

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ROMATOİT ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-SIKLIK
SİTRULLİNE PEPTİT (ANTI- CCP) DÜZEYLERİ VE
ANTI-TİROGLOBULİN (ANTI-TG) İLE İLİŞKİSİ**

Pınar BAŞLI

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Metehan UZUN

Kars – 2007

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yüksek lisans öğrencisi Pınar BAŞLI tarafından hazırlanmış olan “Romatoid Artritli Hastalarda Anti-Siklik Sitrulline Peptit (Anti- CCP) Düzeyleri ve Anti-Tiroglobulin (Anti-TG) ile ilişkisi” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

29.06.1007

Tez Savunma

Adı Soyadı**İmza**

Başkan: Cahit BAĞCI
Üye : Metehan UZUN
Üye : Sedat YILDIZ

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun gün vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ

Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Tablo Listesi ve Şekil Listesi	IV
Kısaltmalar	V
Önsöz	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.2. Romatoit Artrit	3
1.2.1. Epidemiyoloji	3
1.2.2. Etiyoloji	4
1.2.3. Klinik	5
1.2.4. RA Tanısında Kullanılan Serolojik ve Biyokimyasal Parametreler	6
1.2.4.1. C-Reaktif Protein	6
1.2.4.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	7
1.2.4.3. Romatoit Artritte Otoantikolarlar	10
1.2.4.3.1. Romatoit Faktör	11
1.2.4.3.2. Anti- Sitruiline Protein Antikolarları	15
1.2.4.3.2.1. Anti-Siklik Sitruiline Peptit (anti-CCP)	15
1.2.4.3.2.2. Anti Perinükleer Faktör	17
1.2.4.3.2.3. Anti Keratin Antikolarları	17
1.2.4.3.2.4. Anti Filagrin Antikolarları	18
1.2.4.3.3. Anti-Troglöbulin(anti-TG)	19
2. MATERYAL METOT	21
2.1. Materyal	21
2.1.1. Kontrol Grubu	21
2.1.2. Hasta Grubu	21
2.2. Yöntem	22
2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi	22
2.2.2. Laboratuvar Analizlerinin Yapılması	22
2.2.2.1. ESH Değerlerinin Belirlenmesi	22
2.2.2.2. Anti-CCP ve Anti-TG Belirlenmesi	23
2.2.2.3. CRP ve RF Düzeylerinin Belirlenmesi	23
2.2.3. Hesaplamalar	23
2.2.4. İstatistik	23
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
5. ÖZET	47
6. SUMMARY	48
7. KAYNAKLAR	49

TABLO ve SEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kontrol Gurubu Bireysel anti-TG, anti-CCP, RF, CRP ve ESR Değerleri.	26
Tablo 2. Hasta Gurubu Bireysel anti-TG, anti-CCP, RF, CRP ve ESR Değerleri.	27
Tablo 3. Kontrol ve Hasta Grubunda ESH, CRP, RF, anti-CCP ve anti-TG Ortalama Değerleri	28
Şekil 1. IgG Molekülünün Yapısı	12
Şekil 2. IgG ve IgM Romatoid Faktör'ün Kompleks Yapması	12
Şekil 3. Peptidil-Argininin, Peptidil-Sitruiline Enzimatik Dönüşümü	19
Şekil 4. Hasta Grubunda ESH Değerinin Yüksek ve Normal Olarak Belirlendiği Hastaların Sayısının % Olarak Gösterilmesi	29
Şekil 5. Kontrol Grubunda ESH Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	29
Şekil 6. Hasta Grubunda ESH Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	30
Şekil 7. Hasta Grubunda CRP Değerinin Yüksek ve Normal Olarak Belirlendiği Hastaların Sayısının % Olarak Gösterilmesi	30
Şekil 8. Kontrol Grubunda CRP Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	31
Şekil 9. Hasta Grubunda CRP Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	31
Şekil 10. Hasta Grubunda RF Değerinin Yüksek ve Normal Olarak Belirlendiği Hastaların Sayısının % Olarak Gösterilmesi	32
Şekil 11. Kontrol Grubunda RF Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	32
Şekil 12. Hasta Grubunda RF Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	33
Şekil 13. Hasta Grubunda Anti-CCP Değerinin Yüksek ve Normal Olarak Belirlendiği Hastaların Sayısının % Olarak Gösterilmesi	33
Şekil 14. Kontrol Grubunda Anti-CCP Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	34
Şekil 15. Hasta Grubunda Anti-CCP Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	34
Şekil 16. Hasta Grubunda CRP Değerinin Yüksek ve Normal Olarak Belirlendiği Hastaların Sayısının % Olarak Gösterilmesi	35
Şekil 17. Hasta Grubunda Anti-TG Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	36
Şekil 18. Kontrol Grubunda Anti-TG Düzeylerinin Bireysel Dağılımı	36
Şekil 19. ESH ve Anti-TG Arasında Belirlenen Korelasyonun Gösterilmesi	37
Şekil 20. ESH ile RF Arasında Belirlenen Korelasyonun Gösterilmesi	38
Şekil 21. ESH ile CRP Arasında Belirlenen Korelasyonun Gösterilmesi	39
Şekil 22. Anti-CCP ile RF Arasında Belirlenen Korelasyonun Gösterilmesi	40

KISALTMALAR

- ACCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
AFA: Anti-Filagrin Antikor
AIDS: Edinsel Bağışıklık-Yetersizliği Sendromu
AKA: Anti-Keratin Antikor
ANA: Anti – nükleer antikorlar
ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
Anti – GPI: Glukoz – 6 Fosfat İzomeraz
Anti-TG: Anti-tiroglobulin
Anti-TPO: Anti-tiroid Peroksidaz
APF: Antiperinükleer Faktör
ARA: Akut Romatizmal Ateş
ACR: Amerikan Romatizma Birliği
AS: Ankilozan Spondilit
CCP: Siklik Sitrulline Peptit
CRP: C-Reaktif Protein
DIF: Distal İnterfalangial
DLE: Dissemine Lupus Eritematozus
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Fc: Kristalize Olabilen
GM-CSF: Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
Hasta Grubu: HG
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
IFN- γ : İnterferon Gama
IL- 1: İnterlökin 1
IL- 2: İnterlökin 2
IL- 6: İnterlökin 6
IŞP: Isı Şok Proteinleri
Kontrol Grubu: KG
M-CSF: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MEIA: Mikropartikül Enzim İmmun Assay
MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

MKF: Metakarpofalangial
MTF: Metatarsofalangial
OİH: Otoimmün Hastalıklar
OTH: Otoimmün Tiroid Hastalıklar
PAD: Peptidilarginin Deiminaz
PİF: Proksimal İnterfalangial
RA: Romatoit Artrit
RF: Romatoit Faktör
RP: Romatoid Poliartritler
SE: Sitruline Edilmiş
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SS: Sjögren Sendromu
TBC: Tüberküloz
TG: Tiroglobulin
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖNSÖZ

Romatoit Artrit (RA), bütün dünyada genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Hastalıkta tedaviye ne kadar erken başlanırsa eklemlerdeki harabiyetin de o oranda geç geliştiği bildirilmektedir. Dolayısı ile hastalık aktivitesinin olabildiğince erken belirlenmesi çok önemlidir.

RA şüphesi olan hastalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan biyokimyasal parametreler Romatoit Faktör (RF), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve kan C-Reaktif Protein (CRP)'dir. Ancak bütün bu testlerin RA teşhisinde spesifite ve sensitivite % 100 olmadığı için sürekli olarak yeni parametrelerin araştırılması devam etmektedir.

Son zamanlarda, RA'lı hastaların % 40-60'ında epidermal filagrin (filaman agrege edici protein)'e karşı spesifik otoantikorların varlığı tanımlanmıştır. Siklik peptid içeren sitrulin antikorları (Anti-Siklik Sitrulline Peptit; anti-CCP) RA için yeni ve RF'den çok daha spesifik bir parametre olarak bildirilmektedir.

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması neticesi sakatlıklara yol açan RA hastalarının teşhisinde günümüzde yaygın olarak kullanılan ESH, RF ve CRP değerlerinin yanı sıra, anti-TG ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde yeni bir kriter olabileceği belirtilen anti-CCP düzeylerinin belirlenmesi ve hastalıkla ve birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, çalışma azmini, bilgiyi ve uygulamayı öğrendiğim, Danışman hocam Doç. Dr. Metehan Uzun'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Sedat Yıldız'a, Doç. Dr. Feyyaz Önder'e, Doç. Dr. Ebru Beytut'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

VIII

Tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan S.B. Kars Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uzmanı Dr. Jülide Öncü'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yakın ilgi ve desteklerinden dolayı S.B. Kars Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda gösterdiği yakın ilgi ve desteklerinden dolayı S.B. Kars Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Uzmanı Dr. Yeliz Çetinkol'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yasal prosedürlerde yol gösterici olan Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Aynı çalışma ortamını paylaştığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarıma;

Ve bugüne kadar bana her türlü desteği gösteren sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoit Artrit (RA), bütün dünyada genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, hormonal ve enfeksiyöz nedenler hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır. Her yaşta başlayabilir ancak en sık 25-50 yaş arasında ortaya çıkar (71,90).

Hastalıkta tedaviye ne kadar erken başlanırsa eklemlerdeki harabiyetin de o oranda geç geliştiği bildirilmektedir. Dolayısı ile hastalık aktivitesinin olabildiğince erken belirlenmesi çok önemlidir. Tipik semptomları olan hastalarda sıklıkla hastalığın ilk yılında tanı kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk dönemin de klinik semptomlar belirgin değildir. Birçok hastada semptomlar atipik ilerleme gösterebilir ve RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır.

RA şüphesi olan hastalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan biyokimyasal parametrenin Romatoit Faktör (RF) olduğu düşünülebilir. Ancak yapılan bir çalışmada RF'nin RA'lı hastaların % 79'unda pozitif olduğu belirtilmektedir. RF, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir. RA dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de yüksek serum düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle tanısız değeri düşüktür (113). RA teşhisinde RF dışında Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve kan C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin belirlenmesi de yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerdendir. Ancak bütün bu testlerin RA teşhisinde spesifite ve

sensitiviteleri % 100 olmadığı için sürekli olarak yeni parametrelerin araştırılması devam etmektedir.

Son zamanlarda, RA'lı hastaların % 40–60'ında epidermal filagrin (filaman agregre edici protein)'e karşı spesifik otoantikörlerin varlığı tanımlanmıştır. Sitrulin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir ve sitrulinin filagrindeki antijenik epitopun yapısal bir parçası olduğu gösterilmiştir. Siklik peptid içeren sitrulin antikörleri (Anti-Siklik Sitrulline Peptit; anti-CCP) RA için yeni ve RF'den çok daha spesifik bir parametre olarak bildirilmektedir. Siklik Sitrulline Peptit (CCP)'e karşı oluşan antikörler, çoğunlukla IgG sınıfındadır ve RA için % 97 oranında spesifiktir. Hastaların % 79'unda hastalığın erken aşamasında tespit edilebilir. Bu antikörler, sitrulin içeren sentetik peptitlerin geliştirilmesi sayesinde ELİSA veya benzer yöntemlerle kolayca tespit edilebilmektedir (91,113).

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması neticesi sakatlıklara yol açan RA hastalarının teşhisinde günümüzde yaygın olarak kullanılan Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), RF ve CRP değerlerinin yanı sıra hastalık aktivitesinin belirlenmesinde yeni bir kriter olabileceği belirtilen anti-CCP düzeylerinin belirlenmesi ve hastalıkla ve birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Diğer taraftan RA'lı hastalarda otoimmün tiroit hastalığının (OTH) görülme yüzdesinin normal insanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu da sistemik veya organa özgü olduğuna bakmaksızın, otoimmün hastalıklarda (OİH) immün yanıtın tümünden etkilendiğini düşündürmektedir. RA'lı hastalarda başta OTH olmak üzere diğer organa özgü OİH'ların gelişimi açısından da dikkatli olunması gerektiği ileri sürülmektedir (20,52).

Bu nedenle bu araştırmada ayrıca anti-tiroglobulin (anti-TG) düzeylerinin de belirlenmesi ve Anti-CCP ile arasında bir korelasyon olup olmadığının araştırılması da amaçlanmıştır.

1.2. Romatoid Artrit (RA)

RA periferik eklemlerde spesifik olmayan, genellikle simetrik inflamasyon ile kendini belli eden artiküler ve periartiküler oluşumların ilerleyici hasarı ile sonuçlanan genel klinik bulguları olan ya da olmayan kronik bir hastalıktır. Sıklıkla poliaritiküler tutulum gösterir ve inflamatuvar artritler arasında en sık görülenidir.

Hastalık tutulan eklemlerde ısı artışı, şişlik, hassasiyet, kızarıklık ve ağrı ile başlar. Özellikle sabah saatlerinde belirgin olan eklem hareketlerinde güçlük, tutukluk hissedilir. Hastalığın ilerleyen durumlarında eklemlerde şekil bozuklukları oluşabilir.

Hastalık eklem sinovyasında yangıyla başlar. Zamanla sinovyada pannüs formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (20, 52, 69).

1.2.1. Epidemiyoloji

RA prevalansı, çoğu toplumlarda % 1 civarında ve kadınlarda insidansın erkeklere oranla 2-3 misli fazla olduğu kabul edilmiştir (20, 21). Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (20).

1.2.2. Etiyoloji

Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik, hormonal, enfeksiyöz ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğuna dair birçok araştırma mevcuttur (77).

Kadınlarda RA insidansı erkeklere göre daha yüksektir ve bu durumun cinsiyet hormonları ile ilişkili olduğu kabul edilir. Nitekim östrojenlerin immün sistem üzerine genel olarak uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Öte yandan kadınlarda rölatif RA gelişim riski, yaşamları süresince menarştan menopoza kadar üretkenlik siklusunun farklı dönemlerinde değişkenlik gösterir. RA'lı kadınların en az % 75'inde hamilelik sırasında semptomlarda önemli rahatlama olduğu; ancak postpartum dönemde hastalık aktivitesinin sıklıkla tekrarladığı bilinir. Hamilelik sırasında RA'nın remisyona girmesinin anne-fetüs HLA(İnsan Lökosit antijeni) antijenlerindeki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmekle beraber bu konu hala tartışmalıdır (20, 77).

İnsanlarda birçok bakteri (*Mycoplasma fermentans*, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli*), virüs (*Retrovirüs*, *Ebstein-Barr Virüs*, *İnsan Herpes Virüs Tip 6*, *Parvovirüs B-19*) ve spiroketler (Lyme artriti) poliartrit oluşturabilirler (20, 21, 77).

Genetik olarak yatkın kişilerde, mikroorganizmaların meydana getirdiği T hücre reaktivitesindeki küçük değişimler veya mikroorganizmaların girişi ile konakta yeni antijenlerin oluşması hastalığı başlatmak için yeterli olabilir (75).

Isı şok proteinleri (İŞP) RA ile ilişkisi tanımlanan ve strese cevap olarak her türlü hücre tarafından üretilen orta-boyutlu (60 ila 90 kD arasında) bir protein ailesidir. Yangısal artritlerde sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların

çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (20).

RA'lı hastaların serumunda kontrol serumuna göre denatüre olmuş bovin tip II kollajene karşı gelişmiş antikorların titresini yüksek bulunmuştur. Anti-kollajen antikorlar RA için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (20).

Her ne kadar bazı diyetler mevcut RA'lı hastalarda inflamasyonu hafifletebilirse de (örn., hayvansal yağlar yerine balık yağının tercih edilmesi gibi), hastalığı önleyici veya hastalığa sebep olabilecek bir gıda veya diyet yoktur. Bazı yayınlarda selenyum ve bakır eksikliğinin RA ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (30).

Sigaranın doz bağımlı olarak RA şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (30).

1.2.3. Klinik

RA tanısı dikkatli anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testler temelinde dayanan kriterlere göre konulmalıdır. RA'da rastlanan en sık yakınmalar, sabah tutukluğu, günlük aktivitelerde zorlanma, diffüz, simetrik eklem ağrıları, periferik küçük eklemlerin şişliğidir. Hekimin, kendini sınırlayan sinovitisli olgularda RA tanısı koymakta aceleci davranmaması gerekir. Diğer taraftan geri dönüşümsüz eklem hasarını önlemek açısından, sinovitisin başlamasından itibaren iki ay içinde RA tanısının kesinleştirilmesi gerekir (20).

