

**T.C**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**  
**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-CCP POZİTİFLİĞİNİN**  
**HLA-DRB1 VE KLİNİK DURUMLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. İDRİS DAYAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. CANAN TIKIZ**

**MANİSA, 2008**

## ÖNSÖZ

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimi hazırlamamda büyük emeği olan değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr Canan Tıkız'a,

Asistanlığım süresince beni mesleki olarak eğitmenin yanı sıra engin tecrübesiyle de beni hayata hazırlayan ve tezime her aşamada destek olan değerli hocam Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu'na,

Bana sadece hocalık yapmayan, ağabey-kardeş ilişkisi içinde her konuda bana yol da gösteren Doç. Dr. Tuncay Duruöz'e,

Her daim nazik ve anlayışlı yaklaşımıyla hekimlik tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Doç Dr. Zeliha Ünlü'ye,

Her istediğimde rahatlıkla kapısını çalabildiğim ve tezime de yardımını esirgemeyen radyolog Doç. Dr. Şebnem Örgüç'e, tezime samimi desteklerinden dolayı Klinik Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Doç Dr. Fatma Taneli ve Doç. Dr. Cevval Ulman'a, asistan arkadaşım Dr. Gürol'a,

Asistanlık eğitimimde acı-tatlı anları paylaştığım asistan arkadaşlarıma, her daim dost sekreterimiz Sevgül'e, servisimizin tüm çalışanlarına,

Aileme, özellikle tüm zor zamanlarımda desteği bana moral ve güven veren sevgili kardeşim Aytaç'a

İçten teşekkürler...

Dr. İdris Dayan

## **İÇİNDEKİLER**

<b>I. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
1. Romatoid Artrit Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2. Etyopatogenez ve HLA-DRB1'in Rolü	3
3. İmmünopatogenez ve Patoloji	10
4. Romatoid Artritte Otoantikolar	13
5. Romatoid Artrit ve Anti-CCP Antikorlar	15
6. Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri	17
7. Romatoid Artritte Klinik Değerlendirme	18
8. Romatoid Artritte Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Fonksiyonel Değerlendirme	19
9. Romatoid Artritte Laboratuvar	23
10. Romatoid Artritte Radyoloji	24
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>41</b>
<b>VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>54</b>
<b>VII. ÖZET</b>	<b>56</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>57</b>
<b>IX. KAYNAKLAR</b>	<b>59</b>

## I.GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA), bütün dünyada genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkileyen, en sık görülen inflamatuvar artrittir. Başta el ve ayak eklemleri olmak üzere birçok eklemi simetrik olarak etkileyen, eklemlerde ileri derecede şekil bozukluğuna ve hareket kısıtlamasına yol açan kronik bir hastalıktır. Hastaların çoğunda ağır iş gücü kaybına neden olmakta ve zamanla hastalar başkalarının desteğine ihtiyaç gösteren, bakıma muhtaç hale gelmektedir. Böylece hastalık, iş gücünde ve veriminde belirgin azalmaya ve iş yerlerinde ekonomik kayıplara yol açmaktadır (1,2).

Romatoid artrit bu önemine karşın halen tanısında bir takım güçlükler yaşanmaktadır. Çoğu RA hastasında erken evrede semptomlar siliktir ve tanı kriterlerini karşılamaz. Oysaki erken tanı önemlidir, çünkü RA tedavisinde strateji, hastalığın erken evresinde agresif tedavidir. Bu noktada hastalığı özellikle erken dönemde tespit edebilecek ve olası sakatlığı önleyecek özgül bir belirtecin bulunması büyük önem taşımaktadır. Uzun yıllar hastalığın tanısında da sıklıkla kullanılan klasik antikoru romatoid faktör (RF), hastaların yüzde 70-80'inde pozitif olup özgüllüğü yüzde 70-80 dolayındadır. RF diğer bağ dokusu hastalıklarında, granülomatöz hastalıklarda, kronik infeksiyonlarda ve yaşlı normal bireylerde de pozitif olabilir. Bu nedenle iyi bir belirteç olduğunu söylemek zordur. Ancak son yıllarda romatoid artrit tanısında kullanılmaya başlanan anti siklik sitriline peptidin (anti-CCP) RF' ye göre çok daha özgül olup (yüzde 96-98) duyarlılığının RF'ye yakın düzeylerde olduğu bildirilmektedir(3). Enteresan bir şekilde bu antikor hastalık klinik olarak tam oluşmadan yıllar önce tespit edilebilmekte ve uzun yıllar vücutta kalabilmektedir. Ayrıca RA'nın esas bulgusu olan eklem erozyonu ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (4,5,6).

RA'nın multifaktöryel etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen etmenlerden biri de HLA-DRB1 genleridir. HLA-DRB1 allellerinin hastalık ile ilişkisi değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir. HLA-DRB1 allelleri 70-74. pozisyonlarında ortak epitop (OE, shared epitope-SE) olarak adlandırılan QKRAA, QRRRA ve RRRAA amino asit dizimleri içerirler. Bu ortak epitop yapının hem RA gelişimine yatkınlık oluşturduğu hem de eklem dışı tutulumları arttırdığı ileri sürülmüştür(2). Son zamanlarda bazı araştırmacılar tarafından ortak epitop varlığında sitriline antijenlere karşı immün yanıt oluşabildiği ileri sürülmüştür.

Yapılan deneysel çalışmalarda ortak epitop allelerinden birine sahip transgenik farelerde peptidin yan zincir pozisyonundaki argininin sitriline donüşümü, ortak epitop ile etkileşime girip peptidin major histokompabilite kompleks afinitesini belirgin bir şekilde arttırıp CD4 pozitif T hücresinin aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (7). Ancak çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda HLA-DRB1 allelerinin taşıdığı ortak epitop ile anti-CCP arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (8,9,10,11).

Biz bu çalışmamızda toplumumuzdaki RA'lı hastalarda anti-CCP pozitifliğinin HLA-DRB1 allelerinin taşıdığı ortak epitop ve klinik durumla ilişkisini araştırmanın yanı sıra sağlıklı gönüllülerde ve RA'lı hastalarda anti-CCP sıklığını karşılaştırmayı amaçladık.

## **II- GENEL BİLGİLER**

### **1.1. ROMATOİD ARTRİT TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

Romatoid artrit (RA) kronik, ağrılı, eklemlerde ilerleyici yıkıma yol açan, sakatlığa neden olabilen, yaşam kalitesini azaltan ve beklenen yaşam süresini kısaltan bir hastalıktır. Birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi RA'nın da kesin nedeni bilinmemektedir, ancak immünogenetik, hormonal ve çevresel bir takım faktörlerin rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu faktörlerin etkisiyle, hastalığın görülme sıklığı ülkeler ve toplumlar arasında değişmektedir. Ancak hastalık dünyanın her yerinde görülür ve tüm ırkları etkileyebilir (12,13).

Kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 3 kat fazla görülmektedir. Prevalans yaş ile birlikte artmakta ve cinsiyet farklılığı yaşlılarda azalmaktadır. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda başlamakta, hastaların %80'inde 35-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (14).

### **1.2. ETİYOPATOGENEZ VE HLA-DRB1'İN ROLÜ**

Hastalığın etyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Genetik, çevresel, hormonal infeksiyöz etkenler ve otoimmünite pek çok çalışmada üzerinde en çok durulan olası nedenlerdir(1).

#### **1.2.1 Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC)**

“Doku Uygunluk Antijenleri” olarak da bilinen MHC molekülleri sıklıkla, tarihsel olarak ilk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı “İnsan Lökosit Antijenleri” anlamına gelen “HLA: Human Leukocyte Antigens” kısaltmasıyla da ifade edilir. Daha sonra bu antijenlerin sadece lökositlerde değil pek çok insan hücrelerinde olduğu anlaşılmıştır.

HLA aynı tür içinde bireysel farklılık gösteren bir alloantijendir. HLA antijenlerinin oluşması organizmada “Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)” adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. İnsanlarda bu gen bölgesi 6 numaralı kromozomun kısa kolu

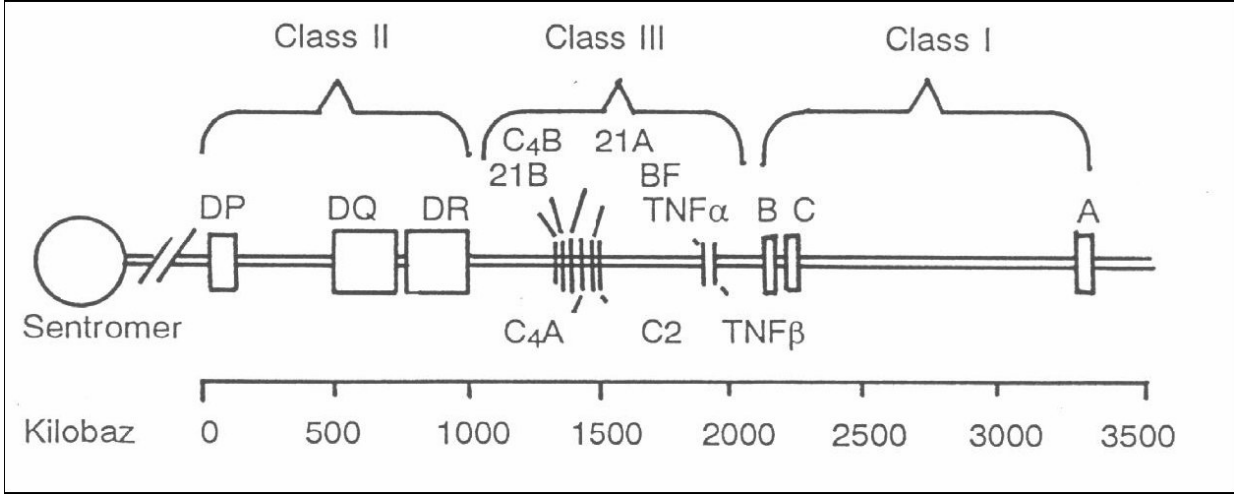
üzerinde yer almakta ve kromozom haritasında p21 pozisyonunda gösterilmektedir.

HLA sisteminin isimlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün denetiminde HLA- nomenklatür komitesi tarafından düzenlenerek 3 ana gruba ayrılmıştır; MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf-II (HLADR, -DP, -DQ, -DO, -DN) ve MHC Sınıf-III bazı kompleman sistem ve tümör nekroz faktör (C2, C4A, C4B, TNF-  $\alpha$ ,  $\beta$ ) antijenleri yer almaktadır (**Tablo1**).

**Tablo1. MHC genlerinin sınıflaması**

MHC Sınıf I genleri	MHC Sınıf II genleri	MHC Sınıf III genleri
HLA-A	HLA-DR	C2
HLA-B	HLA-DP	C4A
HLA-C	HLA-DQ	C4B
HLA-E	HLA-DN	TNF- $\alpha$
HLA-F		TNF- $\beta$
HLA-G		

HLA-A,-B,-C; klasik Sınıf-I antijenleridir, hemen her dokuda eksprese olurlar, fonksiyonları daha iyi bilinmektedir. HLA-E,-F,-G non-klasik Sınıf-I antijenleridir, daha az sayıda dokuda eksprese olurlar. Aynı şekilde MHC Sınıf-II antijenlerinden HLA-DR,-DP ve DQ klasik Sınıf-II antijenleridir. Daha fazla dokuda eksprese olup, fonksiyonları hakkında daha fazla bilgi mevcuttur. HLA'nın MHC sınıf I ve II ürünleri T hücrelerine antijenik peptidlerin sunumunu sağlayan bir gen bölgesidir. MHC sisteminin 6. kromozomdaki lokalizasyonu **Sekil 1**'de gösterilmiştir.



**Sekil 1. MHC sisteminin 6. kromozomdaki lokalizasyonu.**

MHC gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı HLA antijenlerinden sorumlu allel genler bulunur. Her lokustaki bu alleller HLA harflerinden sonra lokus ve numara yazılarak ifade edilirler (HLA-A1 gibi). Bunun yanı sıra HLA sınıf 2 genleri tanımlanırken aynı anlama gelen değişik tipleme biçimleri kullanılır. Serolojik DR4 varlığı; DW 4,10,13,14,15 hücresel tiplemesi ve DRB1 \*0401, \*0402,\*0403, \*0407\*0408,\*0405 şeklindeki oligonükleotid tiplemesiyle de ifade edilebilir(12,15,16).

### 1.2.1a HLA ve Hastalık ilişkileri

HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan 3 tanesi kabul görmüştür:

**1-İmmün cevap genleri:** Hastalık etmenlerine karşı immünolojik cevabın kişinin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün cevap genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. İmmün cevabı farklı kılan bu gen yapısındaki değişikliklerin yakın komşuluk sebebiyle HLA antijenlerini regüle eden genler ile tanımlanabileceğini savunan teoridir.

**2-Antijenik benzerlik teorisi:** HLA antijenleri ile bazı hastalık etmeni antijenlerin arasında benzerlik bulunması sebebiyle immün cevabın tam olmadığını ve bu hastalık etkeninin kronik hastalığa neden olduğunu ileri süren teoridir.



**3- Membran reseptörleri teorisi:** Hücreler buldukları ortam ile ilişkilerini yüzeylerindeki reseptörler ile sağlarlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olarak kabul edilirse, hücrelerin aynı etken karşısında farklı cevap vermeleri mümkündür. İkiz ve üvey çalışmaları insanlarda enfeksiyona yatkınlıktan konağın genetik faktörlerinin sorumlu olduğunu, patojen antijenlere karşı hücresel ve hümmoral immün cevapta yüksek kalıtım söz konusu olduğunu göstermiştir (16).

### **1.2.1b Otoimmün Hastalıklarla HLA Sınıf-II ilişkisi**

Çok sayıda HLA sınıf II ile otoimmün hastalık birlikteliği tariflenmiştir. Genellikle, HLA sınıf II allelleri ile hastalık birlikteliği daha zayıftır ve HLA-B27 ile görülenden daha komplekstir. RA özellikle yoğun, dikkatli bir şekilde incelenmiştir, fakat bu hastalıkla HLA birlikteliği altında yatan kesin mekanizma hala bilinmemektedir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve ilişkili hastalıklar açısından bakıldığında, klinik fenotipler ve spesifik otoantikorların varlığı ile ilişkilidir. Bu farklar, farklı mekanizmaların bu hastalıklarla ilişkili HLA birlikteliğinden sorumlu olabileceğini akla getirmektedir (15).

Rölatif risk, bir antijeni taşıyan bireyin, taşımayanlara göre herhangi bir hastalığa yakalanma riskini gösteren parametre olup 2 katı veya üstünde bulunduğu anda anlamlı kabul edilir. Rölatif risk ne kadar yüksek ise o antijene hasta popülasyonunda o kadar sık rastlanır. Bu çerçevede ortak epitop (OE) ekspresyon eden genlerden HLA-DR4'ün RA için rölatif riski 6,4 olarak hesaplanmıştır (15).

### **1.2.1c Romatoid Artrit, HLA-DRB1 Allelleri ve Ortak Epitop (SE-Shared epitope):**

RA ile insan lökosit antijenleri (HLA) arasındaki genetik ilişki 1970'lerde tarif edilmiştir. RA'lı hastaların %70'inde HLA-DRB1 gen lokusunda DR4 allelleri saptanırken kontrollerde bu oran %30 bulunmuştur.

Çok sayıdaki çalışmada bu HLA-DR4 allellerinin en azından Kafkas popülasyonunda RA ile güçlü bir birliktelik göstermiş olduğu doğrulanmıştır. Ancak RA etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen HLA-DRB1 allellerinin hastalık ile ilişkisi değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Hastalık bazı etnik gruplarda

HLA-DR4 allelleri yerine daha çok HLA-DR1 ve HLA-DR10 ile ilişkilidir. Şu an DRB1 lokusunda RA riskine major katkıda bulunan geniş ölçüde kabul gören alleller: DRB1\*0401, \*0405, \*0101, \*1001 ve \*1402'dir. RA'ya riski arttıran tüm bu HLA-DRB1 allellerinin ortak özelliği 70-74. pozisyonlarında **ortak epitop (OE)** olarak adlandırılan **QKRAA, QRRAA ve RRRAA** amino asit dizimleri içermeleridir (**Tablo 4**)(19). Bu OE yapının hem RA gelişimine yatkınlık oluşturduğu, hem de eklem hasarını ve eklem dışı tutulumları arttırdığı ileri sürülmüştür (1,2,14,19). Buna karşın OE'nin kendisi Afrika, Amerika ve bazı İspanya popülasyonlarında RA ile birliktelik göstermez (15,17,18).

**Tablo 2. Ortak Epitop taşıyan DRB1 allellerinin 70-74. pozisyonundaki aminoasit dizimleri**

DRB1 alleleri	Amino Asit Pozisyonu				
	70	71	72	73	74
0101	<b>Gln</b>	<b>Arg</b>	Arg	Ala	Ala
0401	Gln	<b>Lys</b>	Arg	Ala	Ala
0404	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala
0405	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala
0408	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala
1402	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala
1001	<b>Arg</b>	<b>Arg</b>	Arg	Ala	Ala

**Kısaltmalar:**

**Lys(K):** lizin aminoasidi, **Gln(Q):** glutamin aminoasidi, **Arg(R):** Arginin aminoasidi, **Ala(A):** alanin aminoasidi

Ortak epitop (SE) amino asit yapısını taşıyan HLA-DR4 allelleri; DRB1\*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*0409, \*0410, \*0413, \*0416, \*0419 ve \*0421'dir ve bunlar **DR4 epitop** olarak adlandırılır. **Non-DR4 epitop** olarak adlandırılan alleller ise DRB1\*0101, \*0102, \*1001, \*1402 ve \*1406'dır. Epitop yapısı taşımayan

allelere ise **non-epitop** denilir. HLA-DRB1 allelleri aynı iki ortak epitop yapısı taşıyorsa **homozigot**, iki farklı ortak epitop yapısı taşıyorsa **bileşik heterozigot**, allelerden sadece biri ortak epitop yapısını taşıyorsa **basit heterozigot**, ortak epitop genotipi olarak isimlendirilir. Her iki allelde de ortak epitop yapısı yok ise **negatif yapı** adı verilir(2). Ortak epitopun (OE) seçici olarak bir tane artritogenik bir peptide bağlanıp otoimmün yanıtı açabileceği ileri sürülmektedir(20).

