuin-A seviyeleri üzerine negatif etkide bulunmaktadır.^[32] Çalışmamızdaki bir diğer aşama KS kullanmayan bireylerde yapılan analizdir. Yapılan değerlendirmede KS bağımsız olarak hastalık grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük seviyeler tespit edilmiştir. Bir diğer önemli durum ise bilindiği üzere bu molekülün böbrek yetmezliği ile olan ilişkisidir.^[26] Bu hastalarda fetuin-A düzeyleri düşük olma eğilimi göstermektedir. Çalışma tasarımıımızda başlangıçta böbrek yetmezliği olmayan bireyleri çalışmaya dahil ederek bu kısıtlılıktan kurtulmaya çalıştık.

Bir başka önemli nokta ise fetuin-A düzeylerinin diyabetik hastalarda etkilenmesidir.^[33] Çalışmamızda başlangıçta diyabetik hastalar dahil edilmemiş olup kan şekeri seviyeleri açısından gruplarda herhangi bir fark mevcut değildi. Bu çalışmada fetuin-A seviyesinin yanı sıra hastalık aktivasyonu ve fonksiyonu ile olan ilişkilerini de yoğun olarak araştırdık. Bu amaçla BASDAI, DAS28-CRP, PASI, CPDAI, BASFI, BASMI gibi çeşitli ölçekler kullandık. Yapılan korelasyon analizinde ESH ve hs-CRP ayrıca PASI ve CPDAI ile negatif ilişki olduğunu saptadık. Bu sonuçlar ışığında hastalık aktivitesinin fetuin-A üzerine negatif bir etki gösterdiğini öne sürebiliriz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli olması ile ilişkili kaçınılmaz çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle PsA tanılı hastalar için örneklem boyutu seçimi mevcut takipli hastalarımız üzerinden yapılmıştır. Bu durum kaçınılmaz şekilde çalışmanın istatistiksel gücünü ve sonuçlarını etkilemiştir. Çalışmamıza romatologlar tarafından değerlendirilen hastalar dahil edildiğinden hastaların dermatoloji kliniğindeki bilgilerine yeterli düzeyde ulaşamadık. Skorlarına hasta kayıtlarından ulaşıldı. Bu nedenle optimal psöriyazis klinik aktivite ölçümü yapılamamıştır. Çalışmamızda romatizmal hastalık tanılı kontrol gruplarının olmaması da çalışmanın diğer eksikliği olarak kabul edilmiştir. İleri dönemde yapılacak çalışmalara RA veya AS tanılı kontrol gruplarının dahil edilmesi bu molekülün farklı romatizmal hastalık grupları arasındaki karşılaştırmasına olanak sağlayacaktır. Ayrıca çalışmamızdaki diğer önemli bir kısıtlılık ise ADMA, endotelin gibi başka aterosklerotik molekülün çalışılmaması ve Doppler US yöntemi ile akım bağımlı dilatasyon ve karotid plakların varlığının değerlendirilmemiş olmasıdır. Fetuin-A’nın diğer biyobelirteçler ve sonografik yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi patogeneze yönelik ek veriler sağlayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda fetuin-A, PsA hastalarında, hastalık alt gruplarından bağımsız olarak sağlıklı kontrollere göre düşük tespit edildi. Bu molekülün akut faz ve hastalık aktivite ile olan negatif yönlü ilişkisi, azalmış fetuin-A seviyelerinin hastalık ilişkili faktörlerle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (tarih/karar no: 2013/38-18).

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.G., S.Ö., L.D.K., M.K., **Dizayn:** S.G., S.Ö., M.K., P.Ç., **Veri Toplama veya İşleme:** P.Ç., N.G., F.Ö., İ.S., **Analiz veya Yorumlama:** S.G., S.Ö., N.G., F.Ö., İ.S., **Literatür Arama:** S.G., S.Ö., L.D.K., **Yazan:** S.G., S.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu araştırmanın giderleri Romatolojik Hastalıkları İzlem Derneği (ROHİDER) tarafından desteklenmiştir. Destekleyici derneğin çalışma analizinde, sonuçların yorumlanmasında ve yayımlanmasında herhangi bir katkısı yoktur.

Kaynaklar

1. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021;41:275-84.
2. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, et al. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem* 2019;89:79-130.
3. Clemente A, Traghella I, Mazzone A, Sbrana S, Vassalle C. Vascular and valvular calcification biomarkers. *Adv Clin Chem* 2020;95:73-103.
4. Sari I, Kebapçılar L, Taylan A, et al. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2010;13:75-81.
5. Sari I, Yuksel A, Kozaci D, et al. The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2012;35:1191-7.
6. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 1988;332:83-5.
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.

8. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-60.
9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
10. Leung YY, Orbai AM, de Wit M, et al; Remission/Flare in PsA Study Group. Comparing the patient-reported physical function outcome measures in a real-life international cohort of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:593-602.
11. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
12. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, et al. The impact of fatigue on patients with psoriatic arthritis: a multi-center study of the TLAR-network. *Rheumatol Int* 2020;40:1803-15.
13. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD011535.
14. Farkas F, Ikumi N, Elmamoun M, Szentpetery A, FitzGerald O. Comparison of composite measure remission targets in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2021;jrheum.200556. doi: 10.3899/jrheum.200556. Epub ahead of print.
15. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2013;12:1004-15.
16. John H, Toms TE, Kitas GD. Rheumatoid arthritis: is it a coronary heart disease equivalent? *Curr Opin Cardiol* 2011;26:327-33.
17. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:612-20.
18. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(Suppl 3):12-29.
19. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
20. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803-15.
21. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:397-404.
22. Sari I, Kebapçılar L, Alacacioglu A, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2009;48:1363-8.
23. Fromm S, Cunningham CC, Dunne MR, Veale DJ, Fearon U, Wade SM. Enhanced angiogenic function in response to fibroblasts from psoriatic arthritis synovium compared to rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:297.
24. Peluso R, Caso F, Tasso M, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2019;11:143-156.

25. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5:124-46.
26. Zhou Z, Ji Y, Ju H, Chen H, Sun M. Circulating fetuin-a and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2019;10:966.
27. Aroner SA, St-Jules DE, Mukamal KJ, et al. Fetuin-A, glycemic status, and risk of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016;248:224-9.
28. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A and the cardiovascular system. *Adv Clin Chem* 2012;56:175-95.
29. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
30. Rittig K, Thamer C, Haupt A, et al. High plasma fetuin-a is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009;207:341-2.
31. Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Baurecht H, Mrowietz U. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Exp Dermatol* 2014;23:322-5.
32. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating α_2 -heremans-schmid glycoprotein/fetuin-a (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2007;46:1685-92.
33. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006;113:1760-7.