1.2.4. RA Tanısında Kullanılan Serolojik ve Biyokimyasal Parametreler

Hastalığın aktivitesi ile iyi bir korelasyon gösteren laboratuvar bulguları; ESH, CRP ve fibrinojen değerleridir. CRP, RA'de akut faz cevabını doğrudan yansıtan bir değerdir. Hastalık aktivitesi açısından ESH'den daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir. Bundan başka fibrinojen, komplemanın C₃ parçası, serum amiloid A ve P gibi akut faz reaktanları da RA da artmıştır. Fibrinojen, akut faz proteinleri içinde ESH'ni en fazla etkileyen proteindir (56).

1.2.4.1. C- Reaktif Protein (CRP):

CRP, birbirine benzer 5 alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan 120.000 dalton ağırlıklı bir glikoproteindir. Bu protein adını pnömokokun C polisakariti ile karşılaştığında, presipitasyon yapma özelliğinden almıştır. İnflamasyonun çok erken bir belirteçidir ve bir inflamasyonun başlamasından 2-4 saat sonra serum düzeyi yükselir. Normal insanların serumunda 6mg/L'den düşük derişimde bulunur (78).

Bu proteinin serum düzeyi enfeksiyon, ateşli romatizma, eklem romatizması, miyokard infarktüsü, malign tümör, abdominal apse, peritonit, yanık, v.s. gibi çeşitli hastalıklarda nonspesifik olarak yükselir. Bu nedenle, serum CRP düzeyi RA hastalığının tam olarak tanımlanmamış olması halinde tamı değeri taşımaz (124). CRP yangısal olaylarda kompleman aktivasyonu, bakterilerin fagositozunu kolaylaştırma, T lenfosit çoğalmasının modülasyonu gibi görevler üstlenir. Yarılanma ömrü 24 saat gibi çok kısa bir süre olduğundan, örneğin antibiyoterapi sırasında terapötik etkinin erken bir göstergesi sayılabilir (78).

Ankilozan spondilit (AS), Dissemine lupus eritematozus (DLE) ve Romatoid poliartrit (RP) hastalığı olan kişilerde CRP ile ESH arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir (128).

CRP RA'da artan akut faz reaktanlarından bir tanesidir. Hastalık aktivitesi açısından ESH'dan daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir. Çünkü ESH akut faz cevabının dolaylı bir göstergesidir, birçok fizyolojik durumda ve ilerleyen yaşlarda yükselir. CRP RA'da aktiviteyi belirleyen en uygun indikatör olmasının yanısıra inatçı yüksek seviyelerde seyretmesi eklem destrüksiyonunu, erozif hastalığı işaret eder, daha erken ve agresif tedavinin başlatılmasını zorunlu kılar (124, 128).

1.2.4.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH eritrositlerin bir saatlik sürede, yer çekiminin etkisiyle milimetre cinsinden (mm) çökme mesafesinin ölçümü olarak tanımlanır. ESH akut faz cevabının dolaylı bir göstergesidir. İnflamasyon başladıktan 24-48 saat sonra yükselirken normale dönmesi haftalar alır (128).

Eritrositler, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle in vitro ortamda çökerler. Önce tek aks boyunca agregre olarak rulo formasyonunu meydana getirirler, böylece oluşan partiküllerin ağırlıkları yüzey alanlarına göre artarak eritrositlerin plazma içinde düşme hızı da artar (71, 90).

Eritrositler, normalde yüzeylerindeki salisilik asidin karboksil gruplarına bağlı olarak negatif yüklü oldukları için birbirlerini iterler ve agregre olmazlar. Birçok plazma proteini pozitif yüklü olduğu için eritrositlerin arasındaki itici kuvvetlerini azaltıp agregasyon ve rulo formasyonu oluşumunu arttırarak plazma içinde düşme hızlarını arttırır (71, 90, 91, 113).

Bu durumda plazma proteinlerini arttıran her durum sedimentasyon hızını arttırır. Çökme işlemi aşağıda belirtilen üç aşamada gerçekleşir (90).

a) Hazırlık agregasyonu: Van der vals kuvvetleri (negatif ve pozitif yükler arasında oluşan kuvvet) eritrositleri sıkıca bağlar.

b) Hızlı düşme: Eritrositler makromoleküllerle agrege olur ve yığın oluşturur.

Bu yığın oluşumu tek hücreye kıyasla daha hızlı düşer.

c) Paketleme: Dipte biriken eritrosit kütlesi çökme hızını yavaşlatır ve bu da ölçülen eritrosit sedimentasyon hızını yavaşlatır.

ESH eritrositlerin aglütinasyonu ve rulo formasyonuna bağlıdır ve rulo formasyonunu başlıca üç faktör belirler. Bunlar;

- a) Eritrositlerin özellikleri,
- b) Plazmanın gerilme kuvveti ve viskozitesi,
- c) Plazmadaki makromoleküllerin köprü yapma gücüdür (8).

Fibrinojen yüksek moleküler ağırlığı ve iğne şeklindeki yapısıyla en güçlü eritrosit agregatörüdür (71, 90, 113). Alfa ve gama globulinler yaklaşık olarak fibrinojenin yarısı kadar agregasyon gücüne sahiptir. Albuminin ise ESH'ya katkısı en azdır. ESH'ya oransal olarak katkıları sırasıyla fibrinojen'in % 55, α -2 makroglobulin'in % 27, immünglobulinler'in % 11 ve albuminin % 7'dir (113).

ESH ölçümünde farklı yöntemler kullanılmaktadır (71, 90, 91).

Bunlar;

a) Westergren Yöntemi: ESH ölçümünde kullanımı en iyi bilinen, yüksek ve düşük değerleri en iyi ayırt eden yöntemdir. Dört volüm kan bir volüm % 3,8'lik sodyum sitrat ile karıştırılır ve 200mm boyunda 2,5mm çapında pipetlere çekilerek ölçüm yapılır. Sodyum sitrat ve kan örneği direkt olarak karıştırılmalı ve kan alındıktan sonra iki saat içinde ölçüm yapılmalıdır (54).

b) Wintrobe Yöntemi: Ölçüm, antikoagülan olarak oksalat içeren 100 mm'lik tüp kullanılarak yapılır. Dilüsyon gerekmez ve hafif, orta derecede sedimentasyon yükseklikleri için Westergren yönteminden daha spesfiktir (125).

c) Mühürlü Vakum Ekstrasyon Yöntemi (seditainer): Bu yöntemde hastanın kanı direkt olarak antikoagülan içeren silikonlu bir tübe (seditainer tübü) alınır (54).

d) Mikro ESH: Çocuklarda az miktarda kan ile çalışılabilmesi açısından kullanışlı bir metoddur. Westerngren düzeyleri ile korelasyon gösterir (58).

e) Zeta Sedimentasyon Hızı: Sedimentasyon işlemini hızlandırmak için tüp yavaşça çevrilir. Sadece 0,1 ml kan gerektirmesi, üç dakikada sonlanması ve anemi için düzeltmeye olanak tanınması üstünlükleri olarak sayılabilir (8).

Yaşa ve cinsiyete göre normal kabul edilen ESH değerleri aşağıdaki gibidir:

- 1-12 yaş arası çocuklar için 10-20 mm/saat.
- 12 yaşından büyük erkek çocuklar için < 15 mm/saat.
- 12 yaşından büyük kız çocuklar için < 20 mm/saat.
- Puberteden sonra normal değer üst sınırı her 5 yıl için 0,85 mm/saat artar.

ESH klinik ortamında basit, ucuz ve geniş uygulama alanına sahip bir testtir. Normal, düşük veya yüksek hızlar geniş bir hastalık grubunda tanı ve tedaviye yardımcı olarak kullanılır. Bu testin yapılma amacını üç ana başlıkta toplayabiliriz. Bunlar; hastalık olup olmadığını anlamak, bilinen hastalığın seyrini ve sürecini takip etmek ve tedaviye cevabı değerlendirmek olarak nitelendirilebilir (54, 58).

ESH, RA dışında aşağıda belirtilen birçok hastalık durumlarında da yükselebilir (52, 77, 90, 91).

1. Enfeksiyonlar: Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
2. Nonenflamatuar veya bilinmeyen mekanizmalarla arttıranlar: Obezite, eritrosit şekli normal olan anemiler, multiplmyelom, renal hücreli karsinoma, glomerulonefritler, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği, diyabet ve nefropati.

3. Enflamatuvar mekanizmalarla arttıranlar: Hodgkin hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar, paraneoplastik sendromlar, kollajen vasküler hastalıklar, akut romatizmal ateş (ARA) ve diğer poststreptokokal durumlar, myokard enfaktüsü, postperikardiyotomi sendromu, lenfositik tiroidit, Kawasaki hastalığı, yanıklar, enflamatuvar barsak hastalıkları, histiyositozlar, nötrofilik dermatozlar, bening hiperplastik lenfadenopati.

Bu nedenle ESH'nın RA'da sensitivitesi yüksek olmasına rağmen spesifite değeri düşüktür. RA de ESH'nın 30 mm/saat (Westergren metodu) üstündeki değerleri aktiviteye işaret eder. Hatta bazen 100 mm/saat değerleri bile belirlenmiştir. Ancak nonspesifik bir test olduğu ve eritrositlerin şekil, sayı, büyüklüğünü etkileyen durumlardan (örneğin anemi, yaşlanma) etkilenebileceği unutulmamalıdır. Normal değerlerde bulunması hastalığın aktif olmadığını göstermez (8, 125).

1.2.4.3. Romatoit Artritte Otoantikolar

Hastalığa özgü otoantikoların serolojik bir parametre olarak tanıda kullanılması çok faydalı olabilir. RA'lı olgularda çok çeşitli otoantikolar bulunmakla birlikte bunların çoğunluğu RA için özgül değildir. IgG moleküllerinin Fc (kristalize olabilen) bölgesini hedef alan, Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerinden olan RF antikoları bile RA için orta derecede spesifiktir. Diğer otoimmün hastalıklarda (örn: sjögren sendromu), enfeksiyöz hastalıklarda (örn: hepatit, tüberküloz) ve sağlıklı popülasyonun % 3-5'inde (yaşlı bireylerde % 10-30) de yüksek tespit edilebilir (3, 57, 60, 80).

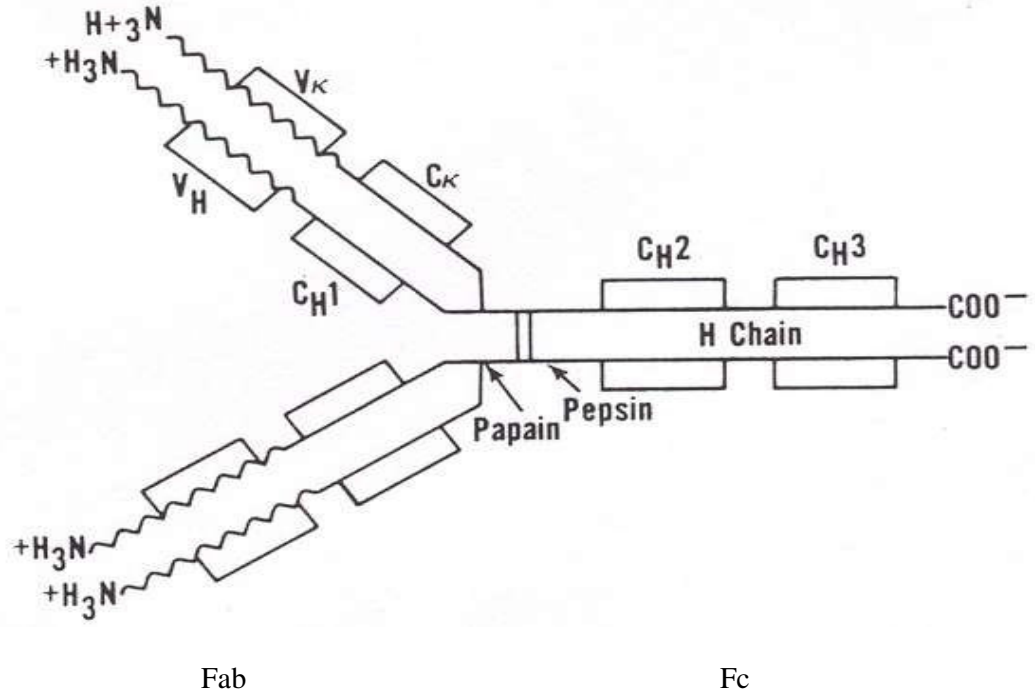
RA ile ilişkili olan non-spesifik otoantikolar olarak günümüzde, RF, Anti-RA33 (anti-hn RNP-A2), Anti-kalpastatin, Anti nötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA), Anti-nükleer antikolar (ANA), Anti-kollajen tip II, Anti-fibronektin,

Anti-GPI (glukoz-6 fosfat izomeraz) gibi antikorlar tanımlanmıştır. Ancak bu antikorlar çoğu otoimmün hastalıklar hatta sağlıklı bireylerde de saptanabilir (30). Bu nedenle hastalığa spesifik antikorların tanımlanması ve belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla yapılan araştırmalarda ise; Heavy Chain Binding Protein; Anti BİP (p68), Anti-Sa, Anti-sitruiline protein antikorları, Anti- perinükleer faktör, Anti-keratin antikor, Anti-filagrin ve Anti-CCP gibi antikorlar belirlenmiştir (30).

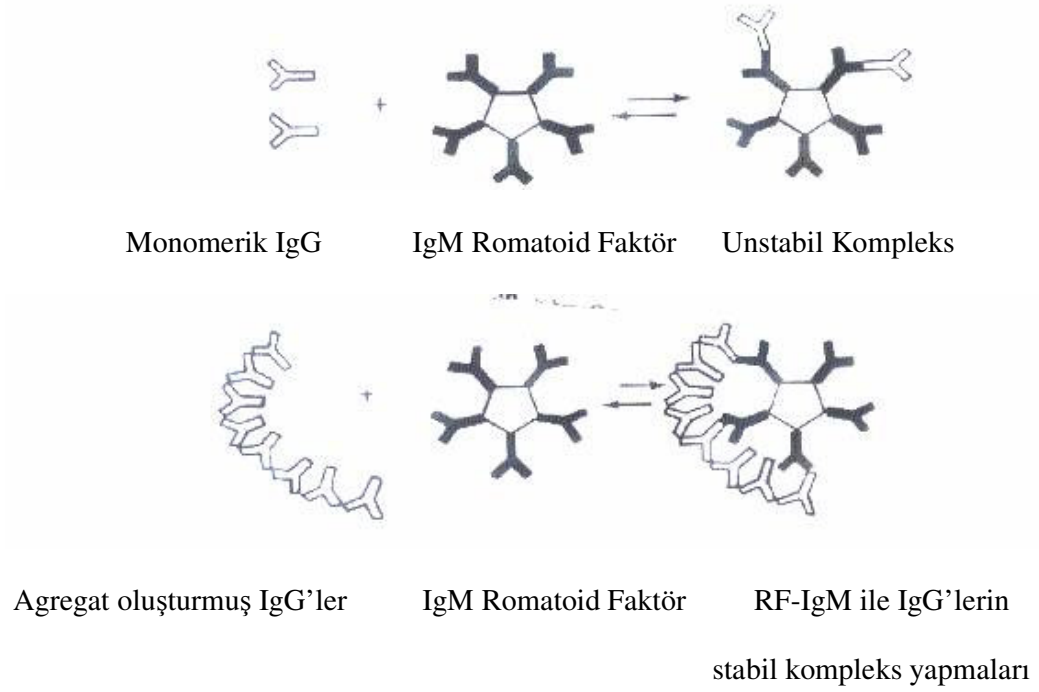
1.2.4.3.1. Romatoid Faktör (RF)

RF ilk olarak 75 yıl önce Waaler tarafından tanımlanmış ve o günden beri çok sayıda çalışmada spesifitesi, yapısı ve insidansı araştırılmıştır. Romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör gözlenmiştir ve RF olarak isimlendirilmiştir. IgG moleküllerinin (Şekil 1) Fc bölgesi (C_H2, C_H3)'ne karşı gelişen antikorlardır (13, 123).

RF, ekstrasvasküler bir immün kompleks hastalığı olan RA'in belirleyici antikorlarıdır (1, 5, 13).



Şekil 1: IgG molekülünün yapısı (30).



Şekil 2: IgG ve IgM Romatoid faktör'ün kompleks yapması (30).