Öte yandan 70 ve 74. pozisyonlarda DERAA aminoasit dizimlerini taşıyan DRB1 allelleri RA' e karşı koruyucu gibi görünmektedir. DERAA aminoasit dizimi şu şekildedir: D;aspartik asit, E;Glutamik asit, R;arginin, A;alanin, A;alanin. DERAA sekansı içeren DRB1 allelleri ise şunlardır: \*0103, \*0402, \*1102,\*1103. DERAA pozitif DRB1 allelleri sadece hastalıktan korumakla kalmayıp hastalık varlığında kemik yıkımını da önler (21). RA'da HLA-DR2, HLA-DR3 ve HLA-DR7 nin de hastalık riskini azalttığı ileri sürülmüştür(12).

Son yıllarda RA için oldukça spesifik bir serolojik markır olarak kullanılmaya başlanan anti-CCP ile ortak epitop arasında ilişki olduğu pek çok çalışmada yayınlanmaktadır (5,6,12).

### 1.2.2 Cinsiyet ve hormonal etkenler

Romatoid artrit kadınlarda daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişir. Cinsiyet farklılığının temeli bilinmemektedir ancak muhtemelen hormonal durumun immün fonksiyon üzerine etkileri ile ilişkilidir (1).

Gebelikte son trimestırda sıklıkla hastalığın remisyonu görülür. Bu korunmanın mekanizması belli değildir ancak gebelik boyunca interlökin 10 (IL-10) gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımına veya hücrel immünitedeki değişikliklere bağlı olabilir. Yine gebelikte son trimestırda HLA antijenlerine karşı gelişen alloantikorlar hastalığın gelişmesine katkıda bulunabilir (1,13).

Androjenlerin gerek insanlar gerekse hayvanlarda erkekleri otoimmün hastalılardan korudukları ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda RA'lı erkeklerde ortalama testesteron düzeylerinin kontrollerden %25 daha düşük olduğu saptanmış (13).

### 1.2.3 İnfeksiyöz ajanlar

Romatoid artrit genetik olarak yatkın bir kişide infeksiyöz bir ajana yanıt olabileceğine işaret edilmiştir. Mikoplazma, Epstein-Barr Virus (EBV), sitomegalo virus (CMV), parvovirus ve rubellavirus gibi bir dizi ajan hastalık için neden olarak gösterilmiş ancak, bu ajanların RA'ya neden olduğu yolunda ikna edici kanıtlar sunulamamıştır (12,14). En çok suçlanan ajan EBV dir. RA'lı hastaların EBV ile infekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklı insanlardan yüksektir (22). Özellikle HLA-DR4 pozitif RA'lı hastalarda EBV replikasyon antijenlerinden gp110 a karşı azalmış T hücre cevabı, EBV infeksiyonunun zayıf kontrolüne ve artmış EBV yüküne neden olur. Ortadan kaldırılamayan EBV ye karşı antikorlar kronik immün kompleks hastalığı için adaydırlar (23).

### 1.2.4 Isı Şok Proteinleri (İŞP)

Hücreler tarafından strese yanıt olarak sentez edilirler. Görevleri arasında, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırma ve sonuç olarak da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır. İnsan İŞP ile bakteri İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir. İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (13).

Romatoid artritli hastaların serumlarında denatüre tip II kollagene karşı oluşan antikor titresi yüksek bulunmuştur. Anti-kollagen antikorlar RA için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir(13).

### 1.2.5 Negatif ilişkiler

Gut ve RA'nın nadiren birlikte buldukları bildirilmiştir. Şizofrenlerde RA'ya yakalanma riski 4-6 kat daha az bulunmuştur. RA ile alkol tüketimi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (12).

### 1.3 İMMÜNOPATOGENEZ VE PATOLOJİ

Romatoid artrit patogeneğinde hümmoral ve hüccresel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar (**şekil 2**). Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır. Bu primer sinovit neticesinde olur.

Sinovyal membran, intima ve subintima şeklinde 2 tabakadan oluşur. İntima, bir veya iki hücre tabakası kalınlığındadır ve 2 major hücre tipi içerir. Tip A sinovyal (makrofaj benzeri) hücre ve tip B sinovyal (fibroblast benzeri) hücre. Tip A sinoviyositler Fc reseptörleri taşırlar ve fagositoz yapma yeteneğindedirler. İntima bir epitel tabakasının tipik özelliklerini taşımaz ve bazal membranı veya sinoviyositler arasında sıkı intrasellüler bağlantıları yoktur.

Subintima, değışik oranlarda lipid, kollagen lifleri ve daha organize fibröz dokudan oluşan bir matrix içinde kan damarları, lenfatikler ve sinir uçları içeren gevşek, vasküler bir bağı dokusu stromasıdır. Bu iki tabaka ortak çalışır. Glikozaminoglikanların yapımını ve vasküler yapılara filtrasyonunu sağlama temel görevleridir.

İmmün cevabın erken ve en önemli komponenti T lenfositler ve özellikle CD4+ hafıza hücreleridir. Bu hücreler genelde postkapiller ve venüller etrafında, makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonda bulunur. CD8+T lenfositler ise daha az sayıda ve tüm dokuda yaygın haldedir (24,25).

RA patogeneğinde başlangıç stimölus bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. Bu aktivasyon antijen sunucu hücrelerin antijenleri T hücrelerine sunmasıyla olur. Aktive olan bu hücreler IFN-γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN-γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF-α salgılanır. IFN-γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değışiklikler gösterirler. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri eksprese etmeye başlarlar.

Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek Ig ve RF salgırlar. Yanı sıra B hücreleri çok yüksek kapasitede ve etkinlikte CD4 T hücrelerine antijen sunarlar. Salgılanan Ig'ler

sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immun kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosit ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar. Sonuçta sinoviyumu kaplayan hücrelerin sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görülmektedir. Bu dönem ışık mikroskopuyla incelendiğinde; sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonları şeklinde görülür (13,14,25).

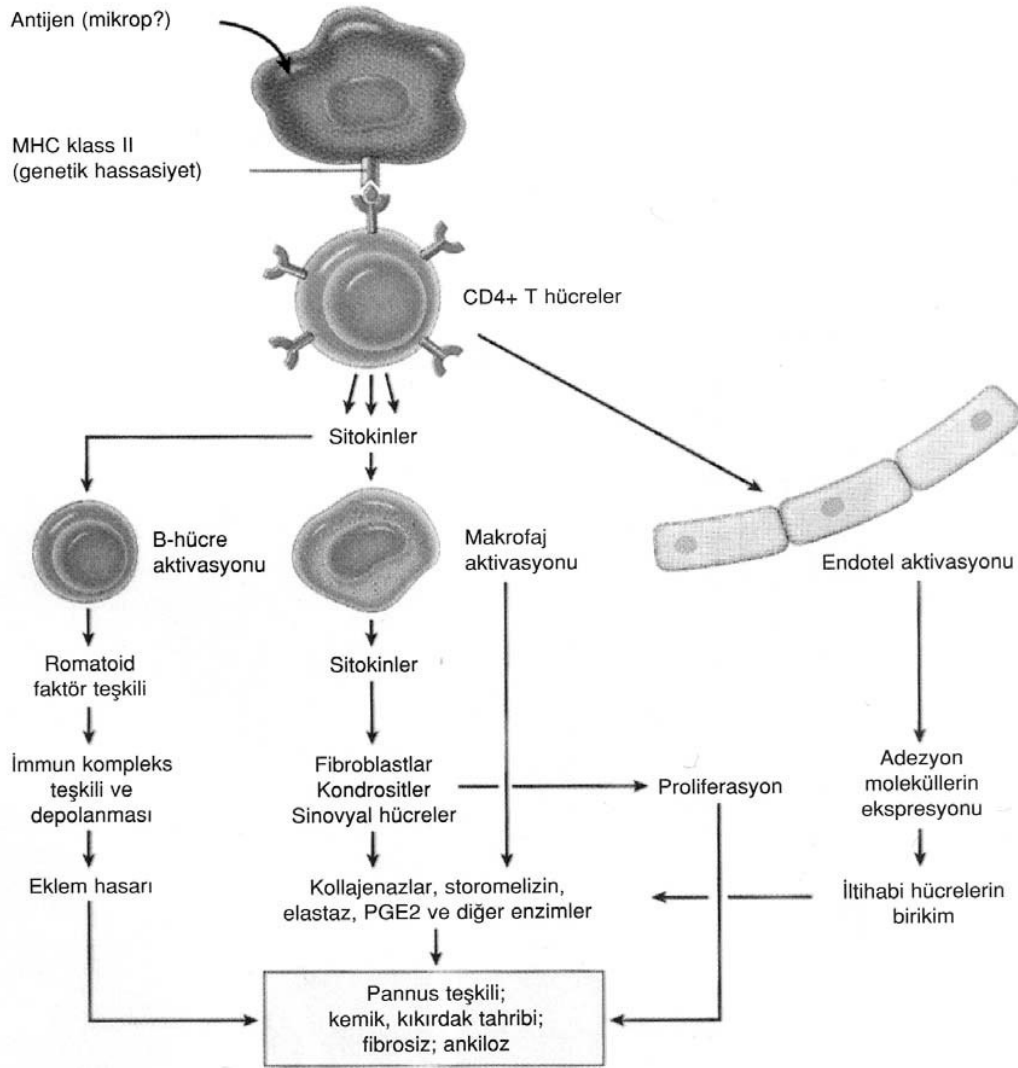
Romatoid artritte, sinoviyada sitokinlerin düzeyleri artar. En belirgin artışlar, TNF- $\alpha$  ve IL-1'de görülür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, angiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini arttırırlar. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IL-17, IL-20, IL-22 ve IL-32 nin de patogeneizde rolüne işaret etmektedir(26). Diğer pro-inflamatuvar sitokinler nitrik oksit, prostoglandinler, lökotrienler ve oksijen radikalleridir. Romatoid sinovitin neovaskülarizasyonunu hipoksi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin stimüle ettiği gösterilmiştir (24,25) .

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu, özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde artma olmaktadır. Hücre artışı sonucu villöz hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz, neovaskülarizasyon gibi fokal veya oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. Pannusların etkili olduğu alan kıkırdak ile kemiğin birleştiği bölgelerdir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollajenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erazyonlar başlar. Pannus kartilajı harab ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Progresif eklem hasarı sinovyal dokudaki makrofaj

yoğunluğu ile bağlantılı olup sitokinler de bu sürece katkıda bulurlar. Sonuçta eklemlerde zamanla deformiteler gelişmeye başlar. RA'da klinik belirtiler sinovyal membranda T lenfosit aktivasyonu belirginleştiği zaman başlar. Bu dönem eklemdede şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı ile klinik bulgu verir (13,14,25).

Bazı klinisyenler RA'yı sinovyal eklemlerin kanserine benzettirler; tendon ve ligamentlerde yıkımın yanı sıra, çevreleyen kemiğin erozyonu ve aşırı sıvı üretimi sonucu bu dokular kontrol edilemeyen şekilde proliferer (pannus) olurlar (26).

Tüm bu bulgular orijinal başlatıcı bir uyarın belirlenmemiş olsa da RA oluşumunun immünolojik bir olay olduğunu göstermektedir, Şekil 2.



**Şekil 2: RA'nın immünopatogenezi** (Kumar, Robins Temel Patoloji'den alınmıştır.)

## 1.4. ROMATOİD ARTRİTTE OTOANTİKORLAR

RA hastalarının serumları hastanın kendi proteinlerine yönelen geniş bir antikor repertuarı içerir. Ancak, bu antikorların çoğu başka (otoimmün) hastalıklarda da saptanabilir ve bu nedenle RA'ya spesifik değildir. IgG moleküllerinin Fc (kristalize olabilen) bölgesini hedef alan ACR kriterlerinden olan romatoid faktör (RF) antikorları bile RA için orta derecede spesifiktir. Diğer otoimmün hastalıklarda (örneğin:Sjögren sendromu, SLE), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin: hepatit, tüberküloz) ve sağlıklı popülasyonun % 3-5'inde (yaşlı bireyler içerisinde % 10-30) de tespit edilebilir (25,27).

### **RA ile ilişkili non-spesifik otoantikorlar**

Romatoid faktör

Anti – RA33 (anti- hn RNP-A2)

Anti – calpastatin

Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA)

Anti – nükleer antikorlar (ANA)

Anti – kollagen tip II

Anti – fibronektin

Anti – GPI (glukoz – 6 fosfat izomeraz)

Bu antikorların çoğu sistemik lupus eritematozus (SLE) ve mikst konektif doku hastalığı (MKDH) gibi diğer otoimmün hastalıklar ve bir dereceye kadar sağlıklı bireylerde de saptanabilir.(25,27).

### **Romatoid Faktör (RF)**

RA'lı hastaların %70'inde insan IgG Fc bölgesine karşı oluşturulmuş IgM antiglobulinleri mevcuttur. RF'ler IgM, IgG ve IgA yapısında olabilir. Ancak IgM-RF varlığı tanı kriterlerine alınmış tek serolojik kriterdir. RA serumundaki RF'nin en önemli kaynağı sinoviyadaki B lenfositlerdir. Ancak RF pozitifliği, RA için özgül değildir. B hücre hiperaktivitesiyle seyreden enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda, hiperglobulinemilerde ve B hücre lenfoproliferatif hastalıklarında da görülebilir. Normalde %3-5 sıklığında görülebilen pozitiflik, yaşlılarda %10-30'lara ulaşır (12,24,25).



RF sinovit ve eklem dışı hastalığın patogeneğinde aktif rol oynarlar. Seronegatif hastalarda daha hafif bir tablo söz konusudur. RF'nin RA' daki patojenik rolleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1.İmmün kompleks antijenlerinin sunumunu arttırlar.
- 2.Sinovyumda IgG agregatlarının oluşumunda etkilidirler.
- 3.Kriyopresipitasyon ile vaskülit uyarırlar.
- 4.IgG antikorlarını stabilize ederler.

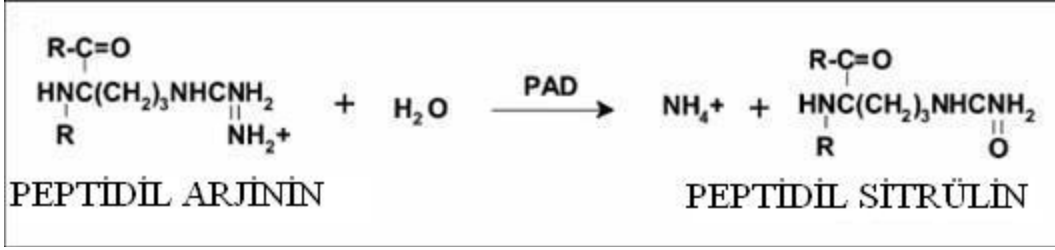
Ancak RF yüksekliği RA'de aktivite kriteri değildir ve hastalık aktivitesi de RF ile izlenemez (12,13,24).

## **Romatoid Artrite Spesifik Otoantikolar**

**1-Heavy Chain Binding Protein; Anti BİP ( p68)**, Romatoid artriteli hastaların %64'ünde saptanır.

### **2- Anti – Sitruline Protein Antikorları**

1964 yılında RLF Nienhuis ve arkadaşları RA'lı olan hastaların 1/3'ünde ağız mukozası epitelinde İndirekt İmmünfloresan (IIF) yöntemiyle perinükleer granüller oluşturan otoantikolar saptadılar. Bu antikorlara anti-perinükleer faktör (APF) adı verildi. Daha sonraki yıllarda başka çalışmalarda RA'lı hastalarda anti-keratin antikorlar (AKA) , Sa antijenine (daha sonra bu antijenin vimentin olduğu anlaşıldı) karşı anti-Sa antikorlar, fillagrin ve profillagrin proteinlerine karşı anti-fillagrin antikorlar (AFA) IIF yöntemi ile saptandılar. Bu otoantikoların RA için oldukça spesifik oldukları ve hastalığın erken evrelerinde de saptanabildikleri gösterildi. Bu antikorların hedefi olan proteinlerin arginyl rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyonu sırasında peptidil arginin de-iminaz (PADI) enzimi ile sitriline olan moleküller oldukları anlaşıldı. **Şekil 3'de** PADI enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda peptidil arjininden peptidil sitrülünün sentezi görölmektedir. Bu sitrülünasyon işlemi için gerekli olan PADI2 ve PADI4 izoenzimleri inflamatuvar RA sinoviyumunda artmıştır. Burada fibrin gibi lokal proteinlerin sitrülünasyonunda rol alırlar.



**Şekil 3: PADI enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda peptidil arjininden peptidil sitrülünün oluşması**

Sonuç olarak anti insan fibrinojen antikoru AFA, APF, AKA ve anti-Sa antikoru sitrülüne olmuş proteinlere karşı gelişmiştir ve RA için spesifik antikordur. Bu anti sitrülüne protein antikoru (ACPA), merkezinde sitrülil yapısı bulunan peptid epitoplarını hedefler. RA tedavisinde strateji, hastalığın erken evresinde saldırgan tedavidir. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Çoğu RA hastasında erken evrede semptomlar siliktir ve tanı kriterlerini karşılamaz. Bu nedenle hastalığa spesifik antikoru saptanması önemlidir. Bu antikoru şunlardır:

- a-Anti – perinükleer faktör
- b-Anti – keratin antikoru
- c-Anti – filagrin antikoru
- d-Anti – Sa
- e-Anti – CCP (Cyclic citrullinated peptide) (7,25,27)

### 1.5. ROMATOİD ARTRİT VE ANTİ-CCP ANTİKORLARI

Romatoid artrit spesifik olan bu antikordur antiperinükleer faktör (APF), anti-keratin antikoru (AKA), anti-filagrin antikoru ve anti-Sa antikoru sensitivitesi düşük ve laboratuvar olarak ölçümü zor olduğu için kullanımları kısıtlı kalmış ve bu antikoru grubunun spesifitesini kaybetmeden sensitivitesini arttıracak yöntemler araştırılmıştır. Bu araştırmaların neticesinde sitrülenmiş peptidlerin laboratuvarlarda geliştirilmesinden sonra laboratuvar tayini için ELİSA sistemleri geliştirilmiş ve bu antikoru anti-CCP antikoru adıyla anılmaya başlanmıştır.

