

KLİNİK ARAŞTIRMA**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
ROMATOİD FAKTÖR VE ANTI-CCP İLİŞKİSİ**

THE RELATIONSHIP BETWEEN RHEUMATOID FACTOR AND ANTI-CCP LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Filiz Meryem SERTPOYRAZ
Şükran KÖSE
Yasemin KILIÇ ÖZTÜRK

ÖZET

Amaç: Romatoid artrit tanılı hastalarda romatoid faktör ile anti anti-CCP'in ilişkisinin araştırmak.

Materyal Metod: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi Polikliniğinde Temmuz 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında izlenen RA tanılı hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosyalarından demografik özellikleri ve izlem sürecindeki fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein(CRP), RF, anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-CCP düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 49,4 ± 14,5 yıl olan 36 hastanın 2'si erkek (%5,6), 34'ü (% 94,4) kadındı. Hastaların 24(%66,7)'sinin el küçük eklemleri,7(%19,4)'sinin üst kök eklemleri tutulmuştu. ESH ve CRP ortalamaları sırasıyla 30,8 ± 18,9 ve 1 ± 0,7 olarak saptandı. Hastaların 26(%72,2)'sında RF,17(%47.2)'sinde ANA ve 31(%86,1)'inde anti-CCP pozitif bulundu. RF pozitif olan hastaların %81,5'inde anti-CCP pozitif, RF (-) olan hastaların %100 'unda anti-CCP pozitif saptanmıştır.

Sonuç: Romatoid artrit erken tanısında anti-CCP testinin değerlendirilmesi önemlidir. Eklem ağrısı ile gelen RF negatif hastalarda mutlak anti-CCP test bakısı gerekir.

Anahtar Kelimeler:Anti-CCP,Romatoid Artrit, Romatoid Faktör.

SUMMARY

Aim: To investigate the relationship between rheumatoid factor (RF) and anti cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) levels of the patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and Method: The patients followed up at İzmir Tepecik Teaching Hospital, Clinic of Physical Therapy Department between July 2012-July 2013 by the diagnosis of RA were included. Demographic characteristics and physical examination findings obtained from the patient files were recorded. Acute-phase reactants (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein), RF, anti-nuclear antibody (ANA) and anti-CCP levels were determined.

Results: The mean age of the 36 patients was 49.4 ±14.5 years and 2 male and 34 (%94,4) were female. The involvement of small joints of the hands were 66.7% and upper stem joints were 19.4%. The mean sedimentation rate and C-reactive protein levels were 8.30±9.18/h and 1± 0.7, respectively. The frequency of RF positivity was 72.2%, ANA 47.2% and anti-CCP 86.1%. Anti-CCP was positive at 81.5% of RF positive patients; while positive for all RF negative cases.

Fizik Tedavi Rehabilitasyon Kliniği

(Uz. Dr. F. M. Sertpoyraz)

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İntaniye Kliniği 2

(Doç. Dr. Ş. Köse, Eğitim Görevlisi)

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

(Uz. Dr. Y. Kılıç Öztürk, Başasistan)

Yazışma: Uz.Dr.Filiz Meryem Sertpoyraz

Conclusion: It is important to evaluate the anti-CCP test for early diagnosis of rheumatoid arthritis. Examination of anti-CCP levels of RF (-) patients admitted by the symptom of joint pain should be required.

Key Words: Anti-CCP, Rheumatoid arthritis, Rheumatoid factor.

GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA), etiyojisi bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkımla seyreden, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid faktör (RF), IgG molekülünün Fc kısmın-daki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikorudur. Romatoid artritli hastaların %70-80'inde pozitifdir. Romatoid faktör, RA için duyarlı fakat özgül olmayan bir ölçüttür. Sitrulin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir. Sıklık sitrulin peptid'e karşı oluşmuş antikorlar (anti-CCP) yeni ve romoid artrit için oldukça spesifikdir.