RA'lı hastaların sinovyal sıvıları, çok sayıda immunglobulin agregatları ve azalmış kompleman düzeyleri içerir. Bu bulgular RF'lerin romatoid eklem ve sinoviyal dokuda immün kompleks formasyonuna (Şekil 2), kompleman tüketimine ve kronik doku hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir (13, 35, 126).

RF, Amerikan Romatizma Birliği tarafından 1988 yılında RA'nın laboratuvar ölçümleri içerisinde alınmıştır (3). RF'ler IgE, IgM, IgA ve IgG sınıfından olabilirler ve en sık görüleni IgM'dir. RA'lı hastalarda bulunma değeri % 79 düzeyindedir. Fakat RA yanında diğer otoimmün hastalıklarda (Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda (%3-5) ve yaşlı sağlıklı kişilerde (%30-40) görüldüğü için spesifitesi sınırlıdır. RF düşük spesifitesine rağmen RA'da tanısal bir biyokimyasal parametre olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (30).

RF'ler IgG molekülünün Fc bölgesine karşı doğrudan gelişen otoantikordlardır. Her immunglobulin sınıfından (IgG, IgM, IgA, gibi) bulunur. IgG, RF ile kendi kendine bağlanma kapasitesine sahiptir ve böylece çok büyük immün komplekslerin oluşumuna neden olur (98). RF'nin, RA semptomları ile doğrudan ilişkili olup olmadığı açık değildir. Fakat agresif eklem inflamasyonu olan olgularda sıklıkla rastlanmaktadır. RA tanısı klinik olarak konulmuş hastaların %20'sinde RF negatif olabilmektedir (1, 5).

RF titreleri inflamasyonun şiddeti ile lineer bir ilişki gösterir. Bazı raporlar IgM-RF seviyelerinin hastalık aktivitesini ölçmede bir parametre olabileceğini göstermektedir. Bir çok sağlıklı kişide duyarlı kantitatif immunassayler ile yapılan RF ölçümlerinde düşük seviyelerde pozitiflik olduğu görülmüştür. Hastaların bir kısmında RA belirti ve bulgularının ortaya çıkmasına rağmen altı ay kadar sonra RF pozitifleşebilmektedir. Fakat halen RA tanısı için RF ayırıcı temel testlerden biridir.

Bir RA hastasında RF'nin yokluğu Reiter sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve diğer artrit hastalıklarının olabileceğini gösterir (1, 5, 13).

RF, RA'lı hastaların % 70-80'inde pozitifdir. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalık daha ağır seyreder, romatoid nodüller ve vaskülit daha sık görülür. Ancak RA için spesifik değildir. RF'nin RA'lı hastalarda sensitivite değeri % 79 ve spesifite değeri ise % 62'dir (1, 5, 15).

RF'nin spesifite değerinin düşük olmasının nedeni bu parametrenin, RA dışında, Sjogren sendromu (SS), Mixt konnektif doku hastalığı (MBDH), Miyozitis, Kriyoglobulinomi, Skleroderma, Juvenil romatoid artrit, Psöriatik artrit, Gut, Subakut bakteriyel endokardit, Tüberküloz (TBC), Sifiliz, Kronik hepatitler (Özellikle C hepatit), Lepra, Kala-azar, AIDS, enfeksiyöz mononükleaz, influenza, aşılama, tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariazis, brusella, salmonella, lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi, radyoterapi sonrası, idiopatik pulmoner fibrozis, siroz, sarkoidoz, Waldenstrom makroglobulinomisi, kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı ve sarkoidoz gibi çok geniş bir hastalık grubunda da pozitif olmasından kaynaklanmaktadır (21, 24, 47).

RA'ya spesifik olmamasına rağmen RF pozitifliği RA'nın prognozunun belirlenmesinde önemli bir belirteçtir. RF varlığı daha aktif hastalıkla ve kemik erezyonlarının gelişmesi ile ilişkilidir (1, 5, 110).

1.2.4.3.2. Anti- sitruline protein antikorları

Günümüzde proteinlerdeki sitrulin rezudilerinin saptanmasına dayanan, RA için yeni ve oldukça spesifik bir otoantikor sistemi tanımlanmıştır. Bunlar;

- Anti-Siklik Sitrulline Peptit (Anti- CCP)
- Antiperinükleer faktör (APF)
- Antikeratin antikorları (AKA)
- Antifilagrin

1.2.4.3.2.1. Anti-Siklik Sitrulline Peptit (Anti- CCP)

Bunlar arasında anti-CCP antikorları üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Anti-CCP antikorları, sitrulin peptidlerine karşı oluşan otoantikorlardır. RA'da anti-sitrulin antikorları daha erken ortaya çıkar (53), hastalık için % 98 oranında özgüldür (91) ve RF ile birlikte kullanıldığı zaman spesifliklik % 99,6'e ulaşır. Birçok farklı laboratuvar tarafından yapılan bir seri çalışmada bu antikorların hedefinin, memeli deri ve özefagus epitelyum hücrelerinin terminal diferansiyasyonunun ileri safhalarında eksprese edilen bir protein olan filagrin olduğu ortaya çıkarılmıştır. RA'lılarda ise sinoviyal membranda biriken deimine fibrin proteini, otoantikorların (anti-CCP) ana hedefidir (26, 90).

Posttranslasyonel sitrulinasyon işlemi belirli polipeptidlerdeki argininlerin deiminasyonunu içerir, Ca^{++} bağımlı peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir ve bu işlem sonucunda, pozitif yüklü argininler polar ama yüksüz sitrulinlere dönüşür (Şekil 23), (122). RA'da sitruline edilmiş peptidlerin yapılarında meydana gelen bu değişiklikler IgG antikorlarının hedefi haline gelir. Peptidler (arginin içeren) değişen özellikleri sayesinde, paylaşılan epitopu (SE, sitruline edilmiş) eksprese eden MHC(Majör Histokompabilite Kompleksi) Klas II

moleküllerindeki P4 olarak bilinen pozitif yüklü peptid-bağlayıcı pakete 100 kat fazla afinite ile bağlanabilirler (ör; HLA- DRB1* 0101, 0401 ve 0404) (39). RA için koruyucu olan HLA-DRB1*0402 aleli, arginin ve muhtemelen sitruline bağlanabilen negatif yüklü bir P4 bağlayıcı pakete sahiptir. HLA-DRB1*0402 aleli olan hastalarda RA kliniği gelişmeyecektir (33); çünkü bu kompleks için yüksek afinitesi olan T hücreleri de periferik lenfoid dokularda eksprese edilmezler. RA'da bağışık yanıtın önemli bir bölümünü teşkil ettiği düşünülen CD4 Th1 yanıtları; DR4-IE transgenik farelerde sitruline edilmiş peptidlerle duyarlılaştırıldığı da üreme olmuştur. Bu gözlemler, sitruline edilmiş peptidlere karşı oluşan bağışık yanıtın SE'yi kodlayan MHC Klas II genleri tarafından yönlendirildiğini vurgulamaktadır. RA'lı hastalarda ve anti-sitruilin antikorları ile SE arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren bu veriler diğer çalışmalarla uyum göstermektedir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda; SE'nin yüksek eksprese edilme oranı ve anti-sitruilin antikorların sık ve oldukça spesifik olarak bulunduğu görülmüştür (27).

RA inflamasyonunun patogeneğinde sitruline karşı oluşan bağışık yanıtların önemli bir rol oynadığı birçok çalışmada gözlenmiştir (63, 68). RA'lı hastalarda sinovyal dokuda sitruline edilmiş proteinlerin var olduğu ve bunların sinovyal dokulardaki interstisyel birikimlerde ve yine sinoviyadaki monosit/makrofaj benzeri hücre stoplazmalarında bulunduğu düşünülmektedir (4, 63). Sitruline edilmiş proteinlerin sinovyal dokuda bulunması inflamasyonun bu işlemi belki de PAD aktivitesini artırarak düzenlediğini düşündürmektedir (121). Uygun bir konakta (ör; SE eksprese eden bir kişi) bu sitruline edilmiş proteinler, eklemdeki yerel immün yanıtın hedefi olabilirler. Sitruline edilmiş fibrinojenin SE için transgenik olan farelere verilmesi halinde RA tarzında bir artrit oluşabileceği görülmüştür. Nitekim sitruline edilmemiş ve değiştirilmemiş fibrinojen farelerde ya da transgenik olmayan

farelerde artrit gözlenmemiştir (39). Yine bazı çalışmalar da görülmüştür ki, PAD ekspresyonunu etkileyen genetik faktörler RA hastalarında bulunabilir ve yine bu hastalarda sitruline edilmiş peptidler daha yüksek oranda üretilebilir. Üretilen sitruline peptidler, genetik olarak yatkın kişilerde (MHC Klas II SE'si olan) Th hücrelerinin ve IgG anti-sitruilin antikorlarının aktivasyonu ile sonuçlanabilir (121). Sinovyal dokuda üretilen sitruline edilmiş proteinler (yani antijenler), immun sistem tarafından hedef görülürler ve kronik inatçı sinovite neden olabilecek inflamatuvar işlemi başlatabilirler.

1.2.4.3.2.2. Anti perinükleer faktör (APF)

APF antikorları, diferansiye yanak mukoza hücrelerinin sitoplazmasındaki granüllerin protein kısmına karşı oluşan antikorlardır ve ilk olarak 1964 yılında tanımlanmıştır. APF, nispeten duyarlılığı yüksek (RA'lı olguların % 49-91'inde) ve kuvvetli özgüllük (% 73-99) gösteren bir antikordur. Toplumda az sayıda bireyden donör olarak faydalanılarak perinükleer faktör eksprese edebilen diferansiye yanak mukoza hücreleri elde edilebilir. Antikorum düzeyleri indirekt immünfloresans yöntemi ile ölçülmektedir. APF oldukça duyarlı ve özgül bir test olmasına rağmen pratik olarak tayin edilmesi zor olduğu için rutin tanı kriteri olarak tercih edilmemektedir (40).

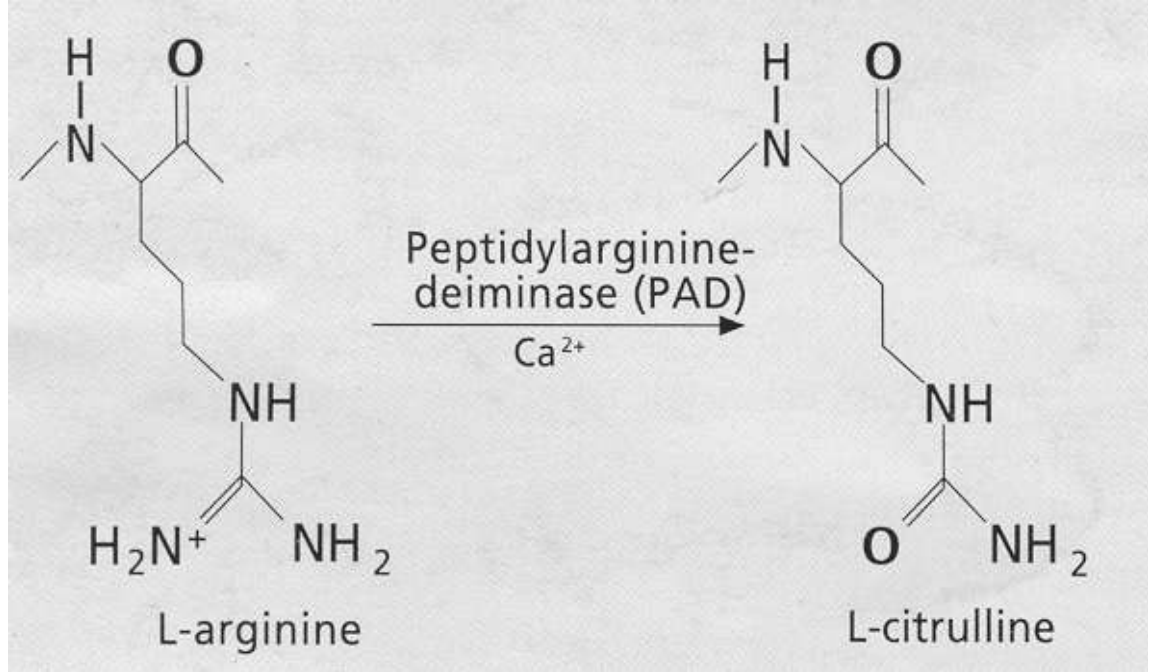
1.2.4.3.2.3. Anti keratin antikorları (AKA)

AKA, bir epitel proteini olan filagrin'e karşı oluşan antikorlardır ve ilk olarak 1979 yılında tanımlanmıştır. AKA'da APF antikorları gibi aynı antijene karşı oluşur. RA'lı hastaların % 36-59'unun serumunda bu antikorlara rastlanır. RA için oldukça özgül (% 88-99) otoantikorlardır. AKA, indirekt immünfloresans yöntemi ile tayin edilir. APF'de olduğu gibi bu antikorların tayininde de benzer zorluklarla

karşılaşıldığından her ikisi de RA için potansiyel tanı kriteri olabilmelerine rağmen teknik güçlüklerden dolayı tercih edilmemektedir (40, 130).

1.2.4.3.2.4. Anti filagrin antikorları (AFA)

AFA, profilagrin, yanak mukoza hücrelerinin keratohyalin granüllerinde bulunur. Hücre farklılaşması sırasında filagrin alt birimlerine parçalanır. Daha sonra filagrin yapısındaki arginin aminoasit kalıntıları enzimatik olarak posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak sitrulin aminoasidi oluşur. Filagrin'in otoantijenik yapısı için sitrulin mutlaka gereklidir (94). APF ve AKA testlerinde filagrin antijenine karşı otoantikorlar tespit edilir. AFA, RA için oldukça özgül (% 99) bir testtir. AKA ile birlikte AFA bakıldığında duyarlılık % 64, özgüllük yine % 99'dur. AFA çok özgül bir test olmasına rağmen diğer parametrelerde olduğu gibi analiz yöntemindeki teknik zorluklardan dolayı uygulanması yaygınlık kazanmamıştır (40). APF ve AKA'nın ortak antijeni olan filagrin, epitelyal hücrelerin sitoskeletal yapılarının organizasyonunda yer alır (25). Epitelyal hücrelerin diferansiyasyonu sırasında profilagrin defosforilasyon, sitrulinasyon ve proteolitik olarak 10-12 filagrin alt birimine yıkılmayı içeren çok basamaklı bir süreçten geçer (82, 87). Son olarak oluşan filagrin alt üniteleri, keratinleri proteolitik degradasyondan koruyan yoğun makrofibriller oluşturmak üzere keratin filamanlarına bağlanırlar (59, 61). Sonunda, arginin rezidülerinin % 20 kadarı enzimatik olarak sitrulin rezidülerine deimine edilir (25). Temel aminoasit argininin olan nötral rezidü olan sitruline dönüşümü peptidilarginin deiminaz tarafından katalize edilir.



Şekil 3. Peptidil-argininin, peptidil-sitruiline enzimatik dönüşümü (30).

1.2.4.3.3. Anti- Troglobulin (Anti-Tg)

Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki kapalı foliküllerden (100-300 mikron çapında) oluşur, bunlar follikül içine salgı yapan kübik epitel hücrelerle çevrilidir. Koloidin ana birleşeni, molekülü içinde tiroid hormonlarını kapsayan bir büyük glikoprotein olan tiroglobulindir (29, 107).

Her Tg molekülü 70 tirozin aminoasidi içerir ve bunlar tiroglobulin molekülü içinde tiroid hormonları oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddelerdir. Yani tirozin aminoasidinden oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, sentezleri sırasında ve hatta daha sonra folliküler kolloidde depolanmış haldeyken Tg molekülünün parçası olarak kalırlar (84, 88).

Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra her bir Tg molekülünde 30 tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü bulunur. Tg'den

ayrılan tiroid hormonları dolaşıma geçerken, Tg tiroid bezindeki bariyerden dolayı dolaşıma ölçülebilir oranlarda geçemez. Bu yüzden bu geçişi engelleyen bariyerin bozulduğu durumlarda ancak kana geçebilir (22, 44).

Tg'ye karşı, bağışıklık sisteminin ürettiği bazı antikorlar (oto-antikorlar), tiroid hücrelerinde bulunan peroksidaz enzimi ile Tg isimli moleküle karşı etkili olurlar. Bu antikorlar zararlıdır, çünkü tiroid hücrelerine gidip yapışır, onları yabancı bir madde olarak algılar ve tahrip eder. Tiroidde bir iltihabi durum (tiroidit) ortaya çıkar. Bu iltihap ve harabiyet sonucunda hormon üreten tiroid hücreleri çalışamaz hale gelir, kandaki tiroid hormon (tiroksin) düzeyi düşer, TSH düzeyi artar (70, 93).