Sitrulin içeren peptid ELİSA'nın sensitivitesini arttırmak amacıyla, sitrulin grubunun antikoru bağlanmasının optimal olduğu bir yapının sağlanması için

peptidler modifiye edilmiştir. Sitruline edilmiş siklik bir peptid (CCP) ile antikorlar RA serumlarının % 68'inde çok yüksek bir spesifite (% 98) ile tespit edilmiştir. Bu filagrinden türetilmiş siklik peptid CCP-1 testinde antijenik substrat olarak kullanılmıştır. CCP-1 tekniğinin sensitivitesi klasik APF ve AKA tekniklerinden ve çoğu AFA tekniğinden daha yüksek olmakla birlikte, IgM-RF'ninki kadar yüksek değildir. CCP-1 peptidi filagrin dizilerinden elde edilmiştir ve filagrin sinovyumda üretilmediğinden antisitruline protein antikorlar için doğal antijen olması olası değildir. Bu nedenle filagrinle ilişkisi olmayan diğer peptidler, antikorların tespit edilmesi için daha iyi epitoplara sahiptirler. Böyle yeni peptidlerin elde edilmesi için RA serumunda sitrulin içeren peptid grupları taranmıştır. Bu gruplardan yeni sitruline peptidler elde edilmiş ve ikinci kuşak bir CCP testi içine katılmıştır (CCP-2). CCP-2 testi içerisindeki siklik peptid(ler) filagrin veya bilinen başka proteinlerle herhangi bir homolojiye sahip değildir. Bu testin IgM-RF'ye benzer bir sensitivitesi vardır. Anti-CCP antikorları daha düşük bir sensitivite (% 40- 60) ile de olsa RA'da çok erken tespit edilebilirler. Anti-CCP iyi bir prognostik belirteç gibi görünmektedir ve eroziv ve noneroziv RA arasında güçlü bir ayırıcı özelliğe sahiptir. Anti-CCP antikorları pozitif olan RA hastalarında, anti-CCP negatif hastalardan anlamlı derecede daha fazla radyolojik hasar geliştiği bildirilmektedir. Anti-CCP ve RF birlikte daha iyi bir prognostik belirteç gibi görünmektedir (25,27,28).

RA'da birinci nesil ELİSA ile bakılan anti-CCP'lerin duyarlılığı (CCP1) %68, özgüllüğü %98 (7), ikinci nesil anti-CCP'lerin duyarlılığı (CCP2) %80, özgüllüğü %98'i bulmaktadır. Son zamanlarda üçüncü nesil anti-CCP (CCP3) kitleri de kullanılmaya başlanmış ancak ikinci nesil kitlere özgüllük ve duyarlılık açısından üstün olmadığı gösterilmiştir(29).

Anti-CCP antikor düzeylerinin kullanım alanları aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- 1-Erken RA tanısı
- 2-Agresif gidişi belirleme
- 3-Yaşlılık romatoid artrit ile polimiyalji romatikanın ayırıcı tanısı

**1.Erken RA:** Üç-altı ay süreli semptomları bulunan ve henüz ACR tanı kriterlerini karşılamayan erken RA'lı hastaların %50-60'ında anti-CCP antikorları pozitif bulunmuştur. Özgüllük ise %95 oranında saptanmıştır.

**2.Agresif gidişi belirleme:** Anti-CCP pozitif erken RA'lı hastaların, antikor negatif hastalara göre daha eroziv seyir gösterdiği görülmüştür.

**3.Yaşlılık romatoid artriti ile polimyaljia ayrıcı tanısı:** Polimyaljia romatika bulguları gösteren hastalarda anti-CCP antikollarının pozitif olması bu hastalarda yaşlılık romatoid artriti gelişeceğini göstermiştir(30).

Ancak anti-CCP antikollarının RA için bu çok yüksek özgüllüğüne karşılık RA dışı romatizmal hastalıklarda da eklem hasarı ile ilişkili olarak saptanabilir. İnflamasyonlu sinovyum nedeniyle düşük oranlarda da olsa psöriyatik artrit, primer Sjögren sendromu ve juvenil idiyopatik artritte de anti-CCP pozitifliği bildirilmiştir(31).

## **1.6. ROMATOİD ARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ**

RA tanısı klinik olarak konur. Henüz üzerinde görüş birliğine varılmış tanı kriterleri yoktur. Ancak klinikte en çok 1987 yılı Amerika Romatizma Kolejinin (ACR) sınıflama kriterleri kullanılır. 1987 ACR sınıflama kriterleri şu şekildedir:

1. Sabah tutukluğu: Eklemlerde belirgin rahatlama olana kadar en az bir saat süren sabah tutukluğu
2. Üç veya daha fazla eklemden artrit: Eş zamanlı olarak doktor tarafından gözlenen, yumuşak doku şişliği veya sıvı bulunan üç veya daha fazla eklemden artrit.
3. El eklemlerinde artrit: El bileği, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerin en az birinde şişlik.
4. Simetrik artrit: Sağ ve sol taraf eklem bölgelerinde aynı anda tutulma
5. Romatoid nodüller: Kemik çıkıntıları veya bası bölgeleri üzerinde subkutan nodüller
6. Romatoid faktör pozitifliği
7. Radyolojik değişiklikler: Ön-arka el-elbileği grafilerinde erozyonlar, eklem çevresi bölgesinde dekalsifikasyon ( periartriküler osteopeni).

İlk dört kriterin en az altı haftadır devam etmekte olması gerekir. Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az dört tanesinin bulunması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile RA tanısında %90 sensitivite, %89 oranında spesifite sağlanabilir (32).

Son yıllarda anti-CCP'nin erken RA'da da saptanabilmesi ve yüksek spesifitesi nedeniyle sekizinci kriter olarak RA sınıflama kriterlerine dahil edilmesi önerilmiştir(27).

## **1.7. ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Dikkatli bir klinik değerlendirme hastalığın erken dönemde tanısının konmasını ve erken tedaviyle olası erozyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. RA karakteristik olarak kronik bir poliartritir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde sinovit belirgin hale gelene dek sinsi olarak halsizlik, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük ve hafif kas iskelet sistemi belirtileri olur. Bu prodrom dönemi haftalar veya aylarca devam edebilir ve tanıyı güçleştirebilir. Spesifik belirtiler genellikle dereceli olarak gelişir ve özellikle başta eller el bilekleri dizler ve ayaklar olmak üzere bazı eklemler simetrik olarak tutulduğunda ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %10'unda hastalık başlangıcı akutur, poliartrit hızla gelişir, sıklıkla ateş, lenfadenopati ve splenomegaliyi içeren yapısal belirtiler eşlik eder (14).

Romatoid artritte eklem belirtileri en sık rastlanan belirtilerdir. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulan eklemler metakarpofalanjial (MKF), el bilekleri, proksimal interfalanjial (PİF) eklemlerdir. Eklem tutulumu simetrikdir. İlerlemiş vakalarda ellerde düğme iliği, kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviasyon gelişebilir (24).

### **Eklem dışı bulgular**

RA sistemik inflamatuvar bir hastalıktır ve birçok eklem dışı bulgusu vardır. Hematolojik bulgular arasında en fazla olan anemidir. Kronik hastalık anemisi ile uyumlu normokromik, normositiktir. Serum demir ve transferrin düzeyi düşüktür. Poliartiküler tutulumu olanlarda trombositoz vardır. Trombositoz düzeyi ile tutulan eklem sayısı ve eklem dışı bulgular arasında korelasyon vardır. Hastalığın seyri esnasında romatoid nodüller görülebilir. Hastalık kontrol altına alındığında kendiliğinden gerilerler. Seropozitif RA'nın en önemli bulgularındandır. Nodül sıklığı ile RF titresini ve sinovit şiddeti arasında korelasyon vardır. Genelde sert, periosta yapışık, basınç altında kalan ve travmaya maruz kalan yerlerde gelişir (22,24).

Göz komplikasyonları oldukça sıktır. Keratokonjunktivitis sicca (göz kuruluğu) görülebilir. Hastalar gözlerinde yabancı cisim hissinden yakınırırlar. Schirmer testi pozitifdir. Kısa süreli episklerit de görülebilir. Bu durumda fotofobi, göz yaşı salgısının artması, şakağa, yanağa yayılan ağrı olabilir. Nadiren skleritis, skleromalazi performans gelişebilir. Görme kaybına yol açabileceğinden acil tedavisi gerekir. Brown sendromu da nadir bir bulgu olarak rastlanabilir (22,24).

Akciğerde plevral effüzyon, soliter ya da multiple pulmoner noduller daha nadir olarak da bronşiyolitis obliterans, pulmoner vaskulit gelişebilir. İntersitisyel fibroz görülebilir ve genelde kötü prognozlu bir bulgudur. RA'da plevral sıvı eksüda karakterlidir. Diğer eksüda karakterli sıvılardan glukoz düşüklüğü ile ayırt edilir. Az miktarda birikir ve erkeklerde daha sık görülür. Tek ya da multiple pulmoner noduller histolojik olarak romatoid nodullerin eşdeğeridir. Semptomla yol açmazlar, rutin olarak akciğer grafisinde tespit edilirler. Boyları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir. Üst zonlar daha sık tutulur.

RA'da en sık gözlenen kardiyak bulgu perikardittir. Daha nadir olarak miyokardit de yapabilir. Genelde semptom vermezler ve hastalık kontrol altına alındığında bunlar da gerileyecektir. Daha çok seropozitif ve nodülleri bulunan hastalardır.

RA'da nörolojik komplikasyonlar daha çok periferik sinirleri etkiler. Mekanik nedenlere bağlı tuzak nöropatiler veya vaskülitte bağlı sinir tutulumları şeklinde karşımıza çıkar. Mononöritis multipleks olarak kendini gösterebilir. Romatoid vaskülitte bağlı olarak küçük arter ve venüller, orta çaplı arterler tutulabilir.

Ek olarak RA lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromuna ve amiloidoza neden olmaktadır (12,22,24).

## **1.8. ROMATOİD ARTRITTE HASTALIK AKTİVİTESİ ÖLÇÜMLERİ VE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME**

Romatoid artritte hastalık aktivitesi sebebi bilinmeyen bir uyarı sonucu oluşan immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlar zinciriyle karakterize karmaşık bir tablodur. Hastalık aktivitesini hastalık hasarı ve hastalık şiddetinden ayırt etmek gerekir. Hastalık aktivitesi artıp azalabilmesine rağmen hastalık hasarı kalıcıdır ve çoğu zaman gittikçe kötüleşir. Hastalık şiddeti ise daha çok hastalık süreci ve onun çok yönlü sonuçlarıyla ilgilidir. Hastalık şiddetini değerlendirirken hastalık

aktivitesinin yanı sıra, hastalık hasarı, fonksiyonel durum ve ileride oluşabilecek sonuçlar da göz önünde bulundurulur ( 33).

### **1.8.1. Hastalık Aktivitesi**

RA aktivitesinin değerlendirmesi için eskiden beri çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları sadece laboratuara dayalı, bazıları ise hekim veya hastanın değerlendirmesi ile ilgili parametrelerdir. En çok kullanılanlar akut faz reaktanları, sabah tutukluğu süresi, Ritchie ve Lansbury gibi eklem indeksleridir. Hastalık aktivitesini değerlendirmede dört sayfalık, 30-35 dakika süreli standart protokol (SPERA), RA Hastalık Aktivitesi İndeksi (RADAI), Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) hastalık aktivite ölçüm seti, Hastalık Aktivite İndeksi, Sroke ve DAS, DAS-28 indeksi gibi çeşitli protokoller ve indeksler geliştirilmiştir(34).

### **Vizüel Analog Skala(VAS):**

Yapılan çalışmalarda, hastalık aktivasyonun VAS ile değerlendirme, hastalığı takip için yararlanılabilecek duyarlı kriterlerden biri olarak saptanmıştır. Genelde ağrıyı ölçmek için kullanılan VAS'ı değerlendirmek için 10 cm uzunluğundaki bir çizginin sol ucuna 'hiç yok' , sağ ucuna 'en şiddetli dayanılmaz' terimleri yerleştirilir. Hasta ağrı şiddetini bu skla üzerinde 'x' işareti koyarak belirler(34). Bu skala üzerinde hastanın kendini genel değerlendirmesi, doktorun hastayı değerlendirmesi gibi parametreler de aynı şekilde kullanılabilir.

### **Ritchie Artriküler İndeksi (RAI):**

Eklem hassasiyetini değerlendirir. Parmakla basıdan sonra eklem duyarlılık derecelerini toplar. **0:** duyarlık yok, **1:** Hasta duyarlı olduğunu söyler. **2:** Hasta duyarlı olduğunu söyler ve irkilir. **3:** Hasta duyarlı olduğunu söyler ve eklemi geri çeker. Bu indekste dirsekler, el bilekleri, kalçalar, dizler, ayakbilekleri, talokalkaneal eklemler, midtarsal eklemler tektek, temporomandibüler eklemler, servikal vertebra (pasif harekete bakılarak), sternoklaviküler eklem, akromioklaviküler eklem, metakarpofalenjial eklem,

metatarsofalenjial eklemler de birer ünite olarak alınır. Toplam skor 0-78 arasındadır (35).

### **DAS ( Disease Activity Score) ve DAS-28:**

Çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmaktadır. DAS 44 eklem duyarlılığı, şiş eklem sayısı, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı zaman üç veriyle de sonuç elde edilebilir. ESH yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. DAS-28'de eklem sayısı 28'e indirilmiştir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, MKF, elde PIF ve diz eklemleridir. Bu skorlar genelde hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir(33).

#### **DAS-28 Skorunun yorumu:**

DAS-28  $\leq 3,2$ : hafif veya az;

$3,2 < \text{DAS-28} \leq 5,1$ : orta;

DAS-28  $> 5,1$ : yüksek düzeyde aktivite şeklinde değerlendirilir.

DAS-28  $< 2,6$  ise ACR kriterlerine göre hastalık remisyonda denilebilir (33).

### **1.8.2. Fonksiyonel Değerlendirme**

Romatizmal hastalıklarda fonksiyonel kapasiteyi ölçmek güç olmakla birlikte tedavi sonuçlarının izlenmesinde; sağlık durumunun, fonksiyonel durumun ve organ morfolojisinin değerlendirilmesi gereklidir. Yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametre kişinin fonksiyonel durumudur. Fonksiyonel değerlendirmeyi de içeren yaşam kalitesi ölçümleri iki kategoride incelenebilir:

#### **A.Jenerik Ölçütler**

1.Sağlık profilleri

2.Yararlılık ölçütleri



## **B.Artrite Özel Ölçütler:**

- 1.ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi
- 2.Sağlık Değerlendirme Anketi ( Health Assesment Quastionnaire-HAQ)
- 3.Lee Instrument
- 4.Artrit Hasar Ölçüm Skalası (AIMS)
- 5.EULAR Hastalık Aktivite Değerlendirme Kriterleri
- 6.Hastalık Aktivite skoru (DAS)
- 7.Toronto Anketi (TQ)
- 8.McMaster-Toronto arthritis patients prefence disability quastionnaire (MACTAR)
- 9.Romatoid artrite özel yaşam kalitesi skalası ( RAQoL)
10. Duruöz el indeksi

Sağlık profilleri, yaşam kalitesinin farklı boyutlarını değerlendirerek tek bir indeks elde edilen ölçütlerdir. Bir tedavinin yaşam kalitesinin birçok boyutu üzerine etkilerini değerlendirme avantajına sahipken hastalığa özgü ve klinik olarak önemli değişiklikleri saptamada yetersiz kalmaktadırlar.

Artrite özel ölçütler, artrite özgü semptom ve sağlık problemlerine odaklanmıştır (33,34)

### **Sağlık Değerlendirme Anketi ( Health Assesment Quastionnaire-HAQ)**

RA için geliştirilmiş, artrit spesifik bir skaladır. RA'da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmıştır. HAQ'da giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, temizlik, ulaşma, kavrama ve ev dışı aktiviteler olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) 8 alanından toplam 20 aktivite sorgulanır. Hastalara aktiviteleri yaparken zorlanma dereceleri sorulur. Zorlanmadan yapabiliyorsa **0**, biraz zorlanıyorsa **1**, daha fazla zorlanarak veya yardımla yapabiliyorsa **2**, hiç yapamıyorsa **3** puan verilir. Her alandaki en yüksek (en kötü) puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. Alanların puanları toplanıp, toplam skor sekize bölünerek HAQ

skoru elde edilir. HAQ skoru 0 ile 3 arasında olur. Klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalar.(35,36)

### **Duruöz El İndeksi:**

Romatoid artritli hastaların el fonksiyonlarındaki handikap düzeyini gösteren fonksiyonel bir skaladır. Ancak el fonksiyonlarını bozan başka hastalıklarda da kullanılmaktadır. Hastalara günlük hayatta sıkça kullanılan el aktiviteleri 18 soruda, her bir soruda 6 düzeyden birini işaretleyecek şekilde (0 ile 5 puan arasında) sorulur. Böylece 0 ile 90 arasında puan elde edilir (37).

### **Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri:**

Romatoid artritte hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir tedavi henüz olmadığı için tedavinin amacı remisyonu sağlamaktır. ACR'ın yayımladığı klinik remisyon kriterleri şunlardır:

1. 5 dakikayı aşmayan sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısının olmaması
4. Hareketle eklem ağrısının olmaması
5. Eklem ve tendonlarda yumuşak doku şişliğinin olmaması
6. ESH'nin kadınlarda 30 mm/saat, erkeklerde 20mm/saat'den düşük olması.

Bu altı kriterden en az beş tanesinin iki ay boyunca gözlenmesi gerekmektedir(38).

## **1.9. ROMATOİD ARTRITTE LABORATUVAR**

RA'ya özel bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın başlangıç evresinde, seyrinde, kronik dönemde laboratuvar değerleri farklı olabilir. Verilen tedavi laboratuvar değerlerini değiştirebilir. Başlangıç döneminde karaciğer, böbrek fonksiyonlarını gösteren testler genelde normaldir. Kan tablosuna bakıldığında hafif, normositik veya mikrositik anemi saptanabilir. Anemi demir eksikliğine ve/veya inflamasyona bağlı olabilir. Hafif lökositoz ve trombositoz bulunabilir.

Trombositoz eklem dışı bulguların göstergesi olabileceği gibi tutulan eklem sayısı ile korelasyon da gösterir. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-Reaktif protein (CRP) düzeyleri genelde artar. RF başlangıç döneminde hastaların %70'inde pozitifdir. Bu oran ilerleyen yıllarda artar. RF negatif olan hastalar seronegatif olarak kabul edilir. Başlangıçtan itibaren var olan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyrin göstergesidir. Anti-CCP de hastalığın erken döneminden itibaren saptanabilir ve RF gibi agresif seyir göstergesidir.

Hastalığın ileri dönemdeki laboratuvar bulguları komplikasyonlara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Anemi daha derinleşebilir, ek olarak folik asit ve B12 eksikliği de olabilir. Trombositoz belirginleşebilir. Felty sendromuna bağlı olarak nötropeni ve daha nadiren lökopeni olabilir. İleri dönem hastalarda hastalığın kendisine veya uygulanan tedaviler nedeniyle karaciğer enzimleri ve alkalin fosfataz yüksekliği görülebilir. Hastalık kontrol altına alındığında enzimler genelde normale döner. RA'da RF ve Anti-CCP dışında ANA (anti nükleer antikor) anti endotel, anti kardiyolipin, anti Ro, anti keratinize endotel, anti perinükleer faktör, anti RA33 ve anti-Sa antikorları da bulunabilir (13,22,24).

### **1.10. ROMATOİD ARTRİTTE RADYOLOJİ:**

Gerçekte romatoid artrit tek ve spesifik bir bulgusu yoktur. Bulguların tipi ve seçtiği eklemler tanıya yardımcı olur. RA radyolojik özellikleri erken ve geç evre bulguları olarak özetlenebilir.

#### **Erken Evre Bulguları:**

1. Yumuşak doku şişliği
2. Ekleme komşu kemiklerde osteoporoz
3. Eklem aralığının daralması
4. Eklem yüzleri ve çevresinde erozyonlar

#### **Geç Evre Bulguları:**

1. Luksasyon ve subluksasyonlar (ulnar deviasyon, atlantoaksiyel subluksasyon vb)
2. Deformiteler ( kuğu boynu, düğme iliği vb.)

Radyolojik bulgular genelde simetriklerdir (39).

Radyolojik değişimleri değerlendiren pek çok skorlama sistemi vardır. En sık Larsen skoru, Sharp skoru ve bunların varyantları kullanılır.

## **Larsen-Dale Metodu:**

Her iki elin başparmağındaki iki interfalangeal eklem, her iki eldeki 8 proksimal interfalangeal eklem, 10 metakarpofalangeal eklem ve iki el bileği eklemi olmak üzere her bir hasta için toplam 22 eklem değerlendirilir.

**Evre 0:** Normal.

**Evre 1:** Hafif anormallik. Bir veya daha fazla yumuşak doku şişliği, periartriküler osteoporoz ve minimal eklem aralığı daralması

**Evre 2:** Tanımlanabilen anormallik. Minimal erozyon, eklem aralığında daralma

**Evre 3:** Belirgin anormallik. Belirgin erozyon ve eklem aralığında daralma.

**Evre 4:** Şiddetli anormallik. Eklem yüzeyi kısmen korunmuş.

**Evre 5:** Tam anormallik: Eklem yüzeyi tamamen kaybolmuş ve deformiteler mevcut.

Eklemelerin her biri için 0-5 arasında değerlendirme yapılarak her bir hasta için 22 eklemde 0 -110 arasında Larsen skoru tespit edilir (40).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### **Hasta Alımı ve Grupların Oluşturulması:**

Çalışma grupları RA'lı hastalar ve benzer yaş ve cinsiyet grubundaki sağlıklı gönüllü kontroller olmak üzere iki gruptan oluştu.

**1. Grup:** Bu grup Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 18-60 yaş arası, ACR sınıflama kriterlerine göre daha önceden ya da yeni tanı almış, tedavi alan veya almayan 60 hastadan oluştu. Hastalar yaş, hastalık süresi (yıl cinsinden), tanı yaşı, aldıkları tedaviler yönünden heterojen özellik gösteriyorlardı. Hem aktif hastalığı olan hem de remisyonda olan hastalar ayırım yapılmadan çalışmaya alındı.

60 hastanın 47'si kadın, 13 tanesi erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $51.1 \pm 9.14$  idi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan, 45 hasta seropozitif (RF+) ve 15 hasta seronegatif (RF-) olarak saptandı.

**2. Grup:** 18-60 yaş arası toplam 60 tane sağlıklı gönüllü kadın ve erkeklerden oluşuyordu. Yaş ortalaması  $48.8 \pm 7.5$  olan hastaların 48'si erkek, 12'si kadın gönüllüden oluşuyordu.

#### **Demografik ve Klinik Parametreler:**

Romatoid artritli hastaların anamnezleri alındı, fizik bakıları yapıldı ve rutin laboratuvar tetkikleri yapılarak ek sistemik hastalık varlığı araştırıldı. Çalışmadan dışlama kriterleri şunlardı:

- 1- Ek bir inflamatuvar bağ doku hastalığı
- 2-Malignite ya da malignite öyküsü,
- 3-Renal yetmezlik
- 4- Karaciğer yetmezliği

Hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, tanı yaşları, kullandıkları tedaviler (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroid, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar-DMARD ), ek sistemik hastalıkları, aile öyküleri ve sabah tutukluk süreleri (saat) sorgulandı. Şiş ve hassas eklemlerin muayenesi yapıp sayıları not edildi. Deformiteleri ve eklem dışı tutulumları olanlar kaydedildi. VAS ile ağrı, hastanın kendini değerlendirmesi ve doktorun hastayı genel değerlendirmesi ölçüldü. HAQ ile günlük yaşam aktivitelerini yapma

temelinde fonksiyonel durumu değerlendirildi. Hastalık aktivitesini ölçmek için; VAS ağrı, CRP, şiş ve hassas eklem sayılarının kullanıldığı ve özel bir bilgisayar programı ile hesaplanan DAS-28 skorları elde edildi.

Hastaların ön-arka pozisyonda her iki ellerinin radyogramları alınarak radyoloji uzmanı bir hekim tarafından Larsen-Dale yöntemiyle Larsen skorları tespit edildi.

Hastalardan yaklaşık 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinden ESH, hemogram, serum açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, trigliserit, kolesterol, alkalen fosfataz, transaminazlar (ALT, AST) tetkikleri yapıldı. Ayrıca aynı kan örneklerinden bir miktar alınarak; HLA analizi için ayrı ayrı EDTA'lı tüplere, Anti-CCP ve RF de ayrı ayrı kuru tüplere paylaştırıldı.

Hasta ve sağlıklı grup arasında anti-CCP düzeylerindeki farkı ortaya çıkarmak için sağlıklı kontrol grubundan da anti-CCP düzeyi ölçümü için 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri kuru tüplere alındı.

Ancak ortak epitop (OE), HLA-DRB1 allellerinin varlığı hasta grubunun kan örneklerinde çalışılırken sağlıklı grupta yüksek maliyet nedeniyle çalışılmadı.

### **Laboratuvar Ölçüm metodları:**

Çalışmaya alınan olgularda serum anti-CCP düzeyleri ELISA metoduyla Immunoscan RA. Eurodiagnostica. AB. Malmö / İsveç kitiyle çalışılmıştır. Referans değeri olarak 0-25 U/ml alındı.

Ortak epitop incelemesi ve HLA tiplemesi için DNA ekstraksiyonu Invitek(Germany) Invisorb spin blood mini kit kullanılarak manuel olarak yapıldı. Aid Autoimmun Diagnostika GmbH firmasının HLA-DRB1 Shared Epitope QKRAA/QRRAA/RRRAA kiti kullanılarak AB (Applied Biosystems) 2720 Thermal Cycler cihazıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu( PCR) işlemi, Tecan ProfiBlot T48 cihazıyla hibridizasyon işlemi yapıldı.

ESH ölçümü Westergreen yöntemi kullanılarak Eriline AR Barcelona/SPAIN cihazı ile yapıldı. CRP ve RF ise turbidimetrik yöntemle Beckman Coulter(USA) firmasının UniCel Dx C800 cihazı kullanılarak çalışıldı. RF Rheumatoid Factor Reagent kitiyle, CRP ise C-Reactive Protein Reagent kitiyle çalışıldı. ESH'nin referans aralığı 0-30 mm/saat, CRP'nin referans aralığı 0-0,5 mg/L, RF'nin referans aralığı 0-20 IU/mL alındı.

### **İstatistiksel Analizler:**

Veriler SPSS11.0 Windows paket programına kaydedildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Parametrik değerler arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi ve Student-t kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı ve ilişkiler odds oranı ve % 95 güven aralığı olarak hesaplandı. Ayrıca Anti-CCP-2 ve RF titrelerinin klinik ve diğer laboratuvar parametrelerle ilişkileri için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## VI. BULGULAR

60 romatoid artritli hasta ve 60 sağlıklı kontrolden oluşan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. 60 RA hastasının 47 tanesi kadını ve Kadın/Erkek oranı: 3,61 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri**

	<b>RA'lı Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	51.1±9.14	48.8±7.5	A.D
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek(n:25)</b>	%52 (n:13)	%48 (n:12)	A.D
<b>Kadın(n:95)</b>	%49,5(n:47)	%50,5 (n:48)	

**A.D. : Anlamlı Değil.**

Romatoid artritli hastaların hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, ağrı şiddeti, hastalık aktivitesi ve hastanın kendi hastalık şiddetini genel değerlendirmesi, hekimin hastalık şiddetini genel değerlendirmesi, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, radyolojik açıdan Larsen skoru ve HAQ skoru ortalamaları Tablo 4'de verilmiştir.



**Tablo 4. Romatoid Artritli Hastaların Klinik ve Radyolojik Özellikleri (ort  $\pm$ SD), (min-mak)**

<b>Hastalık Süresi (yıl)</b>	<b>8,07<math>\pm</math>8,53</b> (0,30-33)
<b>Sabah tutukluğu süresi (saat)</b>	<b>1,37<math>\pm</math>1,07</b> (0-5)
<b>Ağrı Şiddeti (VAS ile mm)</b>	<b>41,58<math>\pm</math>25,62</b> (0-90)
<b>Hastanın kendi hastalık şiddetini genel değerlendirmesi (VAS ile mm)</b>	<b>39,39<math>\pm</math>24,84</b> (0-90)
<b>Hekimin hastalık şiddetini genel değerlendirmesi (VAS ile mm)</b>	<b>39,00<math>\pm</math>23,93</b> (0-90)
<b>Şiş eklem sayısı</b>	<b>4,38<math>\pm</math>5,93</b> (0-24)
<b>Hassas eklem sayısı</b>	<b>8,23<math>\pm</math>7,57</b> (0-24)
<b>Larsen skoru</b>	<b>40,17 <math>\pm</math>25,77</b> (2-108)
<b>HAQ skoru</b>	<b>1.05 <math>\pm</math> 0.76</b> (0-2.5)

Romatoid artritli hastaların RF, Anti-CCP, ESH, CRP ortalamaları Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5. Romatoid artritli hastaların laboratuvar özellikleri (ort  $\pm$ SD)**

<b>RF</b>	<b>114.6 <math>\pm</math>238.7</b>
<b>Anti-CCP</b>	<b>540.01 <math>\pm</math>455.9</b>
<b>ESH</b>	<b>46.8 <math>\pm</math>33.1</b>
<b>CRP</b>	<b>3.28 <math>\pm</math>4.58</b>

Hastalık süresi açısından hastalar incelendiğinde 21 (%35) hasta, romatoid artritlin erken dönemi sayılan ilk 2 yıllık dönemdedi.

Çalışmada yer alan 60 Romatoid artritli hasta içinde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç ( DMARD) kullanan hasta sayısı 41 (%68) idi. Steroid kullananların sayısı ise 32 (%53.3) olarak saptandı. Hastaların tümü en az bir aydır steroid olmayan anti inflamtuar ilaç (SOAİİ) kullanıyordu.

Çalışmaya alınan hasta grubundaki 60 hastanın HLA-DRB1 gen tiplemesi, RA için en sık görülen tipler olan; HLA-DR1 ve HLA-DR4 ve ortak epitop eksprese eden HLA tipleri açısından serolojik olarak çalışıldı. RA'lı hastaların sayı ve yüzde olarak **HLA-DR** tiplmeleri **tablo 6'da** verilmiştir. 60 hastanın 30 tanesinde **OE** saptandı. Bunların 27 tanesi DR4 veya DR1 allelleri taşıırken 3 tanesinde daha nadir görülen HLA-DRB1 genleri ( iki tanesinde HLA-DR14, bir tanesinde HLA-DRB10 ) saptandı. Tüm hastaların %30 unda(18 kişi), OE epitop pozitif 30 hastanın da %60 'ı DR4 geni taşıyordu.

**Tablo 6. OE pozitif RA'lı hastaların HLA-DRB1 tiplemesi**

HLA Tipi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
HLA-DR1	10	16.7
HLA-DR4	17	28.3
HLA-DR10	1	1,7
HLA-DR14	2	3,3
<b>HLA-DRB1 toplam</b>	<b>30</b>	<b>50</b>

Romatoid artritli hastalarımızda en sık OE eksprese eden aminoasit sekansının QRRAA olduğu saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7. Ortak epitop taşıyan RA'lı hastalarda ortak epitop amino asit dizilimleri**

Aminoasit dizilimi	QRRAA	QKRAA	RRRAA
Hasta sayısı(n)	19	13	2

OE pozitif hastaların homozigot/heterozigotluk dağılımları **tablo 8’de** gösterilmiştir. En sık saptadığımız tip, basit heterozigot OE taşıyan tipti (21 hasta). 9 hasta çift kopya (homozigot ve bileşik heterozigot hastaların toplamı) OE taşıyordu.

**Tablo 8. 30 ortak epitop (OE) pozitif hastanın homozigot/heterozigot dağılımı**

	Sayı (n=30)	Yüzde(%)
<b>Homozigot</b>	<b>6</b>	<b>20</b>
<b>Basit heterozigot</b>	<b>21</b>	<b>70</b>
<b>Bileşik heterozigot</b>	<b>3</b>	<b>10</b>

OE pozitif hastalar ile OE negatif hastaların Anti-CCP pozitifliklerini (cut off düzeyi 25 IU/ml baz alınarak) araştırdığımızda, OE+ gruptaki hastaların %86,7 sinde CCP pozitif saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). RA’lı hastalarda OE varlığının, OE taşımayanlara göre anti-CCP sentezi için 4,33 kat daha fazla risk taşıdığını saptadık (%95 güven aralığında) .OE ve Anti-CCP arasındaki bu anlamlı ilişki Tablo 9’da verilmiştir.

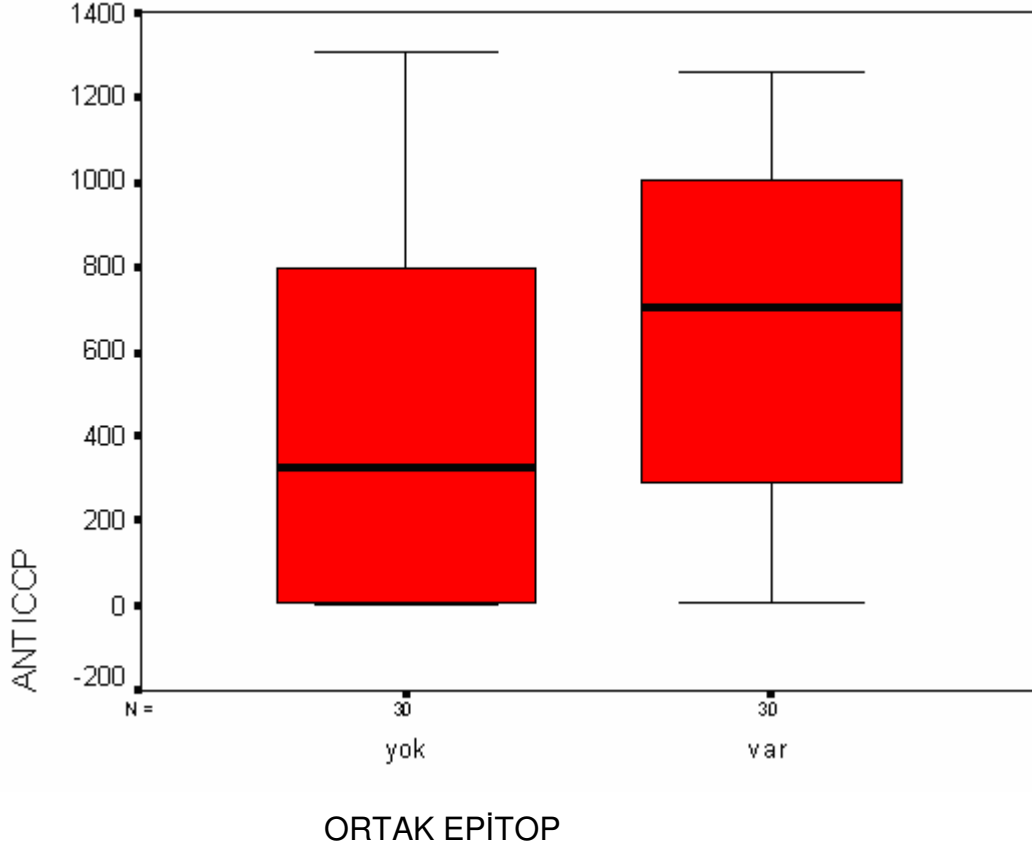
**Tablo 9. OE+ ve OE(-) hastaların Anti-CCP yüzdeler dağılımı (cut-off düzeyi 25 IU/ml)**

	Anti-CCP-2 <25 IU/ml	Anti-CCP-2 ≥25 IU/ml	Toplam (n)	TRR* (%95 GA)	P değeri
<b>OE negatif</b>	<b>%40 (12)</b>	<b>%60 (18)</b>	<b>% 100 (30)</b>	1	P=0.039
<b>OE pozitif</b>	<b>%13,3 (4)</b>	<b>%86,7 (26)</b>	<b>% 100 (30)</b>	<b>4,33 (1,2- 15,6)</b>	

\*TRR: Tahmini Rölatif Risk (Odds Ratio-OR). GA: Güven aralığı

Şekil 4'de OE taşıyan gruptaki Anti-CCP titrelerinin OE negatif gruba göre yüksekliği şematik olarak verilmiştir. Ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla  $641.5 \pm 428.3$  ve  $438.5 \pm 467$ ,  $p= 0.8$ )

**Şekil 4. Ortak Epitop taşıyan ve taşımayan gruptaki ortalama Anti-CCP-2 titrelerini standart sapmalarıyla gösteren şema**



OE pozitif hastaların homozigotluk/heterozigotluk açısından alt gruplarına göre Anti-CCP pozitiflikleri incelendiğinde (**Tablo 10**) en büyük grubun basit heterozigot grup olduğu gözlemlendi.