Bu antikorların teşhiste en yaygın olarak kullanılanları anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz) ve anti-TG antikorları olarak isimlendirilir. Bu antikorların ölçümü tiroid hastalığının türünün anlaşılmasında ve tiroidit hastalığının tanısında çok önemli olabildiği gibi bu hastalığın daha sonraki takibinde de kullanılmaktadır.

Oto-antikor düzeylerinin neden yükseldiği tam olarak bilinmemekle beraber tetikleyen bazı faktörlerden bahsedilebilir. Bunlar; üst solunum yolu enfeksiyonları, ani yoğun üzüntü, gerekmediği halde sürekli iyotlu tuz kullanımı gibi faktörlerdir. Antikor yüksekliği, ailesel geçiş (genetik) göstermektedir (108, 116). Bu antikorlar yükselince hastada hipotiroidizm (tiroid hormon yetmezliği) veya daha seyrek olarak hipertiroidizm (zehirli guatr) oluşabilir. Oto-antikorları yüksek olanlarda tiroidin papiller kanseri daha sık görülmektedir.

Bizde bütün bunlardan dolayı RA'da otoimmün antikorların tiroid bezine karşıda gelişip gelişmediğini erken dönemde tespit ederek oluşacak olan bir patolojiyi daha erken yakalamayı amaçladık.

2. MATERYAL METOD

2.1. Materyal

Bu araştırma 1-30 Mayıs 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde (FTRP) muayene olan 29 hasta (25 kadın, 4 erkek; hasta grubu; HG) ve sağlıklı 15 birey (11 kadın, 4 erkek; kontrol grubu; KG) üzerinde yürütülmüştür. Araştırma için hastanaya başvuran ve bir Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanı doktor tarafından RA teşhisi konulan hastalardan hasta grubu (HG) ve hastanede çalışan personelden gönüllü olarak araştırmaya katılmak isteyenlerden ise Kontrol Grubu (KG) oluşturuldu. Hasta grubunun yaş ortalaması $43,9 \pm 2,2$, KG'nin yaş ortalaması ise $41,4 \pm 3,7$ olarak belirlendi. Araştırmaya başlanmadan önce tüm deneklere araştırmanın amacını, beklenen sonuçları ve kendileri üzerinde hangi işlemlerin yapılacağını gösteren bir belge okutturuldu ve bireysel izinleri alındı. Ayrıca Kars Devlet Hastanesi Etik Kurulu'ndan Etik Kurul İzin Belgesi alındı.

2.1.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu hastane personelinden gönüllü olarak araştırmaya katılmak isteyenlerden oluşturuldu. Bu grup daha önce sistemik bir otoimmün hastalık teşhisi konulmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan bireylerden oluşturuldu. Ayrıca kan örneklerinde tiroit hormonlarına bakılarak anormal hormon düzeyleri gösterenler araştırmaya dahil edilmedi.

2.1.2. Hasta Grubu

Hasta tüm bireyler araştırmaya başlamadan önce yaş, tanı zamanı, tedavi süresi ve başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı yönünden sorgulandı. Hastaların

beyanı esas alınarak araştırmayı etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Daha önce RA teşhisi konulup tedavi olan ancak araştırma döneminde hastalığının aktif olduğu anlaşılanların araştırmada kullanılmasında bir sakınca görölmedi. Uzman bir doktor tarafından klinik ve radyolojik muayenelerden sonra RA teşhisi konulanlar kan alınmak üzere laboratuara yönlendirildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

Kontrol ve hasta grubundaki bireylerden ortalama 12-16 saatlik açlık sonrasında oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri ESH için sitratlı tüplere; Anti-CCP, Anti-TG, RF ve CRP belirlenmesi için ise antikoagölansız tüplere alındı.

Kanların pıhtılaşması için 30 dakika beklendi ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

2.2.2. Laboratuvar Analizlerinin Yapılması

2.2.2.1. ESH Değerlerinin Belirlenmesi

ESH değerleri sodyum sitratlı tüplere alınan kanlardan belirlendi. Kan örnekleri alınır alınmaz tüpler Sedimentasyon Ölçüm Cihazına (Electalab Autoanalyzer ESH, İtalya) yerleştirildi ve sonucun belirlenmesi için 30 dakika beklendi.

2.2.2.2. Anti-CCP ve Anti-TG Belirlenmesi

Anti-CCP ve Anti-TG için alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -20 C° de saklandı.

Anti-TG düzeyleri Abbott firmasının 15730UN06G lot numaralı kiti ile Architect İ 2000 cihazında Mikropartikül Enzim Immun Assay (MEIA) yöntemi ile belirlendi.

Anti-CCP düzeyleri ise Abbott firmasının 47777HN00 lot numaralı kiti ile Axsym plus cihazında Mikropartikül Enzim Immun Assay (MEIA) yöntemi ile belirlendi.

2.2.2.3. CRP ve RF Düzeylerinin Belirlenmesi:

CRP ve RF değerleri alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda aynı gün belirlendi. Ölçümler Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarındaki Olympus AU 640 cihazında türbidimetrik yöntemle yapıldı.

2.2.3. Hesaplamalar

Sensitivite: Hastalık varken testin pozitif çıkma olasılığını gösteren bu değer pozitif hasta sayısının tüm hastalara oranı olarak hesaplandı.

Spesifite: Hastalık yokken testin negatif çıkma olasılığını gösteren bu değer ise negatif birey sayısının hasta olmayanlara oranı olarak hesaplandı.

2.2.4. İstatistik

Kontrol ve hasta grubunda belirlenen tüm değerler t testi kullanılarak birbiri ile karşılaştırılmış olup ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Parametreler

arasındaki korelasyonun incelenmesi ve regresyon değerlerinin belirlenmesi için Pearson Korelasyon testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel işlemler MINİTAB Bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır (Veriyon 11,2, MINİTAB Inc., State College, PA, ABD).

3. BULGULAR

Bu araştırma 01-30 Mayıs 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi FTRP'de muayene olan ve RA teşhisi konulan yaşları 28 ile 69 arasında değişen, 25'i kadın (% 86,2) ve 4'ü erkek (% 13,8) olmak üzere toplam 29 hasta ve 11 kadın (% 73,3) ve 4 erkekten (% 26,7) oluşan ve yaşları 26-63 arasında değişen 15 sağlıklı birey üzerinde yürütüldü.

Kontrol ve hasta grubunu oluşturan tüm bireylerden alınan kan örneklerinde ESH, CRP, RF, anti-CCP ve anti-TG düzeyleri belirlendi. Araştırmada kullanılan KG ve HG'a ait tüm kişilerin bireysel ESH, CRP, RF, anti-CCP ve anti-TG değerleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Elde edilen verilere bakıldığında kontrol grubundaki tüm bireylerde belirlenen parametrelerin biyokimyasal normal sınırlar içerisinde olduğu, hasta grubundaki değerlerin ortalamalarının ise KG'ye göre istatistiki önemde olmak üzere yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Belirlenen değerler açısından gruplar karşılaştırıldığında ESH (kontrol grubu: $8,80 \pm 1,23$; hasta grubunda: $28,48 \pm 3,14$; $p= 0,000$), CRP (kontrol grubu: $2,43 \pm 0,31$; hasta grubunda: $11,02 \pm 1,61$; $p= 0,000$), RF (kontrol grubu: $7,90 \pm 0,88$; hasta grubunda: $55,46 \pm 8,91$; $p= 0,000$), anti-CCP (kontrol grubu: $1,92 \pm 0,17$; hasta grubunda: $61,4 \pm 13,7$; $p= 0,003$) ve anti-TG (kontrol grubu: $1,68 \pm 0,20$; hasta grubunda: $3,58 \pm 0,64$; $p= 0,043$) değerlerinin HG'de, KG'ye göre istatistiki önemde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Kontrol gurubu bireysel anti-TG, anti-CCP, RF, CRP ve ESR değerleri.

Hasta no	Yaş	anti-TG (IU/ml)	anti-CCP (U/ml)	RF (IU/ml)	CRP (mg/L)	ESR (mm/saat)
1	38	1,46	3,4	4,3	3,8	12
2	27	0,75	0,9	4	3	11
3	35	1,87	2,7	2	4	9
4	63	0,87	2,2	5	1,45	7
5	36	1,56	1,4	7,1	0,16	2
6	54	1,85	1,7	9,3	2	12
7	38	3,4	2	11	2,8	3
8	75	2,35	2,7	6,5	1,11	14
9	43	1,16	1,9	12,1	3	8
10	26	1,04	1,3	4,3	0,5	2
11	53	3,31	2,5	9,8	1,7	17
12	26	1,52	1,9	11	3	13
13	38	1,19	1,5	10,8	3,9	11
14	27	1,87	1,4	8,4	3,3	2
15	43	1,06	1,4	13	2,8	9

Tablo 2. Hasta gurubu bireysel anti-TG, anti-CCP, RF, CRP ve ESR değerleri.

Hasta no	Yaş	anti-TG (IU/ml)	anti-CCP (U/ml)	RF (IU/ml)	CRP (mg/L)	ESR (mm/saat)
1	31	5,83	5,3	5	25	30
2	37	5,96	3	9,8	1,66	11
3	69	11,69	3,8	131	1,65	59
4	23	0,76	200	129	1,1	7
5	47	1,84	4,5	7,4	13,5	23
6	67	2,26	200	106	6,09	44
7	39	5,18	2,8	10,1	4	13
8	35	3,57	38,5	18,5	1,03	15
9	30	2,69	89,8	67,7	5,42	14
10	47	1,38	22,5	22,1	0,52	8
11	52	17,33	12,3	105	26	63
12	40	2,16	109,6	65	4,33	57
13	66	2,57	57,1	143	16,2	69
14	45	2,06	6,7	7,8	3,56	7
15	28	1,83	12	7	2,69	30
16	47	0,54	7,8	16,5	10,9	4
17	32	1,56	3,2	4,8	26	16
18	38	3,62	21,5	45,2	10,5	31
19	49	1,99	200	69	17	38
20	45	0,96	14,6	54	14,8	48
21	37	3,48	200	144	20,6	27
22	50	5,27	8,3	8,3	3,19	11
23	41	2,8	74	81	18	34
24	38	2,2	191	95	25	43
25	51	4,9	3,2	7	4,8	18
26	48	0,78	154	49	19	30
27	33	1,81	88	113	14	38
28	65	3,8	41	73	19	27
29	43	3,1	6,8	14	4	11

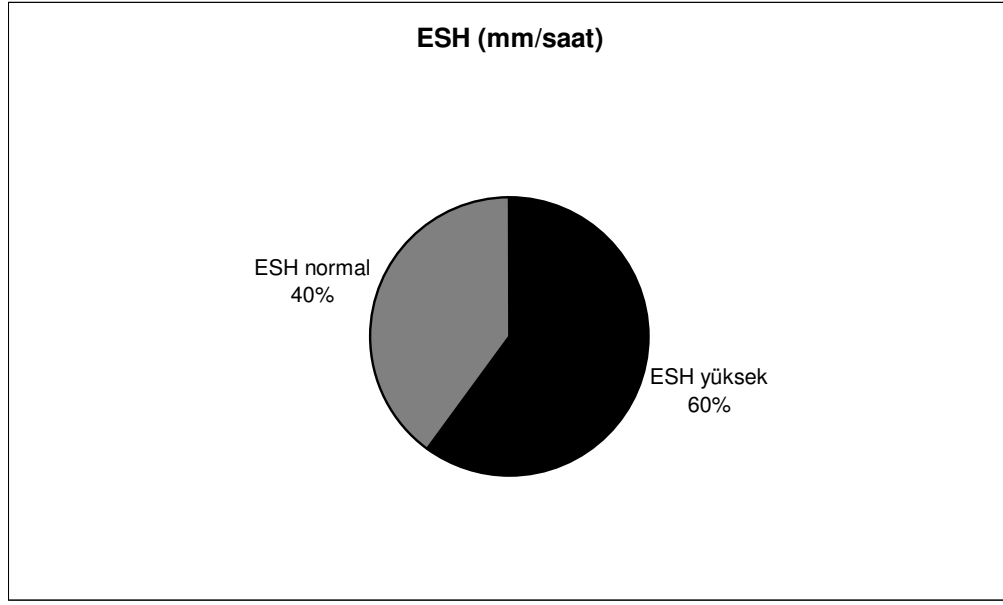
Tablo 3. Kontrol ve hasta grubunda ESH, CRP, RF, anti-CCP ve anti-TG ortalama değerleri.

Grup/ Parametre	Kontrol Grubu (n=15)	Hasta Grubu (n=29)	p değeri	ND
ESH (mm/saat)	8,8 ± 1,2 ^a	28,48 ± 3,4 ^b	0,000	0-20
CRP (mg/L)	2,4 ± 0,3 ^a	11,0 ± 1,6 ^b	0,000	0-5
RF (IU/ml)	7,9 ± 0,8 ^a	55,4 ± 8,9 ^b	0,000	0-15
Anti-CCP (U/ml)	1,9 ± 0,1 ^a	61,4 ± 13,7 ^b	0,003	0-2,9
Anti-TG (IU/ml)	1,6 ± 0,2 ^a	3,58 ± 0,6 ^b	0,04	0-4,11

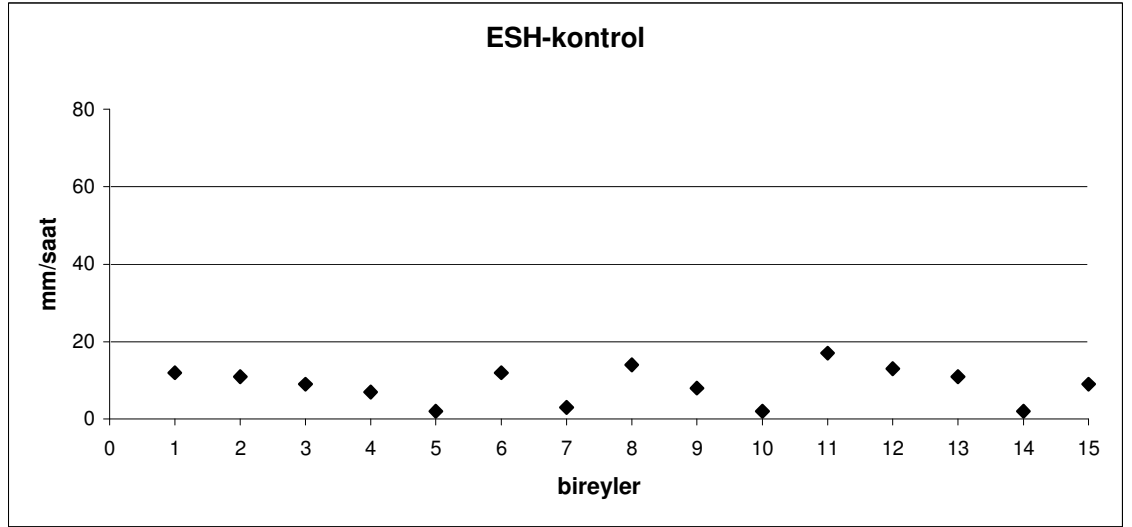
* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler birbirlerinden istatistiki olarak farklıdır.

Belirlenen biyokimyasal parametrelerin hasta grubundaki bireylerde yüksek olma ve RA teşhisinde kullanılabilirliğine bakıldığında ise;

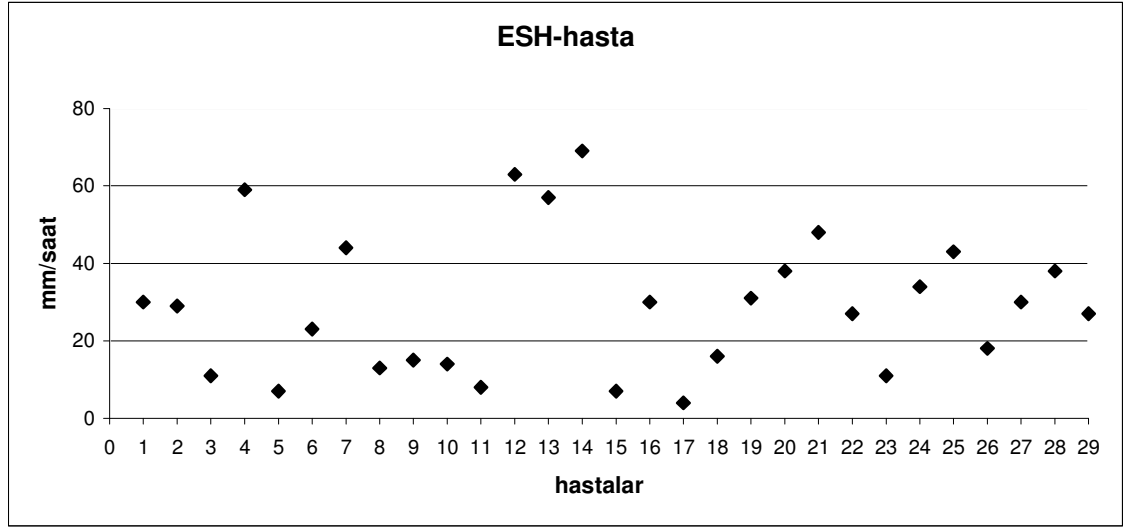
a) ESH dūzeylerinin hasta grubunun % 59,7'sinde yüksek olduğu anlaşılmaktadır (şekil 4). Kontrol ve hasta gruplarındaki ESH değerlerinin bireysel dağılımı şekil 5 ve 6'da gōsterilmiřtir.



Şekil 4. Hasta grubunda ESH değerinin yüksek ve normal olarak belirlendiği hastaların sayısının % olarak gösterilmesi.

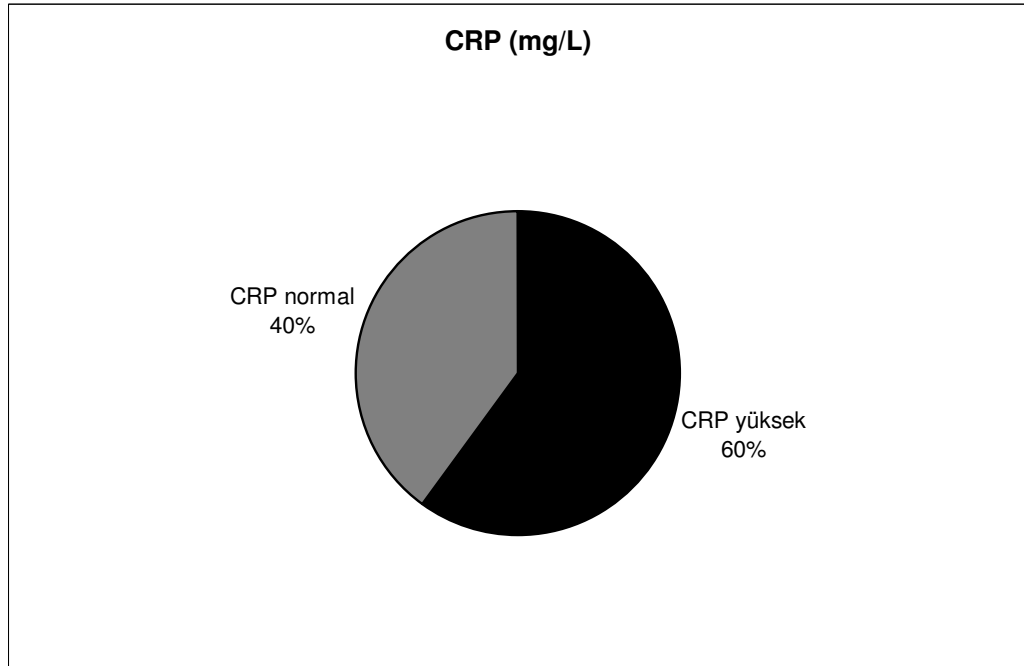


Şekil 5. Kontrol grubunda ESH düzeylerinin bireysel dağılımı

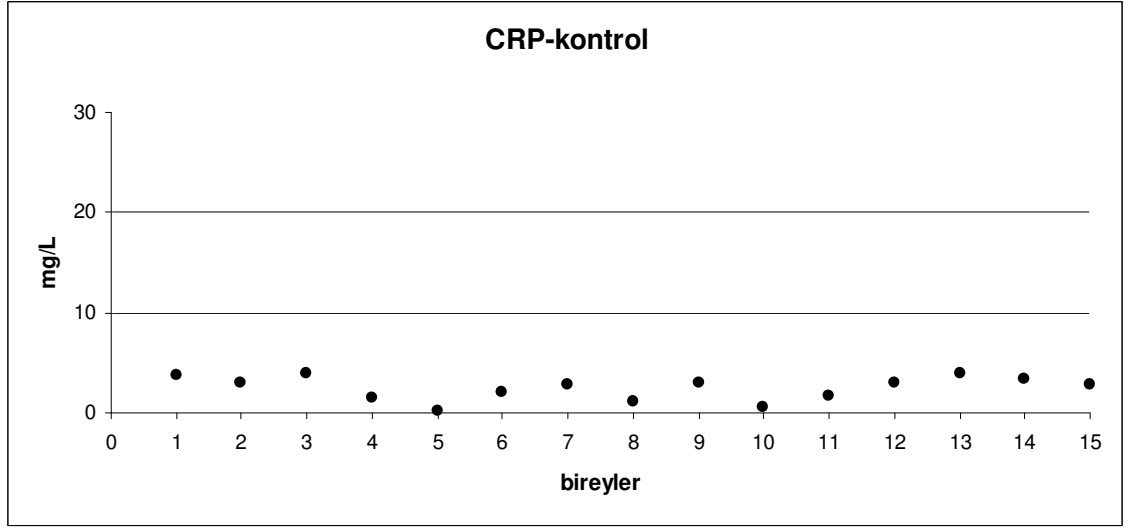


Şekil 6. Hasta grubunda ESH düzeylerinin bireysel dağılımı.

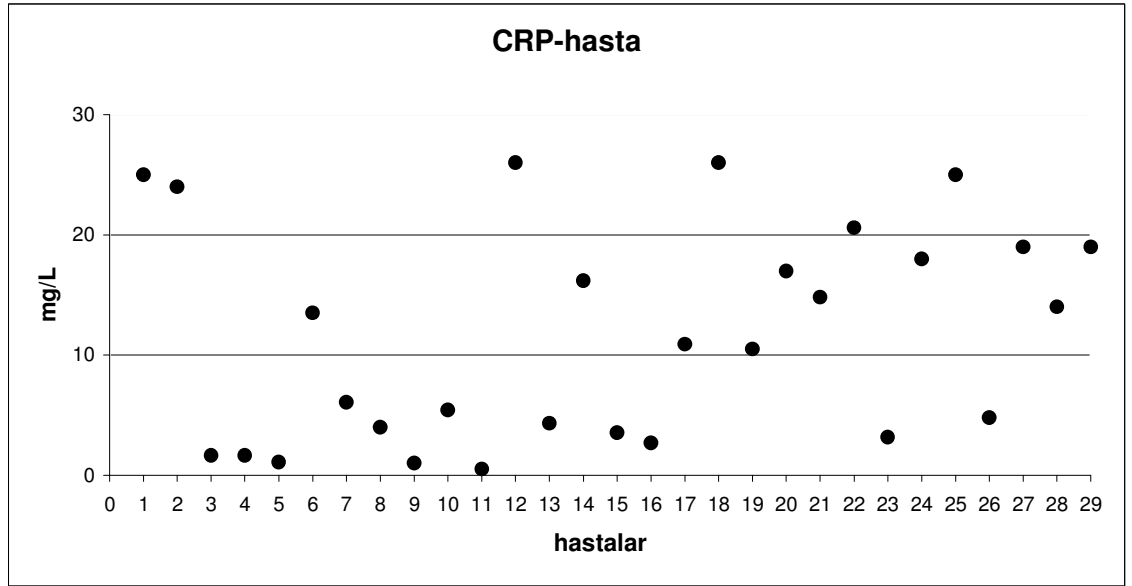
b) CRP düzeylerinin hasta grubunun % 59,7'sinde yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 7). Kontrol ve hasta gruplarındaki CRP değerlerinin bireysel dağılımı Şekil 8 ve 9'da gösterilmiştir.



Şekil 7. Hasta grubunda CRP değerinin yüksek ve normal olarak belirlendiği hastaların sayısının % olarak gösterilmesi

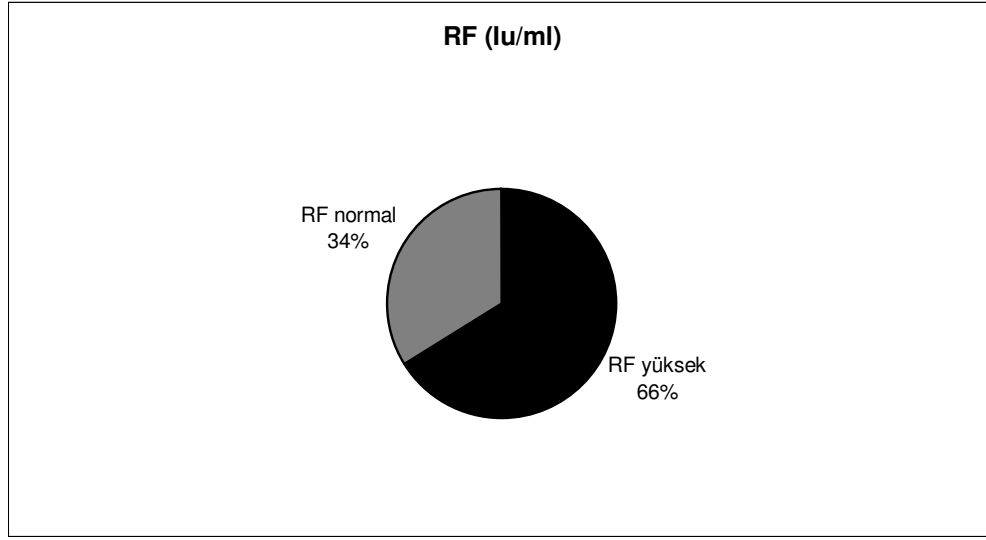


Şekil 8. Kontrol grubunda CRP düzeylerinin bireysel dağılımı.

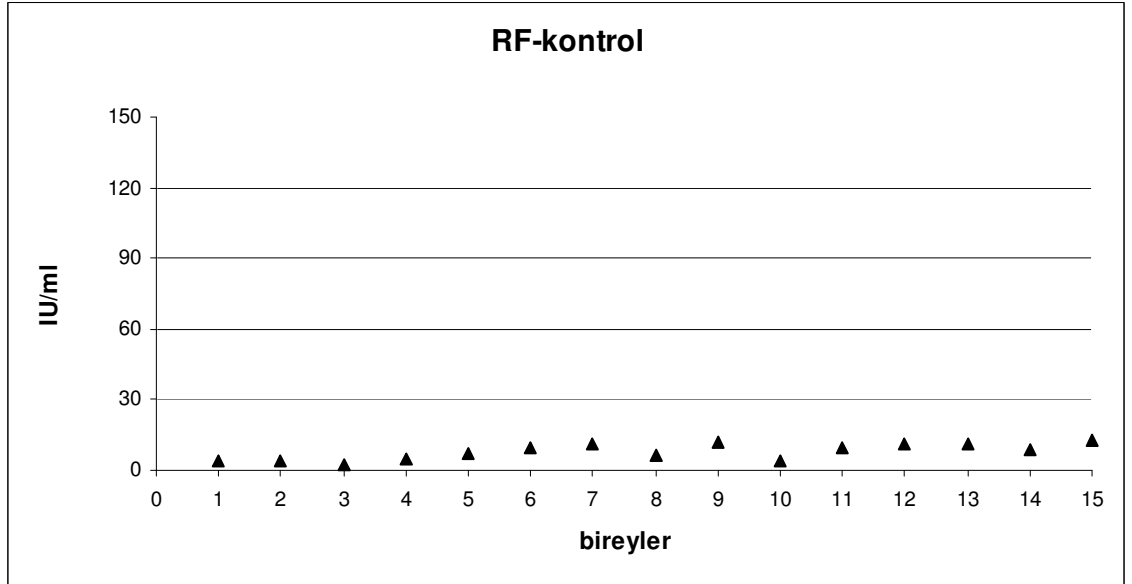


Şekil 9. Hasta grubunda CRP düzeylerinin bireysel dağılımı.

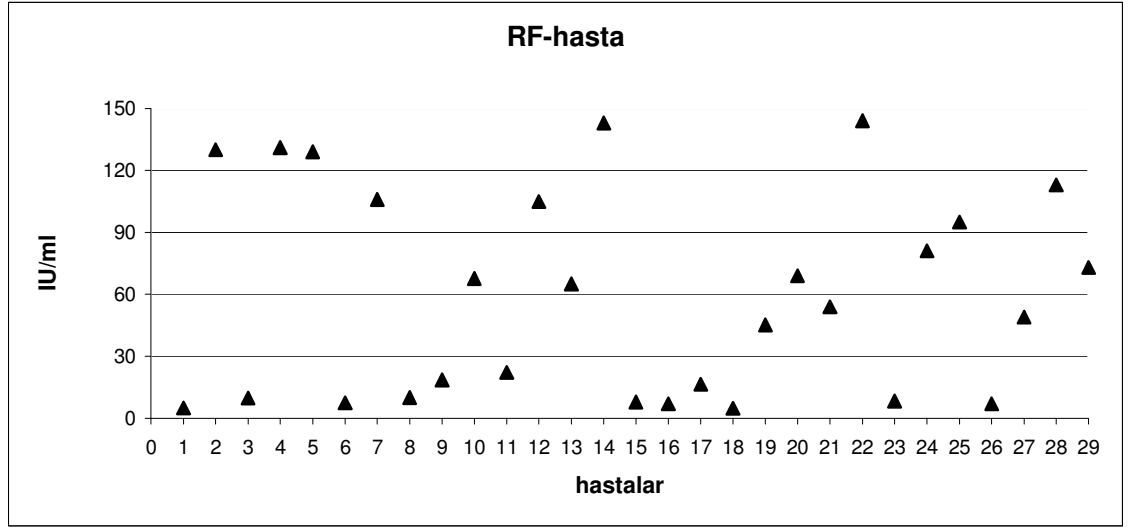
c) RF düzeylerinin hasta grubunun % 65,5'inde yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 10). Kontrol ve hasta gruplarındaki RF değerlerinin bireysel dağılımı Şekil 11 ve 12'de gösterilmiştir.



Şekil 10. Hasta grubunda RF değerinin yüksek ve normal olarak belirlendiği hastaların sayısının % olarak gösterilmesi.

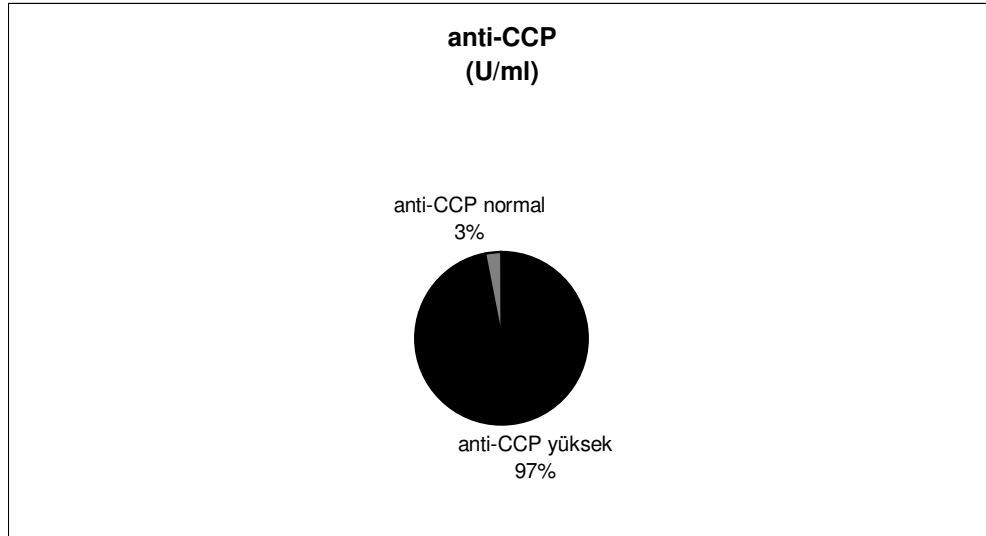


Şekil 11. Kontrol grubunda RF düzeylerinin bireysel dağılımı.