**Tablo 10. OE pozitif hastalarda homozigotluk/heterozigotluk açısından alt gruplarının anti-CCP pozitiflik dağılımları (cut-off düzeyi 25 IU/ml)**

Ortak Epitop (OE)	Anti-CCP-2 (-) (n,%)	Anti-CCP-2 (+) (n,%)	Toplam
<b>Homozigot</b>	(1), % 3.4	(5), %16.6	(6), %20
<b>Basit heterozigot</b>	(3), %10	(18), %60	(21), %70
<b>Bileşik heterozigot</b>	(0), %0	(3), %10	(3), %10
<b>Toplam</b>	(4), % 13.4	(26), % 86.6	(30),%100

Romatoid artritli hastalarda OE (+) ve OE (-) hastalar arasında RF(+)'liği açısından bir fark saptamadık. Ortak epitop varlığının RF sentezi için göreceli bir risk taşımadığı Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11. OE+ ve OE(-) hastaların RF yüzdeleri dağılımı (cut-off düzeyi 20 IU/ml) ve OE varlığında RF için hesaplanan Tahmini Rölatif Riski (TRR) oranı**

	RF<20 IU/mL	RF≥20 IU/mL	*TRR	%95 GA	P değeri
<b>OE negatif(n:30)</b>	6 (%40)	24 (%53.3)	1	0.76-2.16	>0.05
<b>OE pozitif(n:30)</b>	9 (%60)	21 (%46.7)	1.28		

60 sağlıklı gönüllü ile 60 RA'lı hastadaki anti-CCP pozitifliğini karşılaştırdık (**Tablo 11**). Anti-CCP pozitifliğini romatoid artritli hastalarda anlamlı olarak daha fazla pozitif bulduk ve buna göre anti-CCP otoantikörlerinin RA'daki sensitivitesi ve sağlıklı bireylere göre spesifitesi incelendiğinde, **spesifite %100, sensitivite %73,3** olarak saptandı.

**Tablo 12. Hasta ve kontrol grubundaki Anti-CCP pozitifliklerinin karşılaştırması**

	Kontrol grubu	RA'lı hasta grubu	P değeri
<b>Anti-CCP-2 &lt;25IU/mL</b>	(n:60) %100	(n:16) %26,7	0.0001
<b>Anti-CCP-2≥25 IU/mL</b>	(n:0) %0	(n:44) %73,3	

Romatoid artritli hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubundaki ortalama anti-CCP2 titreleri incelendiğinde (tablo 13), hasta grubundaki cok yksek dzeyleye kıyasla kontrol grubundaki titreler 25 IU/mL lik cut-off dzeeyinin oldukça altında saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $P < 0,0001$ )

**Tablo 13. RA'lı hastalar ve kontrol grubunda anti-CCP ve karşılaştırılması (ort  $\pm$ SD), (min-mak)**

	RA'lı Hasta Grubu	Kontrol grubu	P değeri
<b>Anti-CCP titresi</b>	<b>540,01<math>\pm</math>455,93</b> (2-1307)	<b>4.75<math>\pm</math>3.32</b> (0,5-18,7)	<b>0.0001</b>

Romatoid artrit'li hastaların %86,7si RF ya da anti-CCP oto-antikörlerinden en az birine sahipti. Her iki otoantikora sahip hasta oran ise %61,6 idi (Tablo 14).

**Tablo14. RA'lı hasta grubundaki RF ve/veya Anti-CCP otoantikörlerinin sahip hastaların tüm hastalara oranı**

	Hasta sayısı (n=60)	Tüm hastalar içindeki oranı
<b>RF<math>\geq</math>20 IU/mL</b>	<b>45</b>	<b>%75</b>
<b>Anti-CCP-2 <math>\geq</math> 25 IU/mL</b>	<b>44</b>	<b>%73,3</b>
<b>RF<math>\geq</math>20IU/ml veya Anti-CCP-2 <math>\geq</math> 25 IU/mL</b>	<b>52</b>	<b>%86,7</b>
<b>RF&lt;20 IU/mL ve Anti-CCP-2 &lt;25 IU/mL</b>	<b>8</b>	<b>%13,3</b>
<b>RF<math>\geq</math>20IU/ml ve Anti-CCP-2 <math>\geq</math> 25 IU/mL</b>	<b>37</b>	<b>%61,6</b>

Anti-CCP ve RF pozitifliği Tablo 15’de incelendiğinde bu iki otoantikoru birbiriyle ilişkili olduğu görülür ( $p=0,014$ ). RA’lı hastaların 37(%61,6) tanesinde her iki antikor da pozitif. Aynı zamanda bir antikor sentezleyen bir RA hastasının diğer otoantikoru sentezleme riskini 5,3 kat arttırdığını saptadık.

**Tablo15. RA’lı hastaların Anti-CCP ve RF pozitiflikleri açısından dağılımı**

RF	Anti-CCP-2 <25IU/mL	Anti-CCP-2 ≥25 IU/mL	Toplam (n)	*TRR (%95 GA)	P değeri
RF<20 IU/mL	8	7	15	5.3(1.5-18.8)	0.015
RF≥20 IU/ml	8	37	45		
Toplam (n)	16	44	60		

Tablo16’da OE (+) ve (-) hastaların sabah tutukluk süresi, şiş ve hassas eklem sayıları, ağrı şiddeti, HAQ; Larsen ve DAS 28 skorları ve laboratuvar parametrelerinden ESR, CRP, RF karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılan tüm parametrelerin ortalamaları OE pozitif hastalarda daha yüksek bulunmakla birlikte (CRP hariç), istatistiksel olarak sadece eklem tutukluluk süreleri ( $P=0.02$ ) ve HAQ skorunun ( $P=0,009$ ) ykseklıği anlamlıydı.

**Tablo 16. Ortak epitop pozitif ve negatif hasta romatoid artrit gruplarında klinik ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması (ort ±SD).**

(Ort±SD)	OE pozitif (n:30)	OE negatif(n:30)	P değeri
<b>Tutukluluk süresi</b>	1.68±1.20	1.05±0.82	<b>0.02</b>
<b>Larsen skoru</b>	43,00±28.7	37.2±22.6	0,39
<b>HAQ skoru</b>	1.3±0.75	0,8±0.70	<b>0,009</b>
<b>DAS 28 skoru</b>	3.95±1.6	3.6±1.5	0.37
<b>Şiş eklem</b>	5.5±7.1	3.2±4.2	0.13
<b>Hassas eklem</b>	9.1±8.1	7.4±7.1	0.38
<b>VASağrı</b>	4.6±2.6	3.6±2.5	0.12
<b>ESR</b>	50.2±31.6	43,3±34.6	0.42
<b>CRP</b>	3.0±3.9	3.5±5.1	0.71
<b>RF</b>	101.1±131.6	128.0±313.4	0.66

Tablo 17’de Anti-CCP (+) ve (-) hastaların sabah tutukluk süresi, şiş ve hassas eklem sayıları, ağrı şiddeti, HAQ; Larsen ve DAS 28 skorları ve laboratuvar parametrelerinden ESR, CRP, RF karşılaştırılmıştır. Tablo 17’de görüldüğü gibi AntiCCP pozitif RA’lı hastalarda ortalama sabah tutukluk süresi ve HAQ skorları AntiCCP negatif RA’lı hastalara göre daha yüksek olarak saptandı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).



**Tablo 17. Anti-CCP pozitif ve negatif romatoid artritli hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması (ort ±SD).**

(Ort±SD)	Anti-CCP pozitif (n:44)	Anti-CCP negatif(n:16)	P değeri
<b>Tutukluluk süresi</b>	1.49±0.98	1.00±0.1.22	<b>0.026</b>
<b>Larsen skoru</b>	39.20±25.5	42.6±27.0	0,77
<b>HAQ skoru</b>	1.1±0.7	0,8±0.64	<b>0,023</b>
<b>DAS 28 skoru</b>	3.85±1.5	3.5±1.5	0.41
<b>Şiş eklem</b>	4.6±5.5	3.5±6.9	0.71
<b>Hassas eklem</b>	8.7±7.5	6.8±7.7	0.32
<b>VASağrı</b>	4.4±2.5	3.3±2.4	0.12
<b>ESR</b>	50.0±33.7	37.8±30.6	0.15
<b>CRP</b>	2.9±3.5	4.1±6.7	0.63

Pearson Korelasyon Analizi kullanarak yaptığımız analizlerde RA'lı hastalarda anti-CCP düzeylerinin; Larsen skoru, HAQ skoru, DAS 28, VAS ağrı düzeyleri, RF titreleri, ESH ve CRP düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık (Tablo18).

**Tablo 18. RA'lı hastalarda anti-CCP düzeylerinin; Larsen skoru, HAQ skoru, VAS ağrı düzeyleri, RF titreleri, ESH ve CRP düzeyleri ile arasındaki ilişki.**

		Larsen n	HAQ	DAS 28	VAS ağrı	RF	ESH	CRP
<b>Anti-CCP</b>	<b>Pearson korelasyon katsayısı (r)</b>	-0,044	0,02	0,08	0,234	0,034	0,125	0,068
	<b>P değeri</b>	0,072	0.87	0,54	0,072	0,79	0,342	0,604

Romatoid artritli hastalarda RF düzeylerinin; Larsen skoru, HAQ skoru, VAS ağrı düzeyleri, anti-CCP düzeyleri, ESH ve CRP düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık (tablo 19).

**Tablo 19. Romatoid artritli hastalarda RF düzeylerinin; Larsen skoru, HAQ skoru, VAS ağrı düzeyleri, anti-CCP düzeyleri, ESH ve CRP düzeyleri ile arasındaki ilişki**

		Larsen	HAQ	DAS 28	VAS ağrı	Anti-CCP	ESH	CRP
RF	<b>Pearson korelasyon katsayısı (r)</b>	-0,011	-0,05	0,06	0,034	0,034	0,61	0,57
	<b>P değeri</b>	0,931	0,67	0,67	0,79	0,79	0,64	0,66

RA'lı hastalarda HAQ skoru ile Larsen skoru, DAS 28 skoru, şiş ve hassas eklem sayıları, ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptadık,  $p < 0.05$  (Tablo 20).

**Tablo 20. Romatoid artritli hastalarda HAQ skoru ile Larsen skoru, DAS 28 skoru şiş ve hassas eklem sayıları, ESH düzeyleri arasındaki ilişkiler.**

		Larsen	DAS28	Şiş eklem sayısı	Hassas eklem sayısı	ESH
HAQ	<b>Pearson korelasyon katsayısı (r)</b>	0,286	0,729	0,551	0,710	0,451
	<b>P değeri</b>	0,027	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Romatoid artritli hastalarda CRP düzeyleriyle VAS ağrı ve hassas eklem sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptadık (tablo 21).

**Tablo 21. Romatoid artritli hastalarda CRP düzeyleriyle VAS ağrı ve hassas eklem sayıları arasındaki ilişkiler.**

		VAS ağrı	Hassas eklem sayısı
CRP	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0,330	0,277
	P değeri	0,01	0,032

RA'lı hastalarda Larsen skoru ile hastalık süresi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık ( $r=0.6$ ,  $P<0,0001$ ).

## V.TARTIŞMA

Romatoid artrit morbiditesi ve oluşturduğu kalıcı hasar nedeniyle hem kişinin yaşam kalitesini ileri derecede bozmakta hem de iş gücü kaybına yol açarak ekonomik zararlara yol açmaktadır. Bu özellikleriyle önemini korumayı sürdürmektedir. Hastalık nadir hastalıklardan olmayıp toplumları %1'e varan oranlarda etkileyip kronik seyir izler. Ancak tüm hastalar homojen benzer bir seyir göstermeyip bazıları daha kötü prognozlu ve destrüktif bir tutulumla karşılaşabilmektedir. Bu noktada hastalığın hem erken tanısı hem de hangi hastalara daha agresif tedavi verilmesi gerektiği sorusu önem taşır. Öte yandan RA'nın bazı HLA-DRB1 genleriyle eksprese edilen ortak epitopla ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bu genlerin hastalıkla ilişkisi değişik toplumlarda farklı oranlardadır. Yine bu OE genlerinin hastalığın erken bir göstergesi olan anti-CCP ile ilişkisi olduğu bazı Avrupa ülkelerinden yapılan yayınlarda vurgulanmışken bazı toplumlarda özellikle Latin Amerika kökenli yayınlarda böyle bir ilişki net değildir (7,8,11,41). Bizim ülkemizde ise HLA-DRB1 genlerinin anti-CCP ile ilişkisini irdeleyen bir çalışma yapılmamıştır. Ancak araştırma yapılan pek çok toplumda yapılmış çalışmalarda anti-CCP nin hastalığa çok spesifik bir otoantikor olmasının yanı sıra kötü prognozla da ilişkisi vurgulanmaktadır(7,9,10,11)

Çalışmamızda ülkemizdeki RA'li hastalarda anti-CCP pozitifliğinin HLA-DRB1 allellerinin taşıdığı ortak epitop ve klinik durumla ilişkisini; yanı sıra sağlıklı gönüllülerde ve RA' lı hastalarda anti-CCP sıklığını karşılaştırdık.

Çalışmaya ACR kriterlerini karşılayan 60 romatoid artrit hastası aldık. 47 tanesi kadın 13 tanesi erkekti. Kadın/erkek oranı 3,61'di ve literatürdeki 3/1 – 4/1 oranlarıyla uyumluydu.

Literatürde RA ile ilişkili HLA-DRB1 genleri içerisinde en çok suçlanan tipler sırasıyla HLA-DR 4 ve HLA-DR1 dir. Çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde bu genleri, ortak epitop taşıyan genler içinde en yüksek sıklıkta saptadık (sırasıyla yüzde 60 ve yüzde 30). Yüzde10 oranında da diğer HLA-DRB1tiplerini saptadık; bir hastada HLA-DR10, iki hastada HLA-DR14 geni vardı. Ortak epitop eksprese eden genlere sahip hasta sayısını 30 (%50) saptadık. 9 hastada (tüm hastaların %15'i) çift kopya OE saptadık. Ülkemizde, Ankara'da yapılan bir başka çalışmada, Kınıklı ve arkadaşları 95 RA'li bir hasta grubunda OE sıklığını %70,6 olarak saptamışlar. Aynı çalışmada en sık görülen HLA tipi olan HLA-DR4 sıklığı

OE taşıyanların %64'ünde saptanırken, HLA-DR1 ise %28 ile ikinci sıklıkta OE eksprese eden HLA tipi olarak saptanmış(2). OE sıklığı bizim çalışmaya göre daha yüksek olmakla birlikte sık görülen HLA-DRB1 tipleri benzerdi. Bizim çalışmamızdaki oranlara benzer OE sıklığının tespit edildiği Bongi ve arkadaşlarının İtalya toplumundaki 264 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada OE sıklığı %46 iken HLA-DR4 ve HLA-DR1 sıklıkları, eşit sıklıkta, %22 olarak saptanmış. Aynı çalışmada sağlıklı kontrollerde OE sıklığı %23 bulunmuş (42). Kaltenhauser ve arkadaşlarının Almanyada yaptıkları çalışmada 127 RA'lı hastanın %59'unda OE bulmuşlar ve %17,5 inde çift kopya OE saptamışlardır. Bu çalışmada HLA-DR4, %35 ile en sık OE üreten gen tipi olmuş (4). Ruiz-Moralez ve arkadaşlarının Meksika toplumunda yaptıkları benzer çalışmada OE sıklığı RA'lı hastalarda %64,3, sağlıklı kontrollerde %30.4 bulunurken en sık OE kodlayan gen ise HLA-DR4 saptanmış (43). Buna karşılık komşu ülke Yunanistanda Ioannidis ve arkadaşlarının çalışmasında değişik toplumlarda saptanan değerlerden farklı olarak 174 RA'lı hastada HLA-DR1 geni DR4 ten daha sık saptanmış ve RA'lı hastalarda SE sıklığı %44 bulunmuş. Aynı çalışmada sağlıklı kontrollerde OE sıklığı %24 tespit edilmiş (44).

Çalışmamızda yüksek maliyeti nedeniyle kontrol grubunda HLA gen analizini yapamadık. Sağlıklı insanlarda daha önce yapılan pek çok çalışmada Anti-CCP sıklığının çok düşük olması ve çalışmamızın esas amacının OE genleriyle Anti-CCP arasındaki olası ilişkiyi irdeleme olması nedeniyle bunu önemli bir kayıp olarak görmüyoruz. Nitekim daha sonra ayrıntısıyla değineceğimiz gibi sağlıklı kontrollerimizde hiç kimsede Anti-CCP pozitifliği saptamadık.

OE pozitif RA'lı hastaların bu genleri homozigot / heterozigot taşıyıcılıkları incelendiğinde, çalışmamızdaki 30 OE pozitif RA hastasının %70'i basit heterozigot (tüm RA'lı hastaların %35'i) iken homozigot oranı %20 (tüm RA'lı hastaların %10) ve çift kopya OE taşıyan hasta oranı %30 (tüm hastaların %15'i) idi. Çalışmamızın aksine ülkemizde yapılan Kınık ve arkadaşlarının çalışmasında ise farklı bir sonuç çıkmış; RA'lı tüm hastalarda homozigot oranı %49 iken basit heterozigot oranı %13 gibi düşük düzeylerde bulunmuş.

Aslında RA ile OE eksprese eden HLA DRB1 gen tipleri her toplumda farklılık göstermektedir. Kafkas halklarında HLA-DRB1\*0401,\*0404,\*0408 genleri, İspanyollar, Japonlar ve Yahudilerde HLA-DRB1\*0405 geni, İsrailde HLA-DRB1\*0101 geni, Pima ve Yakima gibi Amerikan yerli topluluklarında HLA-

DRB1\*1402 geni, Yunanlılarda HLA-DRB1\*1001 geni hastalıkla en sık ilişkili genler olarak saptanmışlardır.

Çalışmamızdan ve incelediğimiz literatürden bu konuda genel olarak şu sonuçlara varabiliriz:

1-RA'lı hastalarda en sık HLA-DR4, HLA-DR1, HLA-DR10 ve HLA-DR14 genleri hastalıkla ilişkili olarak saptanır, ancak farklı toplumlarda bu genlerin sıklık sırası değişebilir.

2- Tüm çalışmalarda OE sıklığının normal populasyona göre RA'lı hastalarda çok yüksek olduğu tartışma götürmez bir gerçektir.

3-OE taşıyan HLADRB1 genleri esas olarak RA ortaya çıkma riskinden sorumludur.

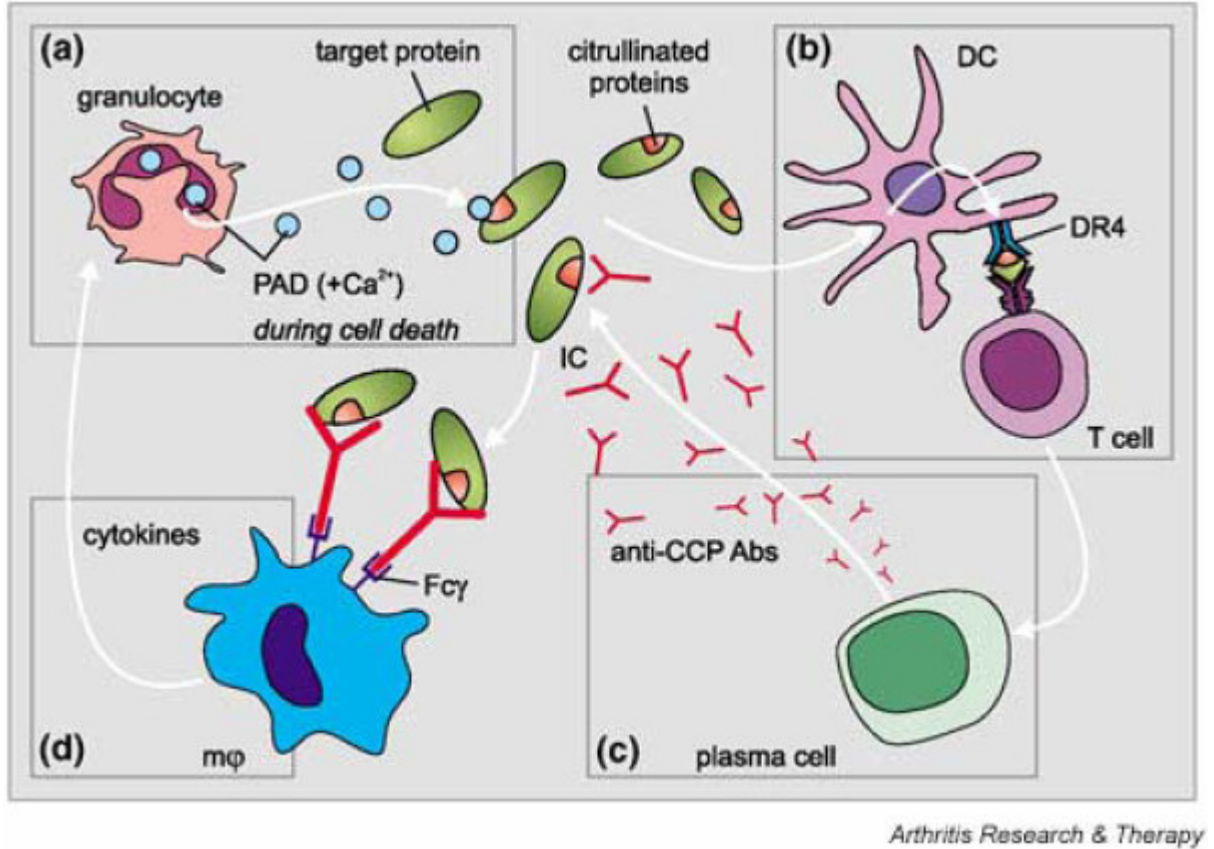
Çalışmamızda RA hastalarında Anti-CCP pozitifliği ile OE varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptadık ( $p=0.039$ ). OE pozitif 30 hastanın 26 tanesinde (%86.7) anti-CCP pozitifliği saptandı. Böyle bir ilişkiyi irdeleyen çalışmaları literatürde incelediğimizde sonuçların benzer olduğunu görürüz. Kaltenhauser ve arkadaşları OE taşıyan RA hastalarının daha yüksek konsantrasyonda anti-CCP sentezlediklerini bildirmişlerdir(4).

Van der Helm-van Mil ve arkadaşları ayrışmamış (undiferansiye) artritli (AA) hastalarda yaptıkları çalışmada, OE'nin tek başına bu grup hastalarda RA gelişime yol açmadığını ancak anti-CCP oluşumuna yol açtığı ve bunun üzerinden RA ya ilerlemeye yol açtığını bildirmiştir. Bu iddiaya kanıt olarak da; hem OE pozitif hem de OE negatif ayrışmamış artritli hastalarda anti-CCP varlığının RA gelişimiyle belirgin ilişkisini göstermiştir (45). Benzer bir sonuca 408 RA hastasının alındığı Huizinga ve arkadaşlarının çalışmasında da ulaşılmış ve OE varlığının, sadece Anti-CCP pozitif RA ile ilişkisi gösterilirken Anti-CCP negatif hastalarda böyle bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.(46). Ancak Van der Helm-van Mil ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak OE'nin çift kopya olmasının Anti-CCP titresini de arttırdığını bildirmiştir (45,46). Biz çalışmamızda OE varlığının anti-CCP pozitifliği ve titresiyile ilişkisini saptadık ancak çift kopya OE taşımanın bu titreyi tek kopya OE taşıyan RA hastalarına göre daha fazla anlamlı arttırmadığını saptadık. Bunun nedeni çift kopya OE taşıyan hasta sayımızın (9 tane) istatistiksel olarak anlam taşıyamıyacak kadar az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Cruyssen ve arkadaşları OE ile Anti-CCP arasında; OE ile RF arasındaki ilişkiye kıyasla daha anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir(47). Vries ve arkadaşları

OE'nin sadece anti-CCP pozitif RA ile ilişkili olduğunu ve incelenen hastalarda büyük oranda RF ve anti-CCP'nin birlikte pozitif olmasından yola çıkarak OE ile RF arasındaki bilinen ilişkinin de buna sekonder olduğunu ileri sürmüştür(21). Bu ilişkinin nedeni olarak, OE eksprese eden MHC sınıf 2 moleküllerinin sitrülün peptitlerini bağlayıp T hücrelerine sunduğu ve T hücrelerinin böylece Anti-CCP sentezleyen B hücrelerinin maturasyonuna yardımcı olduğu ya da tetiklediği şeklindeki hipotezi en çok kabul edilen görüştür (21,44). **Şekil 5'de** bu hipotez şematik olarak gösterilmiştir.

**Şekil 5. Protein sitrülasyonu ve HLA-DR4'ün Anti-CCP sentezi ve patogenezdaki rolü**



Bu nedenle, yani OE pozitif DRB1 molekülünün sitrülüne peptitlere artmış afinitesinden dolayı OE'nin sadece Anti-CCP(+) RA ile ilişkili olduğu görüşü öne sürülmüştür (21).

Bununla ilişkili bir şekilde bizde çalışmamızda OE pozitif RA'lı hastalarda OE negatiflere kıyasla anti-CCP sentezlenme riskinin dört kat (TRR (OR) 4,33) arttığını saptadık. Bu literatürde bildirilen diğer çalışmalarda saptanan risk

oranlarına yakın bir orandı. Huizinga ve ark. Anti-CCP pozitifliğiyle OE taşıyıcılığı arasındaki tahmini rölatif riski 4,37(46) ; Van Gaalen ve ark. ise 3,3 olarak tespit etmişlerdir (5). Buna karşılık OE'nin her iki otoantikör (hem anti –CCP hem de RF) birlikte pozitifliği için tahmini TRR oranını çok daha düşük saptadık; 1,8. Bu sonuç, Vries ve arkadaşlarının OE'nin sadece anti-CCP pozitif RA ile ilişkili olduğunu OE ile RF arasındaki bilinen daha zayıf ilişkinin de buna sekonder olduğuna dair hipotezini desteklemektedir (21).

Sonuç olarak bu verilerden ortak epitopun anti-CCP sentezine yol açabilen klasik bir immün yanıt geni olduğunu düşünebiliriz.

HLA-DRB1 moleküllerinden OE olarak adlandırılan ve  $\beta$  zincirin 3 çok değişken bölgesinin 70-74. pozisyonlarında QKRAA, QRRRA ve RRRRA aminoasit sekansını taşımak hem RA gelişimine hem de hastalığın şiddetli seyretmesine genetik zemin teşkil eder (45,48).

RA esas olarak sinovyal eklemlerde sinovit yapan bir hastalıktır. Erken dönemde anjiogenezin artması ve böylece çok sayıda inflamatuvar hücre tipinin yangılı ekleme gelmesi önemlidir. Ancak tüm bu patogeneizde immün yanıtın orkestra şefi T hepler 1 hücreleridir. T hücrelerinin bu olayda aktive olması için sekonder stimülatör bir molekülün /antijenin varlığında antijen/T hücre reseptörü ve MHC molekülünün etkileşmesinin gerekmesi hastalık patogenezinde MHC molekülünün yapısındaki OE nin önemini vurgular (48).

Anti-CCP nin etyopatogenezdeki net rolü bilinmiyor. Bu konuda sadece bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Bazı yazarlar sürmekte olan romatoid inflamasyonda T hücrelerinin aktivasyonu ile B hücrelerinin Anti-CCP ve RF ürettiklerini belirtip, anti-CCP nin hastalık patogenezinde bir yan ürün olduğunu, olayın sebebinden ziyade tanısal ve prognostik değer taşıyan sonuçlarından biri olduğunu belirtmişlerdir (48,49). Ancak farklı görüşler de vardır.

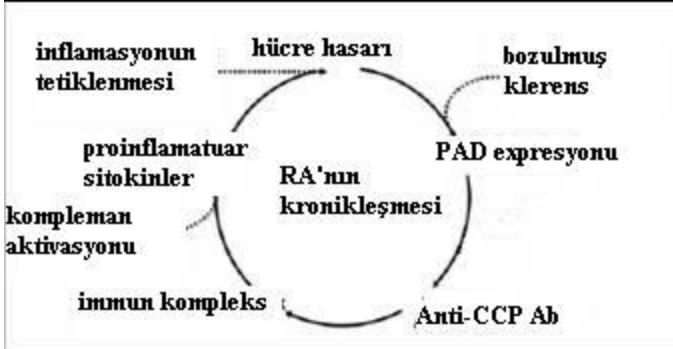
Vossenaar ve arkadaşları arginin sitrulinasyonunun yeterli kalsiyum varlığında vücudun pek çok bölgesinde fizyolojik bir olay olarak apoptozis sırasında gerçekleştiğini ancak bu sitrulinasyonun hücre içinde sınırlı kalması nedeniyle immün yanıtı açmadığını belirtmişlerdir. Bu sitrulinasyon için gerekli PADI (peptidil arginin deiminidaz) enziminin özellikle granülosit ve monositlerde bulunduğu gösterilmiştir (27).

Ancak Vries ve arkadaşlarının da belirttiği gibi inflamasyon sırasında pek çok peptidin sitrulinasyona uğraması ve böylece B hücrelerince 'görünür' hale



gelmesi T hücrelerinin de yardımıyla B lenfositlerce Anti-CCP sentezine yol açar (50). Ancak burada şu soru cevapsız kalmaktadır: İnflamasyon hemen herkesin hayatında günlük bir olay olarak sürmekteyken neden toplumun %1' inden azında Anti-CCP saptanmaktadır. OE'nin de dahil olduğu genetik-çevre etkileşimi cevap olabilir. Bu etkenlerin varlığında sitriline antijenlere karşı Anti-CCP sentezleniyor olabilir.

Hastalık şiddetini arttırdığı pek çok çalışmada vurgulanan Anti-CCP antikollarının patogenezdaki rolü için Vries ve arkadaşları şu hipotezi öne sürmüştür: İnflame eklemlerde sitriline proteinler/antijenler bulunur. Çünkü eklemlerde düzenli olarak küçük kanamalar olur ve bu hipoksinin tetiklediği hücre ölümüne (apoptozis) ve dolayısıyla ürik asit benzeri endojen zararlı maddelerin serbestleşmesine yol açar. Bu zararlı maddeler immün sistemi aktive edip PADI 2 ve PADI 4 enzimlerine sahip monosit, nötrofil ve makrofajların ekleme yönelmesini sağlar(21,50). Bu iki enzim intraselüler ve ekstraselüler pek çok proteinin sitrulinasyonuna yol açar. Sitriline proteinler Anti-CCP sentezine yol açıp onlara bağlanarak kompleman sistemini harekete geçirip şiddetli bir inflamasyon kısır döngüsüne yol açar (7). **Şekil 6'da** protein sitrulinasyonunun aktive ettiği inflamasyon döngüsü ve RA'nın kronikleşmesi görülmektedir.



**Şekil 6: RA'nın kronikleşmesi döngüsü.**

Suzuki ve arkadaşları kullanılan 2. nesil Anti-CCP kitlerinin sitriline sentetik peptidlerin karışımını tanıdığını ve bu karışımın RA için önemli kısmının özellikle PADI 4 enzimin sitrulinasyonunu yaptığı insan kollajen tip I (human kollajen type I- huCl) olduğunu belirtmiştir. Bundan hareketle yaptıkları çalışmada anti-sitriline huCl otoantikorunun RA için %99 spesifik olduğunu bildirmiştir(51).

Bizim çalışmamızda dahil olmak üzere yapılan pek çok çalışmada OE negatif RA'lı hastalarda da OE pozitif hastalar kadar yüksek sıklıkta olmasa da Anti-CCP sentezlendiği gösterilmiştir. Çalışmamızda OE negatif RA hastalarımızda da OE pozitif hastalar kadar yüksek sıklıkta olmasa da Anti-CCP antikoru saptadık. Bunun nedeni romatoid inflamasyon sürecinde sitrülüne peptidlere yüksek afinite gösteren tek epitop grubunun OE barındıran MHC molekülleri olmaması olabilir. Nitekim RA'da genetik riskin yaklaşık %30 undan HLA-DRB1 genlerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir(52).

Çalışmamızda OE pozitif 4 RA hastamızda (%13,4) Anti-CCP antikoru saptamadık. Hastalarımızın hastalık süresi yönünden heterojen bir grup olması ve erken başlangıçlı bazı hastaların Anti-CCP sentezi için gerekli süreye sahip olmaması bunu açıklayabilir. Erken RA da Anti-CCP sensitivitesinin azaldığı (%40-60 civarında) buna karşın yerleşik hastalıkta bu oranın %80 civarına ulaşması RA lı hastalarda Anti-CCP sentezi için zaman gerektiğini gösteren bir kanıttır(28).

Çalışmamızın en önemli sonuçlarından birisi sağlıklı kontrol grubundaki 60 kişiden hiç birinde Anti-CCP saptanmamasıydı. RA için Anti-CCP spesifitesi incelendiğinde literatürde değişik kohort grupları kullanan araştırmacıların %96 ile %99 arasında değişen çok yüksek oranlar bildirdikleri dikkat çekmektedir(28). Bizim gibi 2. nesil kit (Anti-CCP2) kullanarak Tampoa ve arkadaşları 83 RA'lı hasta ve 140 RA'sı olmayan kişiden yaptıkları çalışmada Anti-CCP sensitivitesini %67,5 ve spesifitesini %99,3 saptamışlar (53). Bu tanısal bir test için mükemmel bir sonuçtur. Bizim kontrol grubumuz sağlıklı kişilerden ve olasılıkla görece az sayıda (60 kişi) oluştuğu için Anti-CCP-2 nin RA için spesifitesi %100 saptandı. Hastalığın klasik antikoru olan RF'nin sensitivitesinin aynı düzeylerde olmasına rağmen spesifikliğin %75-80 düzeyinde olması göz önünde bulundurulduğunda Anti-CCP nin değeri daha iyi anlaşılır. Bu yeni antikorun bir başka avantajı da özellikle RF negatif hastalarda da saptanıp RA tanısını erken dönemde koymayı kolaylaştırmasıdır(27,28). Nitekim çalışmamızda 7 RA'lı hastamızda (%11,67) RF negatif iken Anti-CCP pozitif saptadık.

Ancak son yıllarda çok nadir de olsa bazı bağ doku hastalıkları ve hatta infeksiyöz durumlarda da Anti-CCP antikoru saptanmıştır. Vallbracht ve arkadaşları toplam 561 tane hastada; içinde RA, dejeneratif ve inflamatuvar bağ doku hastalıkları gibi heterojen bir romatizmal hastalıkları olan hasta grubu ve 154 sağlıklı kontrodan oluşan çok büyük bir örneklem grubunda Anti-CCP nin RA için

spesifitesini %97 tespit etmiş ve sağlıklı kontrol grubunda sadece bir kişide Anti-CCP saptamışlardır. Bu çalışmanın ilginç bir yönü de aralarında vaskülitli, artritli ( non eroziv) hastaların da bulunmasıydı (28). Ancak RA dışı tüm bu durumlarda Anti-CCP pozitif olduğunda titrelerin RA ya kıyasla genelde düşük olduğu bildirilmiştir (54). Atta ve arkadaşları visseral leishmaniosisli bazı hastalarda da Anti-CCP antikoru saptanabileceğini bildirmişlerdir. Bu durumun sadece aktif visseral leishmanisiste IgM-RF ile birlikte olması ve RA'nin aksine tedaviyle kaybolmasından hareketle leishmaniosis infeksiyonunun konakçı proteinlerini sitriline etmesi nedeniyle olduğunu ileri sürmüştür (55).