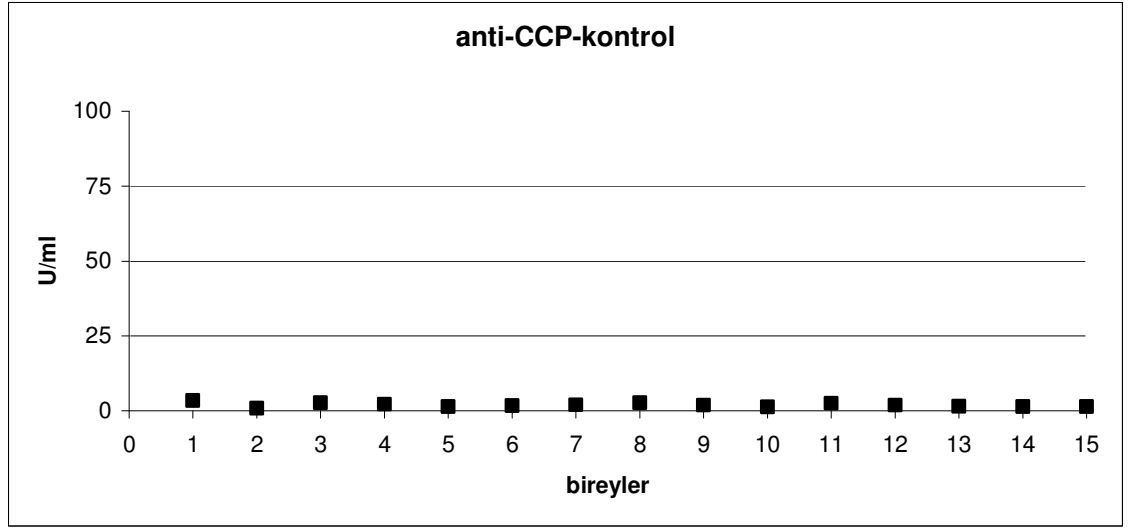


Şekil 12. Hasta grubunda RF düzeylerinin bireysel dağılımı.

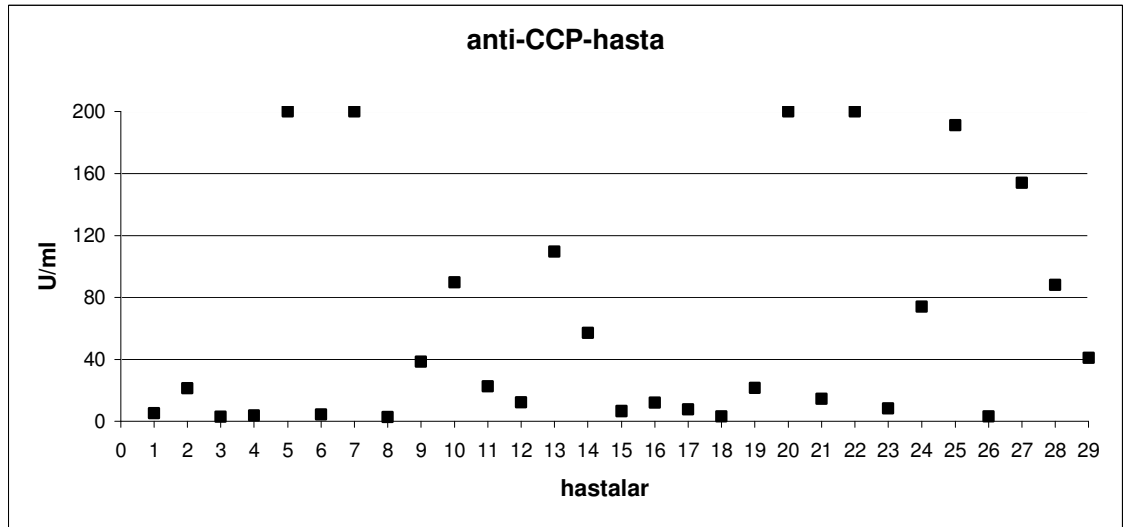
d) Anti-CCP düzeylerinin hasta grubunun % 96,6'sında yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 13). Kontrol ve hasta gruplarındaki anti-CCP değerlerinin bireysel dağılımı Şekil 14 ve 15'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Hasta grubunda anti-CCP değerinin yüksek ve normal olarak belirlendiği hastaların sayısının % olarak gösterilmesi.

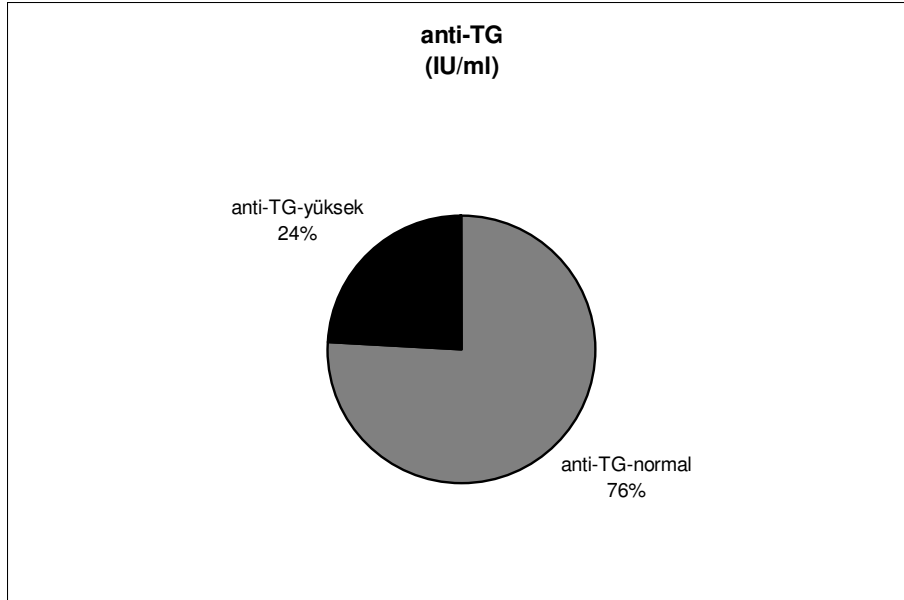


Şekil 14. Kontrol grubunda anti-CCP düzeylerinin bireysel dağılımı.

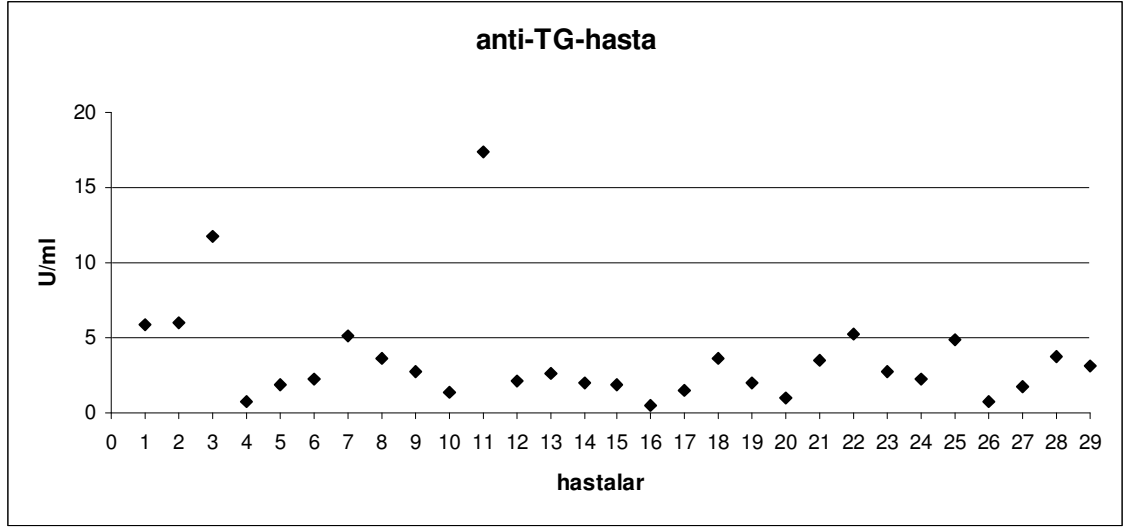


Şekil 15. Hasta grubunda anti-CCP düzeylerinin bireysel dağılımı.

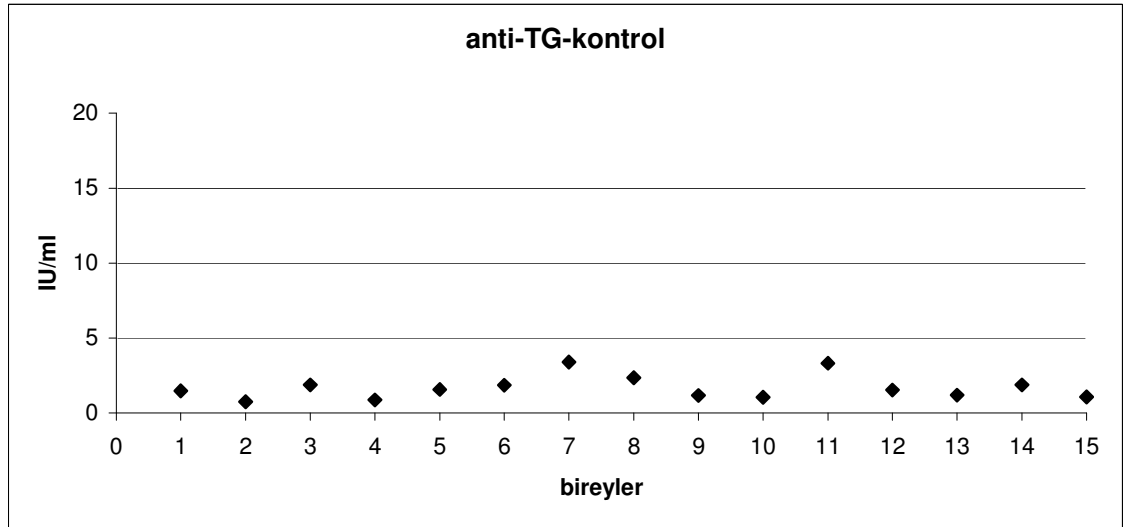
e) Anti-TG düzeylerinin hasta grubunun % 24,2'sinde yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 16). Hasta ve kontrol gruplarındaki anti-TG değerlerinin bireysel dağılımı Şekil 17 ve 18'te gösterilmiştir.



Şekil 16. Hasta grubunda anti-TG değerinin yüksek ve normal olarak belirlendiği hastaların sayısının % olarak gösterilmesi.



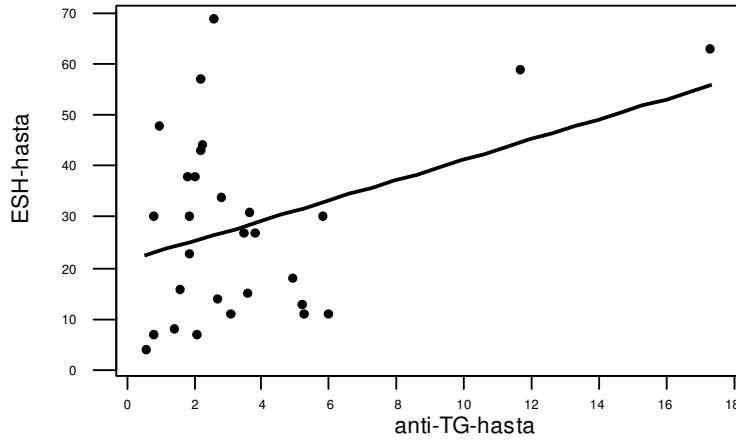
Şekil 17. Hasta grubunda anti-TG düzeylerinin bireysel dağılımı.



Şekil 18. Kontrol grubunda anti-TG düzeylerinin bireysel dağılımı.

HG’de belirlenen parametrelerin birbirleri arasındaki korelasyonlar araştırıldı ve anlamlı korelasyon belirlenen değerlerin Regresyon katsayıları (R^2) değerleri belirlendi. Yapılan bu testlere göre;

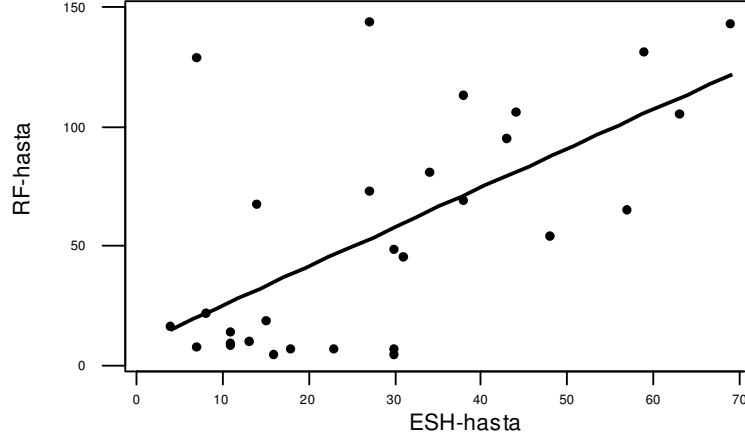
a) ESH ile Anti-TG arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ($p=0,04$) ve R^2 değerinin % 14,1 olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 19). Elde edilen grafikten de anlaşılacağı üzere ESH ile anti-TG arasında pozitif bir korelasyon vardır yani ESH değeri yüksek olan RA’lı hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde olmak üzere anti-TG değerleri de yüksektir ancak korelasyon anlamlı olmasına rağmen R^2 değerinin oldukça küçük olduğu göze çarpmaktadır.



Şekil 19. ESH ve anti-TG arasında belirlenen korelasyonun gösterilmesi ($R^2 = \% 14,1$).

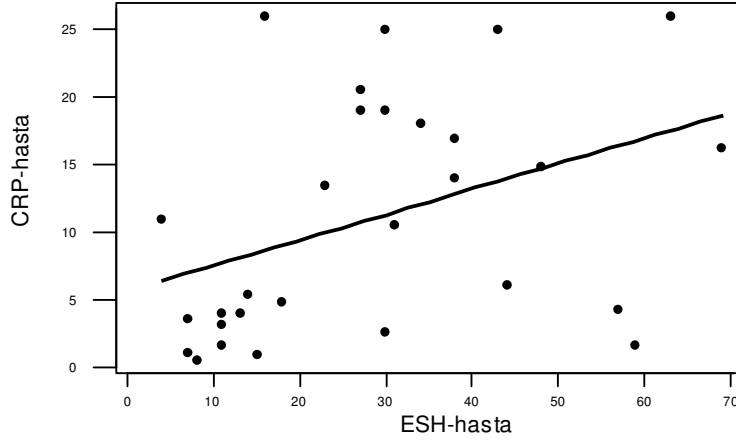
b) ESH ile RF arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ($p=0,000$) ve R^2 değerinin % 39,5 olduğu görülmektedir (Şekil 20). ESH ile RF arasındaki bu korelasyonun pozitif bir korelasyon olduğu ve ESH değeri yüksek olan RA’lı

hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde olmak üzere RF değerlerinin de yüksek olduğu anlaşılmaktadır.



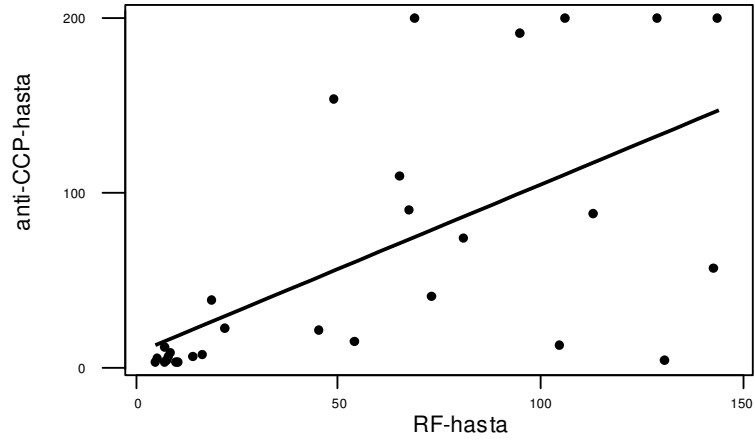
Şekil 20. ESH ile RF arasında belirlenen korelasyonun gösterilmesi ($R^2 = \% 39,5$).

c) ESH ile ayrıca CRP arasında da anlamlı bir korelasyon olduğu ($p=0,03$) ve R^2 değerinin $\% 15,8$ olduğu belirlenmiştir (Şekil 21). Bu korelasyonun da ESH'nin diğer iki parametre ile olan korelasyonunda olduğu gibi pozitif bir ilişki olduğu ve ESH değeri yüksek olan RA'li hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde olmak üzere CRP değerlerinin de yüksek olduğu görülmekte ancak R^2 değerinin yine oldukça düşük olduğu göze çarpmaktadır.