Anti-CCP nin yukarda sözü edilen nadir infeksiyonlardaki gecici pozitiflikleri dışında genelde artritlik durumlarda oluştuğunu ve bu durumun bazı belirgin özellikler taşıdığı dikkat çekmiştir. Bunu doğrulayan bir örnek olarak Palindromik Romatizmada (PR) anti-CCP pozitifliğinin (%56) erken RA da görülen düzeylerde(%55) olduğu bildirilmiştir (56). PR tekrarlayan artrit yapan ve RA ile ortak özellikler taşıyan bir antitedir. PR' lilerin pek çoğu (%30-60) RA ya benzer şekilde RF de taşır ve RA gibi ortak epitop la ilişkili bir sendromdur(57). Günümüzde yaygın görüş, PR nin RA nın abortif bir formu olduğu ve bunların bir kısmının ilerde tam olarak RA ya dönüştüğü şeklindedir. Bu özelliklerinden dolayı anti-CCP pozitif PR'nin RA gelişmesi açısından uzun süreli takibi önerilmiştir (7).

Anti-CCP nin RA için bu yüksek spesifitesine rağmen RA dışı bazı romatizmal hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus, primer Sjögren sendromu, psöriyatik artrit, juvenil idiopatik artrit, Hepatit C infeksiyonu seyrinde) da düşük oranlarda görüldüğüne değinmiştik. Ancak bu hastalıklarda görüldüğünde bile çoğunlukla artrit tabloya eşlik eder (47). Bu durum Anti-CCP'nin bu RA dışı pozitif durumları için bir takım hipotezlerin ileri sürülmesine yol açmıştır. Bu kişiler RA dışı hastalıkla birlikte latent RA hastaları (overlap sendromu) olabilir(7,47). Nitekim bu otoantikörlerin erken RA'da, hatta hastalık bulgu vermeden yıllar önce oluşabildiğini bilmekteyiz. Böyle hastaları RA açısından yakın izleme almak yararlı bir tutum olacaktır. Yanlış pozitifliğin bir başka nedeni de kullanılan antikor kitinin başka hastalıklarda oluşan sitriline peptitlere non spesifik bağlanması olabilir. Özellikle artritin eşlik etmediği ve RA düşünülmeyen hastalarda başka bir ticari kitle testin tekrarının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, RA'lı hastalarımızda literatürle benzer sensitivite ve spesifite oranlarında Anti-CCP saptamamıza rağmen özellikle yurt dışı yayınlarda

sıklıkla vurgulanan, Anti-CCP nin hastalık şiddeti ve eklem erozyonuyla bir ilişki saptamadık. Çalışmamızda anti-CCP düzeylerinin; Larsen skoru, HAQ skoru, DAS 28, VAS ağrı düzeyleri, ESR ve CRP düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Bu durum hastalarımızın yaklaşık üçte birinin (21 hasta) yeni tanılı (hastalık süresi  $\leq 2$  yıl) olması şiddetli eroziv eklem hasarı geliştirmeleri için yeterli hastalık süresine sahip olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamız kesitsel bir araştırma olduğu için özellikle radyolojik erozyon oluşmasıyla bu otoantikorlar arasındaki ilişkiyi irdeleme açısından uygun olmadığı ve böyle bir araştırma için uzun dönem takipli bir araştırma yapmanın ya da uzun hastalık süresine sahip bir hasta grubunda araştırma yapmanın daha sağlıklı olacağı düşüncesindeyiz. Nitekim Anti-CCP'nin hastalık şiddeti ve eklem erozyonuyla ilişkisini irdeleyen çalışmaların çoğunun longitudinal çalışmalar olduğunu literatürde görmekteyiz(4,5). Bu görüşümüzü destekler şekilde RA'lı hastalarda Larsen skoru ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık ( $P < 0,0001$ ). Çalışmamızla paralel şekilde, Van Gaalen ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında 268 RA hastada anti-CCP nin tek başına bulunmasının daha şiddetli radyolojik eklem erozyonu yapmadığını, OE ile birlikte ise buna yol açtığını bildirmişlerdir (5).

Hastalarımızın hemen hepsinin antiinflamatuvar/immünsüpresif tedavi almalarının yüksek hastalık aktivitesini baskıladığını, ağrı ve eklem şişliklerini azaltarak daha iyi klinik durum sağladığını düşünüyoruz. İlaveten uzun hastalık süresine sahip hastalarımızın da çoğu uygun tedavi almaktaydılar. Bu durum anti-CCP'nin hastalık aktivitesi ile var olduğu öne sürülen ilişkiyi saptamamızın bir diğer nedeni olabilir. Çalışmamızı destekler şekilde ülkemizde İzmir'de 20 RA'lı hasta grubunda yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ile anti-CCP antikor düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (58).

Anti-CCP nin hastalık şiddeti ve aktivitesiyle ilgili literatürü incelediğimizde yapılan çalışmalarda hastaların tedavi alıp almadıkları, alıyorsa nasıl tedavi edildikleri sıklıkla net değildir. Ancak Kroot ve arkadaşları (59), Meyer ve arkadaşları (60), Van Jaarsveeld ve arkadaşları (61) anti-CCP pozitif hastaların negatif olanlara göre daha fazla radyolojik hasar oluşturduklarını bildirmişlerdir. Vallbracht ve arkadaşları (28), Kastbom ve arkadaşları(62) ise bu antikorların yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Ancak Anti-CCP'nin hastalık aktivite göstergelerinin çoğuyla yukarıda sözü edilen nedenlerden dolayı ilişki saptanamadıysa da bazı hastalık aktivitesi göstergeleriyle anlamlı ilişkisinin saptanması çalışmamızın ilginç sonuçlarından. Bunlar ortalama sabah tutukluk süresi ve şiş eklem varlığıydı.

Çalışmamızda ortalama sabah tutukluk süresi Anti-CCP pozitif RA hastalarında, anti-CCP negatif RA hastalarına göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç ülkemizde Samancı ve arkadaşlarının benzer bir çalışmada buldukları sonuçla benzerdir (63). Sabah tutukluğu ACR'ın hastalık sınıflandırma kriterleri arasında da yer alan inflamatuvar ağrı ve global olarak inflamasyonun çok önemli bir karakteristik özelliğidir. Klinisyenlerin hastalık tanısında ve tedaviye yanıtta kullandıkları çok önemli bir parametredir. Genelde tutulan eklemde belirgindir, süresi sinovyal inflamasyon derecesi ile bağlantılıdır (33). Anti-CCP pozitif hastaların daha şiddetli bir hastalık seyri izlediği göz önünde tutulduğunda beklenen bir sonuçtur. Aslında şiddetli hastalık demek, yıllarca süregelen hastalık boyunca daha uzun süreli ve sık tekrarlayan inflamasyon demektir. Bu bağlamda şiddetli hastalık daha çok inflamasyona maruziyet; daha çok inflamasyon daha uzun sabah tutukluğuna yol açar şeklinde bir sonuca kolayca varılabilir.

Sabah tutukluğuna benzer aynı paralelde bir başka sonuç da Anti-CCP pozitifliğinin RA'lı hastalarda şiş eklem varlığıyla olan istatistiksel olarak anlamlı ilişkisiydi. Buna karşılık aynı ilişkinin hassas eklem varlığıyla saptanamamasıdır. Şişlik de sabah tutukluğu gibi sinovyal inflamasyonun bir bulgusudur. Hatta hastanın ifadesine dayanan sabah tutukluğu ve eklem hassasiyetinden daha objektif bir bulgudur. Hastalık şiddeti ve bu bağlamda uzun dönemde daha fazla inflamasyonla ilişkili görünen anti-CCP ile şiş eklem varlığı arasında benzer ilişkiye başka yayınlarda da rastlamaktayız (4,6).

Ancak eklem hassasiyeti hastanın ifadesine dayanan, subjektif her zaman inflamasyona sekonder olmayan, psikojenik, fazla kullanma, kronik eklem deformateleri ve ligaman hasarı vb. mevcut hastalık aktivitesinden görece bağımsız faktörlerden de etkilendiği için Anti-CCP ile ilişkisi net bir şekilde ortaya konamayabilir.

Anti-CCP otoantikorunun hastalık aktivitesi ( ancak şiddeti değil ) ile ilişkisi temelinde şu soru önem taşır: Eğer bu otoantikor titresi hastalık aktivitesinin net göstergelerinden biriye tedaviyle inflamasyonu ve aktivitesi baskılanmış olan

hastalıkta titrenin düşmesi ve olasılıkla remisyonda negatifleşmesi gerekmez mi? Beklenti bu yönde, ancak veriler tam tersini söylemektedir. İnflksimab + metotreksat kombinasyonu ya da sadece metotreksat tedavileriyle yapılan pek çok çalışmada anti-CCP titresinin tedaviyle anlamlı düşüş göstermediği ortaya çıkmıştır. Buna karşın RF titrelerinin en azından tedavinin bazı dönemlerinde düşebildiği gösterilmiştir(7). Öte yandan bu çalışmalardan farklı olarak Rönnelid ve arkadaşları sadece sülfosalazinle tedavi edip 5 yıl izledikleri RA hastalarında sadece ilk yıl sonunda ve klinik durumla bağdaşmayan bir anti-CCP titresini düşüklüğü olduğunu bildirmişlerdir(64). Bu durumda bu antikorun hastalık aktivitesiyle ilişkisi halen bir belirsizlik taşıyor düşüncesindeyiz.

Bu tartışılan verilerden hareketle bu konuda şu sonuca varıyoruz:

- 1- Anti-CCP' nin hastalık aktivitesiyle zayıf bir ilişkisi var görünmektedir.
- 2- Anti-CCP'nin hastalık şiddeti ve eklem erozyonuyla daha belirgin bir ilişkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Benzer şekilde diğer bir otoantikör olan RF nin de; Larsen skoru, HAQ skoru, DAS 28, şiş ve hassas eklem sayıları VAS ağrı düzeyleri, anti-CCP düzeyleri, ESH ve CRP düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızda OE pozitif hastaların Larsen skorlarının OE negatif olanlara göre daha yüksek olduğunu saptadık, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgumuz genel olarak literatürle uyumludur. Yapılan çalışmaların çoğunda ortak epitopu olan hastalarda radyolojik erozyonların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Aslında genetik faktörler hastalık başından itibaren hastada buldukları ve tedaviyle değişmedikleri için ideal prognostik belirteçlerdir. Bu çerçevede OE'nin ve özellikle HLA-DR4'ün varlığının erozyonlarla ilişkisi bir meta analizde vurgulanmış(52). Ancak bu sözü edilen ilişki Güney Avrupalı ve Asyalılarda mevcut iken Yunan toplumunda böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Aynı meta analizde Güney Avrupalı ve Asyalılarda RA oluşmasının tahmini rölatif riski (TRR), OE pozitifliği için 6,2 saptanmış (52). Biz çalışmamızda sağlıklı kontrollerde gen analizini yüksek maliyet nedeniyle yapamadığımız için TRR'yi hesaplayamadık.

Bu paralelde Moreno ve arkadaşları(65), Valenzuela ve arkadaşları(66), Wagner ve arkadaşları(67) farklı batılı toplumlarda OE varlığının hastalık şiddetini arttırıp, erozyonların gelişiminde özellikle çift kopya OE taşımanın, yani OE'nin

her iki allelde birden olmasının erozyon riskini daha fazla arttırdığını belirtmişlerdir. Ancak farklı görüşler de vardır. Bunlardan en ilginç ve iddialı olanlarından birinde Boki ve arkadaşlarının Yunanistanda yaptıkları çalışmalarında radyolojik erozyonlar ve ekstraartiküler tutulum açısından HLA-DR4 (+) ile HLA-DR4(-) RA hastaları arasında bir fark saptanmamıştır. OE'nin de hastalık şiddetiyle ilişkisi gösterilememiştir (68). Benzer şekilde Salmon ve arkadaşları (69) İskoçya'da yaptıkları çalışmada HLA genleriyle hastalık arasında çok zayıf bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu veriler ışığında OE'nin hastalık şiddeti ve erozyonlarla ilişkisinin evrensel olmadığı ve toplumlara göre değişen miktarda radyolojik hasar riskini arttırdığı sonucunu çıkartabiliriz.

Ancak son yıllarda OE'nin ve anti-CCP'nin hastalık şiddeti ve eklem erozyonları ile ilişkisi ve bu paralelde erken RA'daki prognostik önemi ile ilgili olarak; prognozun tek başına bunlardan herhangi birine bakarak sağlıklı değerlendirilemeyeceği bildirilmektedir. Anti-CCP, OE pozitifliği, RF, hastalığın başlangıçtaki şiddeti, ailede pozitif RA öyküsü gibi pek çok faktörün birlikte değerlendirilip prognostik öngörünün bu şekilde yapılması önerilmektedir(4,7). Nitekim bu görüşü destekler biçimde Van Der Heijde çalışmasında 2 yıllık radyolojik progresyon şiddeti başlangıçta DAS, RF pozitifliği ve HLA-DR4 parametrelerinin kombinasyonu ile %87 doğrulukla öngörülebileceğini belirtmiştir(70).

Çalışmamızın ek bir sonucu da, CRP düzeyinin VAS ağrı ve hassas eklem sayılarıyla anlamlı ilişkisiydi. CRP, inflamasyondan çok kısa bir süre sonra yükselen ve inflamasyon bitince hızla normale dönen bir akut faz proteindir. Hastalık aktivitesini ve inflamasyon düzeyini ESH'dan daha iyi gösterir(24). Ağrı, hassasiyet inflamasyonun temel bulgularındandır. Dolayısıyla saptadığımız ilişki inflamasyonun laboratuvar ve klinik yansımalarının beklenen sonucudur.

Çalışmamızın ilginç sonuçlarından birisi de OE'nin HAQ skoru ile anlamlı ilişkisiydi. HAQ, RA için geliştirilmiş işlev kaybını gösteren artrit spesifik bir testtir. İşlev kaybının daha çok eklem hasarına bağlı olduğu açıktır. Hastalık şiddeti ve aktivitesiyle korelasyonu kanıtlanmıştır (35,36). Çalışmamızda saptadığımız OE varlığının daha yüksek HAQ skorlarına yol açmasının buna sekonder olduğunu düşünüyoruz.

RA'lı hastalarımızda HAQ skorunun hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkili parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir ilişkisi olduğunu gördük.

Çalışmamızda artrit spesifik bir skala olan HAQ skorunun DAS-28, şiş ve hassas eklem sayıları, VAS ağrı, ESH ve Larsen skorlarının her biriyle lineer bir ilişkisi olduğunu saptadık. Bu bizim için aslında beklenen bir sonuçtu. Çünkü HAQ özünde günlük yaşam aktivitelerindeki zorlanmaları tespit eder ve hastalık alevlenmesinin veya daha da kötüsü eklem erozyonlarının bu aktiviteleri zorlaştıracağı açıktır. Aslında ESH, şiş ve hassas eklemler ve bunların kombinasyonu ile hesaplanan DAS-28 skorları parametrelerinin her biri lokal veya sistemik inflamasyon göstergeleridir(52). İnflamasyon hem halsizlik, iştahsızlık, güçsüzlük gibi konstitüsyonel semptomlar ve lokal olarak eklem ve çevresinde ise ağrı oluşturarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini rahat yapmasını sınırlar. Vardığımız bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Ruta ve arkadaşları(71), El Miedany ve arkadaşları (72), Tugwell ve arkadaşları (73), Wells ve arkadaşları (74) HAQ'ın hastalık aktivitesindeki değişiklikleri iyi yansıttığını; şiş ve hassas eklem sayılarının yanı sıra VAS ağrı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

RA'lı hastalarımızın %86,7 sinde iki otoantikordana (anti-CCP ve RF) en az birisi pozitif. Bu her birinin izole yaklaşık %75 olan duyarlılığından daha yüksek bir orandır. Aslında bu iki antikorun birlikte kullanımıyla tanısal ve prognostik değerinin arttığı literatürde de sıklıkla vurgulanan bir gerçektir (6,7,28). Yanı sıra bu antikorlardan birine sahip olmanın diğerinin pozitiflik riskini de 5,3 kat arttırdığını saptadık. Benzer şekilde Irigoyen ve arkadaşları (75) RF ve anti-CCP arasında TRR'yi 22,7, Koca ve arkadaşları ise(76) 15,4 olarak saptamışlardır. Bu sonuçların RA'nın otoimmün doğasının bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Vallbracht ve arkadaşları her iki belirtecin de hastalık şiddetiyle olan ilişkisi nedeniyle bunların birlikte kullanımıyla tanısal değerinin artmasının yanı sıra erken DMARD tedavi başlanması kararını kolaylaştırmasıyla da avantaj sağladığını bildirmiştir(28). Biz hastalığın otoantikorların yanı sıra OE varlığı, pozitif aile öyküsü hastalığın ilk dönemlerindeki erozyon şiddeti gibi parametrelerin tamamı ile daha sağlıklı karar verilebileceğini düşünüyoruz.



## VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kadın ve erkeklerden oluşan toplam 60 romatoid artritli hasta ve 60 sağlıklı gönüllü Anti-CCP pozitiflikleri yönünden araştırıldı. İlaveten hastalarda anti-CCP pozitifliğinin HLA-DRB1 allellerinin taşıdığı ortak epitop ve klinik durumla ilişkisini araştırdık. Bu çerçevede anti-CCP'nin ve ortak epitopun tanısal ve prognostik değeri tartışıldı. Çalışmada varılan sonuçlar şunlardır:

1. Anti-CCP romatoid artritli hastalarda yüksek sıklıkta saptanmasına karşın, sağlıklı kişilerin hiçbirinde pozitif titrede Anti-CCP saptanmadı. Anti-CCP'nin RA için sensitivitesini %73,3 spesifitesini %100 olarak saptadık.