Şekil 21. ESH ile CRP arasında belirlenen korelasyonun gösterilmesi.

d) Anti-CCP ile RF arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan değerlendirmede anlamlı bir korelasyon ($p=0,000$) olduğu belirlenmiş olup R^2 değeri % 39,3 olarak belirlenmiştir (Şekil 22). Diğer korelasyonlarda olduğu gibi bu korelasyon da pozitif bir korelasyon olarak belirlenmiş olup, anti-CCP değeri yüksek RA'lı hastalarda aynı zamanda RF'nin de yüksek olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 22. Anti-CCP ile RF arasında belirlenen korelasyonun gösterilmesi.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu araştırmada RA'lı hastalarda klinik ve radyolojik bulguları destekleyecek biyokimyasal parametrelerin hastalık teşhisinde kullanılabilirliği araştırılmış olup anti-CCP düzeylerinin ESH, RF, CRP'ye göre RA'lı hastalarda daha yüksek bir spesifikite değerine sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca yine aynı hastalarda anti-TG düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve bunun da RA'lı hastalarda tiroitle ilgili otoimmün hastalıkların gelişmesinin bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.

RA, bütün dünyada genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir (71, 90). Genellikle ilk olarak sinoviyal eklemleri tutan ve ilerleyen zamanlarda eklem çevresinde ve kemiklerde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. RA, sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organlarını da etkileyebilir (113). Bu nedenle hastalık aktivitesinin erken dönemde belirlenmesi çok önemlidir. Öte yandan tedaviye ne kadar erken başlanırsa eklem harabiyetinin de o kadar geç geliştiği bildirilmektedir. Tipik semptomları olan hastalarda sıklıkla hastalığın ilk yılında tanı kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk döneminde klinik semptomlar belirgin değildir. Birçok hastada semptomlar atipik ilerleme gösterebilir ve RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik ve biyokimyasal testlere ihtiyaç vardır (91, 113).

RA şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan testlerden bir tanesi RF düzeylerinin belirlenmesidir. RA'lı hastaların % 79'unda RF pozitiftir. RF, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir. RA dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de yüksek serum RF

düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle tanısal değeri düşüktür (91). Bu araştırmada elde edilen sonuçlara baktığımızda RA hastalarının % 69'unda RF sonuçlarının pozitif çıktığı görülmektedir. Yukarıdaki araştırmaya göre RF pozitif % değerinin daha düşük çıkması hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

ESH ve CRP düzeylerindeki artışlar enfeksiyon, ateşli romatizma, eklem romatizması, miyokard infaktüsü, malign tümör, abdominal abse, peritonit, yanık, v.s. gibi çok çeşitli hastalıklarda nonspesifik olarak yükselen iki parametredir. Bu nedenle ESH ve CRP düzeyi, hastalığın tanımlanmamış olması halinde tanı değeri taşımaz. Ancak teşhisten sonra hastalığın aktivasyonunu takip amaçlı kullanılabilir (8, 125, 128).

Yukarıdaki bilgiler ışığında RA hastalığının teşhisinde başvuru ESH, RF ve CRP gibi biyokimyasal parametrelerin yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle günümüzde hastalık teşhisini kolaylaştıracak yeni biyokimyasal parametrelerin ortaya konulması için yoğun bir şekilde araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda bilim adamlarının son yıllarda sinoviyal dokuda üretilen sitruline edilmiş proteinlere (yani antijenler) karşı oluşan Anti-CCP'nin kronik inatçı sinovite neden olabilecek inflamatuvar işlemi başlatabildiği görülmüş ve anti-CCP'nin üzerine yoğunlaşmaya başlanmıştır. Son bir birkaç yıl içinde anti-CCP ile ilgili araştırma sonuçları elde edilmiş olup, bu parametrenin rutin test olarak kullanılıp kullanılmayacağı tartışmaya açılmıştır. Bu nedenle araştırmada RA'lı hastaların teşhisinde kullanılan mevcut parametreler ESH, RF ve CRP'yi anti-CCP düzeyleri ile kıyaslayarak anti-CCP'nin üstün olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Elde edilen bulgulara bakıldığında RA'lı hastalarda anti-CCP'nin spesifitesinin yüksek olduğu bununla beraber araştırmacıların bazen birbirlerine göre oldukça uzak değerler belirlediği anlaşılmaktadır.

Schellekens ve ark.(1998), RA'lı hastalar ile başka romatizmal hastalığı olan hastalarda (ankilozan spondilit, sistemik sclerosis, psöriasis vb.) ve sağlıklı bireylerde anti-CCP'yi ölçtükleri araştırmalarında anti-CCP antikorlarının RA için çok spesifik (% 96) olduğu sonucuna ulaşmışlardır (90). Başka bir araştırmada ise Anti-CCP antikorlarının sensitivitesi % 47, spesifitesi ise % 97,4 olarak hesaplanmıştır. Anti-CCP antikorları APF, AKA, RF ve HLA-DR4 gen kompleksi ile korele bir sonuç verdiği fakat onlardan daha sensitif ve spesifik olduğu belirlenmiştir (131). Bas ve ark.,(2002) RA'lı hastalar için Anti-CCP'nin spesifitesini % 96, AKA'nın % 94 ve RF'nin ise % 74 olarak belirlemişlerdir (6). Lee ve Schur'nun (2003) yaptığı bir çalışmada ise anti-CCP için sensitivite % 66, RF için % 72, Anti-CCP için spesifite % 99 ve RF için ise % 80 olarak belirlenmiştir (55).

Yine 88 klinik olarak şüpheli RA hastasının % 54'ünde RF, % 55'inde CRP, % 53'ünde ANAs ve % 28'inde Anti-CCP yüksek bulunmuştur. Anti-CCP'si yüksek hastaların % 100'de RF, % 84'de CRP ve % 52'sinde ise de ANAs değerlerinin de yüksek olduğu anlaşılmıştır. RA'nın ana parametresi kabul edilen RF pozitif vakalarla kıyaslandığında Anti-CCP'nin sensitivitesinin % 52,1, spesifitesinin ise % 100 olduğu anlaşılmış ve hastalık teşhisinde Anti-CCP ile birlikte RF kullanmanın daha avantajlı olduğu ileri sürülmüştür (6). Toplam 29 RA'lı hasta üzerinde yürütülen başka bir araştırmada ise Anti-CCP = % 96,5, RF = % 65,5, ESH = % 58,6, CRP = % 55 ve Anti-TG = % 24 vakada pozitif bulunmuştur. Anti-CCP'nin sensitivitesini % 96,5, spesifitesini ise % 93,3 olarak hesaplanmıştır. Anti-CCP'si yüksek vakaların % 67,8'nde RF de pozitif çıkmıştır. Anti-CCP ve RF birlikte kullanıldığında ise sensitivite % 96,5 çıkarken spesifite ise % 100 olarak hesaplanmıştır. Orbach ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada Anti-CCP'nin % 51-68

arasında sensitiviteye, % 96-98 civarında spesifiteye sahip olduğunu, bu oranın RF'den daha yüksek olduğunu, fakat Anti-CCP'nin RF ile birlikte kullanıldığında RA'nın daha erken teşhis edilmesine yardımcı olarak hastalığın meydana getirdiği hasarı azalttığı sonucuna varmışlar (76).

Bütün bu sonuçlara bakıldığında RA'lı hastalarda Anti-CCP spesifite değerlerinin araştırmaya göre değişiyor olmasına rağmen genel olarak yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu araştırmada elde edilen Anti-CCP'nin sensitivite değeri ise % 96,5, spesifite değeri de %93,3'dür. Bu değer yukarıdaki literatür bilgilerinin bir çoğu ile benzerlik arz etmektedir. Diğer taraftan yine literatür verilerinin büyük çoğunluğuna uyumlu şekilde Anti-CCP ve RF birlikte kullanıldığında ise sensitivite % 96,5 çıkarken spesifite ise % 100 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca Anti-CCP sensitivite değerinin RF'nin sensitivite değeri olan % 65,5'e göre oldukça yüksek olduğu da göze çarpmaktadır.

RA'lı hastalarda otoimmün tiroid hastalığının sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu da sistemik veya organa özgü olduğuna bakmaksızın, otoimmün hastalıklarda immün yanıtın tümünden etkilendiğini akla getirmektedir. Bu nedenle RA'lı hastalarda başta otoimmün tiroid hastalığı olmak üzere diğer organa özgü OİH'ların gelişimi açısından da dikkatli olunması gerektiği söylenmektedir (20, 52). Organa özgü OİH arasında ise en sık OTH'ları ve bunların arasında da en sık Hashimoto tiroiditi görülür. Yapılan bazı çalışmalara göre RA, SLE, SS gibi sistemik otoimmün hastalıkların seyri esnasında, hastalarda OTH'ların beklenildiğinden daha sık görüldüğü saptanmıştır ve bu oranın bu hastalarda % 15-20 civarında olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu büyük olasılıkla hastalığa eğilim yaratan genetik ve çevresel faktörlerin ortak olması nedeniyle olabilir (21, 69).

Herhangi bir tiroid hastalığı veya tiroid testlerini etkileyecek bir sorunu olmayan RA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu insanların serum sT3, sT4 ve TSH gibi tiroid gibi değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamışken, anti-Tg gibi tiroid ile ilişkili otoantikor seviyeleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (105). Yine RA'lı hastalar üzerinde yürütülen bir başka araştırmada ise hastaların % 69'unda da RF, % 31'de Anti-TG ve % 14'de ise AMA (Anti-Microsomal antikor) pozitif bulunmuştur. Araştırmacılar RA'lı hastalarda herhangi bir klinik bulgu olmasa da RA'lı hastaların otoimmün tiroid hastalıkları yönünden de dikkatle izlenmesi gerektiğini önermişlerdir (100). Başka bir araştırmada ise sistemik sklerozlu hastaların % 52'sinde, RA'lı hastaların % 32'sinde Anti-TG ve Anti-TPO düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmişken Antifosfolipid sendromlu hastaların hiçbirinde bu parametreler için yüksek bir değer belirlenememiştir. Diğer taraftan hasta grubunun % 8'inde subklinik hipotiroidizm ile % 6'sında subklinik hipertiroidizm olduğu anlaşılmıştır (46). Bu araştırmalardan farklı olarak ise tiroid antikorlarının RA'lı hasta grubunda sadece hastaların % 9'unda yüksek olduğu saptanmıştır (83).

Sonuç olarak bu araştırmada elde edilen veriler anti- CCP'nin RA için iyi bir serolojik belirteç olduğunu göstermekte ve Anti-CCP'nin RA'da birinci basamak diagnostik bir test olarak kullanılmaya uygun olduğu yargısını güçlendirmektedir. Anti-CCP'nin hastalığın klinik tablosu oturmadan önce de sıklıkla tespit edilebilir olması diğer bir avantaj olarak göze çarpmaktadır. Yüksek spesifitesi nedeniyle anti-CCP RA'yı diğer eroziv ve RF pozitif olabilen artrit formlarından ayırt etmede kullanılabilir ve Anti-CCP seronegatif RA'lı hastalarda da RA teşhisini koymada faydalı olabilir.

Her ne kadar Anti-CCP ile Anti-TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı belirlenememişse de RA'lı hastaların % 24'ünde Anti-TG değerlerinin yüksek olması ve hasta grubundaki ortalama değerin sağlıklı bireylere göre istatistiki önemde yüksek olması dikkati çeken bir diğer bulgu olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle RA'lı hastalarda Anti-TG düzeylerinin belirlenmesinin ileride oluşabilecek OTH'ların erken teşhisine katkısı olacağıın göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir.

5. ÖZET

Romatoid Artritli Hastalarda Anti-Siklik Sitrulline Peptit (Anti- CCP)

Düzeyleri ve Anti-Tiroglobulin (Anti-TG) ile ilişkisi

Bu araştırma ile Romatoid Artritli (RA)'li hastalarda anti-siklik sitrulline peptit (anti-CCP) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) düzeylerinin belirlenerek hastalığın teşhisinde kullanılabilirliğinin yanı sıra her iki parametre arasında bir ilişkinin olup olmadığının da belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırma, Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde muayene olan ve RA teşhisi konulan 29 hasta (25 kadın, 4 erkek; hasta grubu; HG) ve sağlıklı 15 birey (11 kadın, 4 erkek; kontrol grubu; KG) üzerinde yürütüldü.

Belirlenen değerler açısından gruplar karşılaştırıldığında Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH, KG: $8,80 \pm 1,23$; HG: $28,48 \pm 3,14$ mm/saat; $p= 0,000$), C-Reaktif Protein (CRP, KG: $2,43 \pm 0,31$ mg/L; HG: $11,02 \pm 1,61$ mg/L; $p= 0,000$), Romatoid Faktör (RF, KG: $7,90 \pm 0,88$ IU/ml; HG: $55,46 \pm 8,91$ IU/ml; $p= 0,000$), anti-CCP (KG: $1,92 \pm 0,17$ U/ml; HG: $61,4 \pm 13,7$ U/ml; $p= 0,003$) ve anti-TG (KG: $1,68 \pm 0,20$ IU/ml; HG: $3,58 \pm 0,64$ IU/ml; $p= 0,043$) değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiki önemde yüksek olduğu belirlenmiştir. Anti- CCP'nin RA için belirlenen sensitivite (% 96,5) ve spesifite (%93,3) değerlerinin diğer parametrelere göre daha yüksek olduğu anlaşıldı. Ayrıca RA'lı hastaların % 24'ünde Anti-TG değerlerinin yüksek olduğu belirlendi.

Elde edilen bulgular anti-CCP'nin RA için iyi bir serolojik belirteç olduğu ve RA'in teşhisinde birinci basamak diagnostik bir test olarak kullanılabilceği yargısını güçlendirmektedir. Ayrıca RA'lı hastalarda Anti-TG düzeylerinin yüksek çıkması

nedeniyle bu hastaların otoimmün troit hastalıkları yönünden daha dikkatli incelenmesi gerektiği önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoit Artrit, anti-CCP, anti-TG.

6. SUMMARY

Anti-CCP(Anti-Cyclic Citrullinated Peptide) levels in Rheumatoid Arthritis and Anti TG correlation

This study determined the levels of anti-cyclic sitrullinated peptide (anti-CCP) and anti-troglobulin (anti-TG) in patients with RA, their possible usage in the diagnosis of RA, and if there is a correlation between two data.

The study was conducted on 29 RA patients (25 women, 4 man; RA group; RAG) examined in the Kars State Hospital, and 15 clinically healthy person (11 women, 4 man; control group; CG).

The levels of ESH (CG: $8,80 \pm 1,23$; RAG: $28,48 \pm 3,14$ mm/hour; $p= 0,000$), CRP (CG: $2,43 \pm 0,31$ mg/L; RAG: $11,02 \pm 1,61$ mg/L; $p= 0,000$), RF (CG: $7,90 \pm 0,88$ IU/ml; RAG: $55,46 \pm 8,91$ IU/ml; $p= 0,000$), anti-CCP (CG: $1,92 \pm 0,17$ U/ml; RAG: $61,4 \pm 13,7$ U/ml; $p= 0,003$), and anti-TG (CG: $1,68 \pm 0,20$ IU/ml; RAG: $3,58 \pm 0,64$ IU/ml; $p= 0,04$), were significantly higher in the RA group as compared to the those of the control group. The sensitivity and specifity levels of the anti- CCP for RA were 96,5% and 93,3%, respectively. Hence, anti-TG levels were higher in the 24% of the patients with RA.

The results obtained hereby suggest that anti-CCP may be a valuable serologic indicator for RA, and may be used as a first step diagnostic test in the RA. Moreover, finding the high levels of anti-TG in RA patients suggests the fact that they, indeed, should be examined for outoimmün thyroid diseases.

Key words: Rheumatoid arthritis, anti-CCP, anti-TG.

7. KAYNAKLAR

1. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 379-387.
2. Araki C, Hayashi N, Moriyama M, Morinobu S, Mukai M, Koshiha M, Kawano S, Kumagai S. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori-* 2004; Dec; 52 (12): 966-72.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
4. Baeten D, Peene I, Union A, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium relevance to antflaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2255-62.
5. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med* 1996; 24(3): 525-538.
6. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P and Guerne PA, Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41: 809-814.
7. Baykal Y, Akyol T. Romatoid Artritte Yeni Tedavi Yaklaşımları <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/137.pdf>.
8. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate: From folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78: 1001-1009.

9. Biruni Laboratuvarı Romatoid Artrit Tanısında Otoantikorlar, 2007; <http://www.biruni.com.tr> e posta: info@biruni.com.tr.
10. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47: 1089–1093.
11. Budh M, Emery P. The Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10.
12. Carson DA. Rheumatoid factor In: Kelly W, Harris ED Jr, Ruddy SI, Sledge CB. Editors. *Textbook of rheumatology* Vol. 1.4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders: 1993, Chap.&, p 155 163.
13. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987;13: 545 568.
14. De Koster HS, Amons R, Benckhuijsen WE, Feijlbrief M, Schellekens GA and Drijfhout JW. The use of dedicated peptide libraries permits the discovery of high affinity binding peptides. *J Immunol Methods* 1995; 187: 179-188.
15. Dorner RW, Alexander RL Jr. Moore Rheumatoid factors. *Clin Chem Acta* 1987; 167: 1-21.
16. Duncan AG, Hasting DE. Clinical features of early progressive and late disease in Rheumatology edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe pp:5 3 1 14, 1998.
17. Edward D, Harris J. Clinical features of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B.Saunders 2001: 970-987.

18. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol*-2004; 11(2): 81-90.
19. Emery P, Symmons DPM. What is early Rheumatoid arthritis? : definition and diagnosis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997; 11:13-26.
20. 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.
21. Ertenli İ (ed). *Prospect Tıp Dergisi*. Güneş Kitabevi Ltd Şti 2003; 5: 3.
22. Finsterer J, Stollberger C, Grossegger C, Kroiss A. Hypothyroid myopathy with unusual high serum creatine kinase values. *Horm Res*. 1999; 52: 205-208.
23. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gamma-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 864-871.
24. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001; 921-1000.
25. Gan SQ, McBride OW, Idler WW, Nedialka M, Steinert PM. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29: 9423-9440.
26. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, Simon M, Senshu T, Mason-Bessiere C, Jolivet-Reynaud C, Jolivet M, Serre G. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antiflaggrin

- autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162: 585-594.
27. 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.
28. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Haxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Menard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher Jr HR, El-Gabalawy HS. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2: 236-243.
29. Guyton&Hall, *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti., Ankara, 2000; Ankara.
30. Gültekin D, Romatoid Artritli Hastalarda ACCP (AntiCyclic Citrullina Tedpeptide)Düzeyleri2005;http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/biyokimya/dr_derya_gultekin.pdf.
31. Hajeer AH, Dababneh A, Makki RF, Thomson W, Poulton K, Gay MA, Garcia Porrua C, Matthey DL, Ollier WE. Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* 2000; 55: 319-325.
32. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local Immuno responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 698-701.

33. Hammer J, Gallazi F, Bono E, et al. Peptide binding specificity of HLADR4 molecules: correlation with rheumatoid arthritis association. *J Exp Med* 1995; 181: 1847-55.
34. Hamuryudan V. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Romatolojik Hastalıklar. Sempozyum Dizisi No: 34 • Nisan 2003; s. 19-29. Romatoid Artrit , www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/34/3403.pdf.
35. Haris ED Jr. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelly W. Haris ED Jr. Ruddy SI, Sledge CB editors. *Textbook of rheumatology*, Vol. 1, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993, Chap. 51, p 833-868.
36. Harold C Sox, Matthew H. Liang, M. P. H. Palo Alto and Stanford, California; and Boston, Massachusetts: The erythrocyte sedimentation rate Guidelines for rational use. *Annals of internal medicine* 1986; 104: 515-23.
37. Hiemstra HS, Benckhuijsen WE, Amons R, Rapp W and Drijfhout JW, A new hybrid resin for stepwise screening of peptide libraries combined with single bead Wdman sequencing. *J Pept Sci* 1998; 4: 282-288.
38. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLADRB1* 0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171: 538-41.
39. Hill JA, Wehrli B, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Citrullinated fibrinogen induces arthritis in HLA-DRB1*0401 transgenic mice. *Arthritis rheum* 2003; 48 Suppl: S348.
40. Hoet RM and Van Venrooij WJ. The antiperinuclear factor (APF) and antikeratin antibodies (AKA) in rheumatoid arthritis. In: Smolen J, Kalden JR

and Maini RN, Editors, Rheumatoid arthritis, Springer-Verlag, Berlin (1992), pp 299-318.

41. Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M, Ruiters DJ and van Venrooij WJ. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and proflaggrin. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 611-618.
42. Hoet RM, Voorsmit RA and Venrooij. The perinuclear factor, a rheumatoid arthritis-specific autoantigen, is not present in keratohyalin granules of cultured buccal mucosa cells. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 59-65.
43. Hoet, RM., Van Venrooij, WJ. The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. In *Rheumatoid Arthritis* Edited by Smolen J, Kalden J & Maini RN Berlin: Springer Verlag; 1992. pp 299– 318.
44. Horak HA, Pourmand R. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 2000; 18: 203-13.
45. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 46-53.
46. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid antibodies in autoimmune diseases. *Medicine (B.Aires)*. 2004; 64(3): 227-30.
47. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). *Romatoid artrit 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003.*
48. Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson A, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1996; 43: 739.

49. Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 1998; 18 (3): 119-122.
50. Jonsson T, Thorsteinsson H, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 578-581.
51. Kirnap Mehmet. Romatoid Artrit (RA); [http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/DahiliTip/Ftr/Mehmet-Kirnap/Romatoid Arthritis pdf](http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/DahiliTip/Ftr/Mehmet-Kirnap/Romatoid%20Arthritis.pdf).
52. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit, Tüzün F, Eryavuz M. Akarırmak Ü (eds). *Hareket Sistemi Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi*. İstanbul, 1997; 85-98.
53. Kroot EJJA, de jong BAW, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FHJ, van't Hof M, van de Putte LBA, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PLCM. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-1835.
54. Lascari Andre D. The erythrocyte sedimentation rate. *Pediatric Clinics of North America* 1972; 19: 1113-21.
55. Lee DM and Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 870-874.
56. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis laboratory findings. In Braunwald E et al. *Harrisons 15th Principles of Internal Medicine*, New York, Mc Graw Hill 2001: 1928-1937.
57. Lisse JR. Does rheumatoid factor always mean arthritis? *Postgrad Med* 1993; 94: 133-134 139.

58. Long SS. Laboratory manifestations of infectious disease. In: Sarah SS, Pickering L, Prober C (eds). Principles and practice pediatric infectious diseases. 1th ed. 1997: 1553-70.
59. Mack JW, Steven AC and Steinert PM. The mechanism of interaction of filaggrin with intermediate filaments. The ionic zipper hypothesis. *J Mol Biol* 1993; 232: 50-66.
60. Mageed RA, The RF antigen. In: W.J. van R.N. Maini, Editors, Manuel of biological markers of disease, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands (1996), pp: 1-27.
61. Manabe M, Sanchez M, Sun TT and Dale BA. Interaction of filaggrin with keratin filaments during advanced stages of normal human epidermal differentiation and in ichthyosis vulgaris. *Differentiation* 1991; 48: 43-50.
62. Masson-Bessière C, Sebbag M, Durieux JJ, Nogueira L, Vincent C, Girbal-Neuhauser E, Durroux R, Cantagrel A, Serre G. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 544-552.
63. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, Serre G. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α and β -chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166: 4177-4184.
64. Matsui T. Antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2006 Apr; 29(2): 49-56.
65. Mc Rorie ER, Wright RA, Errington ML, et al. Rheumatoid constrictive pericarditis. *Br J Rheumatology* 1997; 36: 100-103.

66. Mellbye OJ, Forre O, Mollnes TE, et al. Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 909-912.
67. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey KJ, Cooper M. Cryogloblunemia; a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40: 837-856.
68. Menard HA, Lapointe E, Rochdi MD, Zhou ZJ. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res* 2000; 2: 429-32.
69. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds) . *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000; 192-229.
70. Modi G. Cores in hypothyroid myopathy: a clinical, histological and immunofluorescence study. *J Neurol Sci* 2000; 175: 28-32.
71. Nakamura R.M. Progress in the Use of Biochemical and Biological Markers for Evaluation of Rheumatoid Arthritis. *J.Clin. Lab. Anal.* 2002; 14: 305-313.
72. Nienhuis RLF, Mandena EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 302–305.
73. Noguera L, Sebbag M, Vincent C, Arnaud M, Fournie B, Cantagrel A et al. Performance of two ELISAs for antifilaggrin autoantibodies, using either affinity purified or deiminated recombinant human filaggrin, in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 882-887.
74. Nohynek H, Valkeila E, Malenonen, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, White blood cell count and serum C reactive protein in assesing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children: *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484-90.
75. Oğuz H. Romatizmal Ağrılar Atlas Tıp Kitabevi. Konya, 1992; 368-421.

76. Orbach H, Shoenfeld Y. Anticyclic citrullinated peptide antibodies as a diagnostic test for rheumatoid arthritis. *Israel Medical association J.* 2003 Mar; 142(3): 182- 5; 239.
77. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi* Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş İstanbul, 2002; 422-431, 436-449.
78. Özgüven T, Üstündal M. *Hekimlikte Biyokimya*. Barış Kitabevi Ltd. Şti, İstanbul, 1997; 143, 144, 146, 434.
79. Palosuo T, Lukka M, Alenius A, Kalkkinen N, Aho K, Kurki P et al. Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of antifilaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 294-302.
80. Palosuo T, Tilvis R, Strandberg T and Aho K. Filaggrin related antibodies among the aged. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 261-263.
81. Panchagnula R, Rajiv SR, Prakash J, Chandrashekara S, Suresh KP. Role of Anti-cyclic citrullinated peptide in the diagnosis of early rheumatoid factor-negative suspected rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2007 March; 19(2): 204-231.
82. Pearton DJ, Dale BA and Presland RB. Functional analysis of the profilaggrin N-terminal peptide: identification of domains that regulate nuclear and cytoplasmic distribution. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 661-669.
83. Pongratz R, Buchinger W, Semlitsch G, Meister E, Nadler K, Rainer F. Increased occurrence of autoimmune thyroiditis in patients with chronic rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca* 2000; 27: 58-60.

84. Pourmand R. Metabolic myopathies. Aidiagnostic evaluation. *Neurol Clin* 2000; 18: 1-13.
85. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJE, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BAW, van Venrooij WJ, Breedveld FC, Verweij CL. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 41–47.
86. Report on the 5th Dresden symposium on autoantibodies. Pabst Science Publishers, Lengerich (2000), pp 140-145.
87. Resing KA, Al-Alawi N, Blomquist C, Fleckman P and Dale BA. Independent regulation of two cytoplasmic processing stages of the intermediate filament-associated protein filaggrin and role of Ca(2+) in the second stage. *J Biol Chem* 1993; 268: 25139-25145.
88. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363: 793-803.
89. Sack U, Kinner R, Marx T, Heptt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 45-51.
90. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-281.
91. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Bredeveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.

92. Scott DEI, Bacon TA, Allen C, Elson CJ, Wallington T. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis. And vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 54-63.
93. Scott KR, KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle & Nerve* 2002; 26: 141-144.
94. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Mason BC, Girbal E, Durieux JJ et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; 95: 2672-2679.
95. Serre G. Autoantibodies to filaggrin/deiminated fibrin (AFA) are useful for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis, and are probably involved in the pathophysiology of the disease. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 103-105.
96. Simon M, Vincent C, Haftek M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix et al. The rheumatoid arthritis-associated autoantibodies to filaggrin label the fibrous matrix of the cornified cells but not the profilaggrin-containing keratohyalin granules in human epidermis. *Clin Exp Immunol* 1995;100: 90-98.
97. Slack SL, Mannik M and Dale BA. Diagnostic value of antibodies to filaggrin in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 847-851.
98. Smolen LS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In *manuel of Biological Markers of Disease*. Edited by van Venrooij WJ & Maini RN. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996: section C1 1, 1-18.

99. Solanki K, Spellerberg M, Chapman P, Moller P, O'Donnell J. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *NZ Med J.* 2004 Oct 8; 117(1203): U1097.
100. Staykova ND, Geneva Popova MG, Troev DD, Kuzmanova SI, Alimanska SA, Murdzheva MA. Immune profile and thyroid function in patients with rheumatoid arthritis. 2000 Vol 42(4): 30-33.
101. Stuart J, Whicher JT. Test For Detecting and Monitoring the Acute Phase Response: *Arc Dis Child* 1998; 63: 115-7.
102. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PAD14, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34: 395-402.
103. Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Maggiolini P, Lapadula G, Pansini N. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies measured by an automated enzyme immunoassay: Analytical performance and clinical correlations. *Clin Chim Acta.* 2005 May; 355(1-2): 137-44.
104. Tarcsa E, N.Marekov LN, Mei G, Melino G, Lee SC and Steinert PM. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. *J Biol Chem* 271(1996), pp. 30709-30716.
105. Taşkın Şentürk, İrfan Yavaşoğlu, Adil Coşkun, Zahit Bolaman. *ADÜ TFD* 2005; 6(2): 15-18.
106. Thompson PW, Carr A. What about IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 63-64.
107. TIP 2000-Doktor, Hastane, Tedavi Merkezi, Medikal, Estetik htm, <http://www.tip2000.com/tedavi/tumorbilirtec7.html>, 2007.

108. Torres CF, Moxley RT. Hypothyroid neuropathy and myopathy: clinical and electrodiagnostic longitudinal findings. *J Neurol* 1990; 237: 271-274.
109. Us D, Gulmez D, Hascelik G. Cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) together with some other parameters used for serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. 2003 Apr Jun; 37(2-3): 163-170.
110. Valdimarsson H, Jonsson T. Predictive value of rheumatoid factor isotypes for radiological progression in patients with rheumatoid arthritis (letter; comment). *Scand J Rheumatol* 1996; 25(3): 189-190.
111. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. 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.
112. Van Boekel MA, de Jong BA, Drijfhout JW, de Koning PE, van Delft J and van Venrooij WJ. Selection of diagnostic marker peptides for autoimmune diseases using synthetic peptide libraries. In: K. Conrad, R.L. Humbel, M. Muerer, Y. Shoenfeld and E.M. Tan, Editors, *Autoantigens and autoantibodies: diagnostic tools and clues to understanding autoimmunity. Report on the 5th Dresden symposium on autoantibodies*, Pabst Science Publishers, Lengerich(2000), pp. 140-145.
113. Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002; 4: 87-93.
114. Van Jaarsveld CHM, ter Borg EJ, Jacobs JWG, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FHJ, van Booma-Frankfort C, de Jong BAW, van Venrooij WJ, Bijlsma JWJ. The prognostic value of the antiperi-nuclear factor,

- anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 689–697.
115. Van Venrooij WJ, Hazesand JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2002; 60: 383, 388.
116. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12: 839-847.
117. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 May; 62(5): 427-30.
118. Vincent C, Nogueira L, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Arnaud M, Letourneur O et al. Detection of antibodies to deiminated recombinant rat filaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2051-2058.
119. Vincent C, Simon M, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Cantagrel A, Fournie B, Mazieres B, Serre G. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 838-846.
120. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes, JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 357-65.
121. Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM, et al. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2489-500.

122. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 2003; 25: 1106-18.
123. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; 17: 122-188.
124. Wald Micheal M. Relative Sensitivity to Change of the Erythrocyte Sedimentation Rate and Serum CRP Concentration in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2003; 31: 884-95.
125. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2000; 55-7.
126. Weyand Cm, Goronzy JJ. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Med Clin N Am* 1997; 81: 29-55.
127. Wikaningrum R, Highton J, Parker A, et al. Pathogenik mechanisms in the rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1783-1797.
128. Wolfe F. Comparative Usefulness of CRP and ESR in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1477-85.
129. Yamamoto-Ishida A, Hashimoto Y, Manabe M, O'Guin WM, Dale BA and Lizuka H, Distinctive expression of filaggrin and trichohyalin during various pathways of epithelial differentiation. *Br J Dermatol* 1997; 137: 9-16.
130. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ and Hamblin TJ, Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BMJ* 2(1979), pp 97-99.
131. Zeng X, Ai M, Gan X, Shi Y, Song Q, Tang F. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 jul; 30(7): 1451-5.

132. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 7.