2. Anti-CCP'nin, RA'nın klasik antikoru olan RF'den çok daha yüksek spesifitesi olduğu için RA tanısında kullanılması yararlı olacaktır. Anti-CCP'nin RF negatif hastalarda da önemli oranlarda saptanabildiği görüldü. Ancak hem anti-CCP hem de RF'nin birlikte bakılmasının ikisinin de tek başlarına sahip olduklarından daha fazla tanısal potansiyel taşıdığını saptadık.

3. Anti-CCP'nin başka yazarlarca da önerildiği üzere 8. kriter olarak ACR'ın RA sınıflandırma kriterlerine dahil edilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

4. RA'lı hastalarımızın yarısında ortak epitop tespit edildi. RA'lı hastalarımızda en sık ortak epitop sentezleyen HLA-DRB1 geni, HLA-DR4' tür. İkinci sıklıkta HLA-DR1 geni saptadık.

5. Ortak epitop taşıyan hastalarda anti-CCP pozitifliği anlamlı şekilde daha yüksekti. Ortak epitop taşımanın RA'lı hastalarda anti-CCP sentezi için Tahmini Rölatif Riski 4,33 idi (%95 [GA] ). Bu durum iki parametre arasında bizim toplumumuzda da bazı toplumlarda bildirilene benzer şekilde anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu gösterdi.

6. Ortak epitop taşıyanlarda ortalama HAQ skorları anlamlı şekilde daha yüksekti. Ortak epitop taşıyanlarda ortalama Larsen skorları da daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular ortak epitopun hastalık şiddetini arttırdığını, kötü prognozla ilişkili olduğunu düşündürdü.

7. Anti-CCP pozitifliğinin hastalık aktivitesi kriterlerinden ESH, CRP, hassas eklem sayısı, DAS-28 skoru ile ilişkisi yoktu. Ancak Anti-CCP pozitif olan hastalarda ortalama sabah tutukluğu süresi anlamlı şekilde daha yüksekti. Şiş ekleme sahip RA'lı hastalarda anlamlı bir şekilde daha fazla anti-CCP pozitifliği saptandı.

8. Anti-CCP pozitifliğinin ve titresinin, Larsen ve HAQ skoruyla anlamlı ilişkisi yoktu.

Bu bulgularla Anti-CCP pozitifliğinin hastalık aktivitesiyle zayıf bir ilişkisi olduğu sonucuna vardık. Ancak hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkisinin hastalık süresi açısından görece homojen hasta gruplarıyla ve longitudinal çalışmalarla araştırılmasının daha yararlı olacağı sonucuna vardık.

9. HAQ skorunun DAS-28, şiş ve hassas eklem sayıları, VAS ağrı, ESH ve Larsen skorlarının her biriyle anlamlı ilişkisi olduğunu saptadık Bu sonuçlardan hareketle hem hastalık aktivitesinin artmasının hem de eklem erozyonlarının RA'lı hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde zorluklara yol açtığını düşündük.

10. RF pozitifliğiyle anti-CCP pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardı. Bu sonuçla, bir otoantikor sentezleyen bir RA hastasının, başka bir otoantikor sentezleme risk ve potansiyeline de sahip olduğunu düşündük.

11. CRP düzeylerinin VAS ağrı ve hassas eklem sayılarıyla anlamlı ilişkisi vardı

12. Hastalık süresinin Larsen skoruyla anlamlı ilişkisi vardı. Bunun hastalığın progresif eroziv doğasının yansıması olduğu düşünöldü.

## VII. ÖZET

Toplumumuzdaki romatoid artritli hastalarda anti-CCP pozitifliğinin HLA-DRB1 allellerinin taşıdığı ortak epitop (OE) ve klinik durumla ilişkisini araştırmak yanı sıra sağlıklı gönüllülerde ve RA'lı hastalarda anti-CCP sıklığını karşılaştırmak amacıyla 60 RA'lı hasta ve 60 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Hastalar yaş, hastalık süresi, tanı yaşı, aldıkları tedaviler yönünden heterojen özellik gösteriyorlardı. Hastaların hastalık süreleri, VAS ağrı, sabah tutukluk süreleri, şiş ve hassas eklemleri yanısıra HAQ ile fonksiyonel durumları değerlendirildi. VAS ağrı, CRP, şiş ve hassas eklem sayıları özel bir bilgisayar programına girilerek DAS-28 skorları elde edildi. Ön-arka pozisyonda her iki elin radyogramları alınarak radyoloji uzmanı bir hekim tarafından Larsen-Dale yöntemiyle Larsen skorları tespit edildi. Hastaların kan örneklerinden ESH, CRP, RF, HLA-DRB1 tiplmesi ve ortak epitop tetkikleri çalışıldı. RA'lı hastalar ve sağlıklı gönüllü bireylerde 2. nesil kitlerle anti-CCP düzeyleri ölçüldü.

Anti-CCP, RA'lı hastalarda yüksek sıklıkta saptanmasına karşın sağlıklı kişilerin hiçbirinde Anti-CCP pozitifliği saptanmadı. Anti-CCP'nin RA için sensitivitesini %73,3 spesifitesini %100 olarak saptadık. RA'lı hastalarımızın %50' sinde OE pozitifliği. OE taşıyan hastalar için de en sık HLA geni HLA-DR4 (%60 ) idi ve bunların %30'u çift kopya OE taşıyordu.

Ortak epitop varlığının Anti-CCP pozitifliğini (TRR=4,33, %95 [GA] ) ve titresini arttırdığını saptadık. Anti-CCP pozitifliğinin, RF pozitifliğiyle anlamlı bir ilişkisi vardı. RA'lı hastalarımızın %86,7 sinde iki otoantikordan en az birisi pozitifliği. Bundan dolayı klinik uygulamada iki antikoru da birlikte kullanmanın tanısal potansiyeli arttırabileceği sonucuna varıldı.

OE varlığının ortalama HAQ skorunu anlamlı bir şekilde arttırdığını, ortalama Larsen skorunu da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da bir miktar arttırdığını saptadık. HAQ skorunun hem hastalık aktivitesi parametreleriyle hem de Larsen skoruyla belirgin anlamlı bir ilişkisi vardı. Anti-CCP pozitifliğinin ise hastalık aktivitesiyle ve Larsen skoruyla belirgin bir ilişkisini saptayamadık. Bu markırların hastalık aktivitesi, eklem erozyonu ve hastalık şiddetiyle ilişkisini saptamak için çalışmaların hastalık süresi açısından görece homojen hasta gruplarıyla ve longitudinal olmasının daha yararlı olacağı sonucuna vardık.

## VIII. SUMMARY

60 RA patients and 60 healthy volunteers were enrolled in the study to search the relation of anti-CCP positivity to shared epitope (SE) by HLA-DRB1 alleles and clinical state in rheumatoid arthritis patients in our society and to compare frequency of anti-CCP in healthy patients and RA patients.

Patients enrolled in this study were heterogeneous with regard to age, duration of disease, age at diagnosis and received treatments. Patients' duration of disease, VAS pain, morning stiffness, swollen and tender joints were evaluated. Physical function of the patients was studied using HAQ. DAS-28 scores were calculated by transferring VAS pain, CRP and swollen and tender joint values to a special software program. Anteroposterior radiographs of both hands were obtained, and Larsen scores were determined by a radiology physician using Larsen-Dale method. ESH, CRP, RF, HLA-DRB1 typing and shared epitope were detected on the blood samples of the patients. In RA patients and in healthy volunteers, anti-CCP levels were measured using 2nd generation assay.

Although anti-CCP was frequently observed in RA patients, none of the healthy individuals were found to have anti-CCP positivity. Sensitivity and specificity of anti-CCP were 73,3% and 100% respectively for RA. In 50% of RA patients, SE was positive. The most frequently observed HLA gene was HLA-DR4 for SE positive patients (60%) and 30% of these had 2 copies of SE allele.

We found that presence of shared epitope increased anti-CCP positivity (TRR=4,33, 95% [95]) and its titre. Anti-CCP positivity had a significant relation with RF positivity. In 86,7% of RA patients, at least one of the autoantibodies was positive. Thus, it was concluded that using both antibodies in clinical practice may increase diagnostic potential.

We found that presence of SE causes a significant increase in HAQ score and statistically insignificant increase in average Larsen score. HAQ score had a clear and significant relation to disease activity parameters and Larsen score. Anti-CCP positivity had no significant relation to disease activity and Larsen score.

We concluded that longitudinal studies on patient groups having relative homogeneous disease durations would be of useful to determine the relation of these markers to disease activity, joint erosion and severity of disease.

## IX. KAYNAKLAR

- 1- Firestein G.S. (çeviren) Seçkin B. ,Başaran P. Romatoid artrit in etyoloji ve patogenezi. Kelley Romatoloji. Arasıl T ( Çeviri editörü). Ankara, Güneş kitabevi,2006; 65: 996-1042
- 2- Kınıklı G. Romatoid artritli hastlarda tanı ve tedavi yönünden genetik bulguların değerlendirilmesi (proje,2001-K-120210) . Ankara: Ankara Üniversitesi 2004, 1-18
- 3-Vallbracht I. Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Autoimmun Reviews 4 (2005) :389-394
- 4-Kaltenhäuser S. Piere M. Arnold S. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis . Rheumatology (Oxford). 2007 Jan;46(1):100-104.
- 5- van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2113-21.
- 6- Berglin E, Johansson T, Sundin U.et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. Ann Rheum Dis. 2006 Apr;65(4):453-8.
- 7- A. J. W. Zendman, W.J. van Venrooij, G.J.M. Pruijin, Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;Jan;45(1):20-5

8. Cantagrel A, Constantin A, Vincent C et al. Rheumatoid factor and antikeratin antibody are independent from presence of DR4 or DR1 in rheumatoid arthritis. Rev Rhum Engl Ed 1999;66:20–3.
9. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res 2000;2:236–43.
10. Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E et al. Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39:1082–8.
11. Berglin E, Padyukov L, Sundin U et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLADRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2004;6:R303–R308.
12. Öncel S, Peker Ö, Romatoid Artritte Etiyopatogenezi, Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;422-431
13. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-1576.
14. Liepsky P.E. (çeviren) Sayarlıoğlu M., Romatoid Artrit, Fauci A.S. Harrison Romatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul, 2007; 5:85-104
15. Uçar F., Ovalı E., Değer O. ve ark. MHC gen kompleksi ve HLA doku tiplemesinin testlerinin önemi, İbni Sina Tıp Dergisi 2001 ;6: 117-127
16. Akçam F.Z. HLA Sistemi. Türkiye Klinikleri 2005, 25:829-834

17. Teller K. , BudhaiL, Zhang M. Et al: HLA-DrB1 and DQB typing of Hispanic american Patients with rehumatoid arthritis: The 'shared epitope' hypotehesis may not apply. J Rheumatology 23: 1363,1368,1995
18. McDanie DO., Alarcon GS.Prat PW et al: Most Africanamerican patients do not have the rheumatoid antigenic determinant(epitope). Ann Intern Med. 123:181-187,1995
- 19.Gregersen PK. (çeviren) Gökoğlu F., Yorgancıoğlu R. Romatizmal Hastalıkların Genetiği. Kelley Romatoloji. Arasıl T( Çeviri editörü). Ankara,Güneş kitabevi,2006;17:276-294
20. Delgado-Vega AM, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2007 Jun;6(6):402-408.
- 21.de Vries RR, Huizinga TW, Toes RE.HLA and RA revisited: citrullinated food for the SE hypothesis, the DR6 effect, and NIMA.Hum Immunol. 2006 Jun;67(6):454-9
22. Keşkek Ö.Romatiod artritli hastlarda kombine tedavinin mono terapiye üstünlüğü (tez). İstanbul : Dr. Lütfi Kırdar Kartal eğitim ve Araştırma Hastanesi ,2004:3-29
23. Balandraud N, Roudier J, Roudier C.Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2004 Jul;3(5):362-367
24. Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası, sf: 209-227, İzmir 2003.
25. Gültekin D. Romatoid artritli hastalarda ACCP düzeyleri(tez). İstanbul, Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,2005: 3-32



26. Brennan F, Beech J. Update on cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 May;19(3):296-301.
27. Vossenaar ER., van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies , a highly spesifik marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clinical and APP. Immunology Reviews* 4 (2004): 239-262
28. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al.Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis.*Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1079-84
- 29 Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP.Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis.*Clin Chim Acta.* 2007 Nov-Dec;386(1-2):76-81
- 30 Fresko İ. Romatoid artrit tanı ve izlenmesinde anti-CCP antikorlarının önemi *Romatoloji 2005 Kongresi*özet kitabı (içinde)
31. Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis.*Clin Rheumatol.* 2006 Jul;25(4): 610-611
32. Göğüş F. Romatoid Artrit Klinik ve Laboratuvar Bulguları, Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi* Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;(35) 436-449
33. Duruöz T. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi.1.Ulusal romatizmal hastalıklar kongresi, özet kitabı(içinde),
34. Angın A. Romatoid artritli hastalarda osteoprotegerin(OPG) ve nükleer faktör kaptanın reseptör aktivatörünün ligand (RANKL) düzeyleri(tez). *Manisa . Celal Bayar Üniversitesi*,2005;14-17

35. Turhanoğlu AD. Romatizmal hastalıklarda izleme ve takip parametreleri, Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;(89)1037-1059
36. Ceceli E. Öken Ö. Kısaoğlu S. et al. Romatoid artritte Keitel fonksiyonel indeksi. Fiziksel Tıp 2000; 3 (2-3): 131-134
37. Duruöz MT, Poiraudau S, Fermanian J. et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. J Rheumatol. 1996 Jul;23(7):1167-72.
38. Durmaz B. Romatoid Artrit Tedavisine Genel Bakış-Algorithm, Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;(36) 450-463
39. Üstün E. Eklem Yangınları(artritler), Üstün E. (ed).İskelet Sistemi Radyolojisi, İzmir güven Kitabevi Ltd. Sti. İzmir, 2003; 97-147
- 40.Uğur M. Şenel K. Yıldırım K. Remisyonda seyreden dönem romatoid artritli hastaların el ve el bileğindeki radyolojik değişiklikler: 1 yıllık izlem çalışması Romatizma, Cilt:16, Sayı:3,2001;143-148
41. Correa PA, Tobon GJ, Citera G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. Biomedica. 2004 Jun;24(2):140-52.
42. Bongji SM, Porfirio B, Rombolà G, Shared-epitope HLA-DRB1 alleles and sex ratio in Italian patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2004 Jan;71(1):24-28
43. Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcón G, Flores-Villanueva PO, et al. HLA-DRB1 alleles encoding the "shared epitope" are associated with susceptibility to developing rheumatoid arthritis whereas HLA-DRB1 alleles encoding an aspartic

- acid at position 70 of the beta-chain are protective in Mexican Mestizos. *Hum Immunol.* 2004 Mar;65(3):262-269.
44. Ioannidis J, Tarassi K, Ioannis A. Et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: Disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Volume 31, Issue 6, Pages 361-370
45. Van der Helm-van Mil AH, Verpoort K.N, Ferdinand C. et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar 29;54 (4):1117-1121
46. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3433-8.
47. Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmun Rev.* 2005 Sep;4(7):468-74.
48. Lee SJ, Kavanaugh A. Autoimmunity, vasculitis, autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117 : 445-450
49. Sumapa Chaiamnuay, S Louis Bridges Jr. The role of B cells and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology.* 2005 Oct ;12 (3):203-216
50. de Vries RR, Huizinga TW, Toes RE. HLA and RA revisited: citrullinated food for the SE hypothesis, the DR6 effect, and NIMA. *Hum Immunol.* 2006 Jun;67(6):454-9

51. Suzuki A, Yamada R, Ohtake-Yamanaka M, et al. Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 29;333(2):418-26
52. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Feb;19(1):137-46
53. Tampoia M, Brescia V, Fontana A, et al. Proteomic: new advances in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2005 Jul 24;357(2):219-225.
54. Bell DA. Can we rely on anti-citrulline antibody determination for the diagnosis of early rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2369-71.
55. Atta AM, Carvalho EM, Jerônimo SM, et al. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *J Autoimmun*. 2007 Feb;28(1):55-8.
56. Salvador G, Gomez A, Vinas O et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2003;42:972–5.
57. Sanmarti R, Canete JD, Salvador G. Palindromic rheumatism and other relapsing arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:647–61.
58. Tan G, Öz B, Ölmez N. Et al romatoid artritte anti-CCP ve hastalık aktivitesi 21. ulusal fiziksel tıp ve rehabilitasyon kongresi özet kitabı sf:158
59. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831–1835
60. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, et al..Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a

prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R40

61. Van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999 Nov-Dec;17(6):689-97

62. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1085-9.

63 Samanci N, Ozdem S, Akbas H, et al. .Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. *J Natl Med Assoc.* 2005 Aug;97(8):1120-6

64. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J et al. Longitudinal analysis of anti-citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow-up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status is a stable phenotype that predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005,

65. Moreno I, Valenzuela A, García A, et al. Association of the shared epitope with radiological severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996 Jan;23(1):6-9.

66. Valenzuela A, Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez R. Association of HLA shared epitope with joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol.* 1999 Mar;60(3):250-4.

67. Wagner U, Kaltenhäuser S, Pierer M, et al. Prospective analysis of the impact of HLA-DR and -DQ on joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Apr;42(4):553-62.

68. Boki KA, Drosos AA, Tzioufas AG, et. al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jul;52(7):517-519.
69. Salmon M. The immunogenetic component of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1992 Jun;4(3):342-7.
70. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *J Rheumatol* 1992; 31: 519–525
71. Ruta DA, Hurst JP, Kind P, Hunter M, Stubbings A. Measuring health status in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:425–36.
72. Y. El Miedany et al., Evaluating changes in health status: sensitivity to change of the modified Arabic health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 70 (2003) 509–514
73. Tugwell P, Wells G, Strand V, et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:506–14.
74. Wells G, Boers M, Shea B, et al. Sensitivity to change of generic quality of life instruments in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:217–21.
75. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3813-8
76. Koca SS, Akbulut H, Dag S. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med*. 2007 Dec;213(4):297-304