Romatoid Artrit (RA), dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. RA, eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyonla karakterizedir. Hastalığın ilk belirtisi, genellikle elbileği ve el küçük eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişliktir. Daha sonra büyük eklemler, özellikle diz, dirsek ve omuz etkilenir. Aktive olmuş inflamatuvar mediyatörler, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara yol açarlar. Deri altında romatoid nodüller oluşur. RA sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organları da etkilenir (1-3)

Testlerle İlgili Genel Bilgi

RA tanısında romatoid faktör, anti CCP kullanılırken, hastalığın aktivite derecesi sedimentasyon(ESH) ve CRP testleri ile değerlendirilir. Romatoid faktör, IgG'in Fc kısmına karşı oluşmuş antiglobulin antikorlarıdır. RF'ler IgG, IgM ve IgA yapısında olabilirler. En önemli kaynağı, sinovyaldeki B lenfositlerdir. RA'li hastaların %70-80'inde pozitifdir.

RF pozitifliği, RA için spesifik değildir. B hücre aktivitesi ile seyreden infeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda, hiperglobulinemilerde ve B hücre lenfoproliferatif hastalıklarında da görülebilir. Normalde %2-4 sıklığında görülebilen RF pozitifliği, yaşlılarda %10'lara ulaşır (1, 2).

Sitrulin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir. Son araştırmalar sitrulin'in filagrindeki antijenik epitopun yapısal bir parçası olduğu gösterilmiştir.

Sirküler peptid içeren sitrulin antikorları (anti-CCP), RA için yeni ve RF'den çok daha özgül bir ölçüt olarak bildirilmektedir. Anti-CCP çoğunlukla IgG sınıfındadır ve %97 RA için spesifiktir.

Bu çalışmada, RA tanılı hastalarımızda RF ile anti-CCP ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde 2012-2013 yıllarında izlenen ACR 2010 ACR/Eular ölçütlerine göre RA tanılı hastalar alındı. Hastaların dosyalarından geriye dönük demografik özellikleri, izlem süresindeki fizik muayene bulguları ve laboratuvar verilerinden ESH, CRP, RF, ANA ve anti-CCP düzeyleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler SSPS programı aracılığı ile yapıldı. Veriler yüzde analiz olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 49±14,5 yıl olan 36 hastanın 2'si erkek (%5,6), 34'ü (%94,4) kadındı. Hastaların %66,7'sinin el küçük eklemleri, %19,4'ünde üst ekstremitte kök eklemleri başvuru yakınması olmuştu. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-Reaktif Protein düzeyleri sırasıyla 30,8±18,9mm/saat ve 1±0,7 mg/dL olarak saptandı. Hastaların %72,2'sinde RF, %47,2'sinde ANA ve %86,1'inde anti-CCP pozitif bulundu. RF pozitif hastaların %81,5'inde anti-CCP pozitif, RF negatif hastaların %100'ünde anti-CCP pozitif saptandı.

Tablo 1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Yaş *(yıl)	49.4 ± 14.5
Cinsiyet *(E/K)(%)	2/34(5.88)
Küçük Eklem Tutulumu*(%)	24(66.7)
Üst Kök Eklem Tutulumu*(%)	12(33.3)
Sedimentasyon(mm/saat)	30.8 ± 18.9
CRP(mg/dL)	1 ± 0.7
Anti-CCP*(%)	31(86.1)
ANA*(%)	17(47.2)
RF*(%)	26(72.2)
*Ortalama SS	

TARTIŐMA

En yaygın otoimmun hastalıklardan biri olan RA, tanı ve tedavide geç kalınması neticesi sakatlıklara yol açan kronik bir poliartrit tablosudur. RA en sık elbileği, el kek eklemleri, ayak bileği ve ayak kek eklemlerini sık tutar. Diz, dirsek omuz ve kalça eklem tutulumları da görülmesine rağmen atipik de seyredebilir. Kadınlarda sık görülür. Hastalarımızın %94' kadındır ve el eklem tutulumu en sık görülen bulgu olmuŐtur (1,2,3).

RA tanısının erken konulması, tedavi ile eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Tipik semptomları olan hastalarda tanı, sıklıkla hastalığın ilk yılında kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk döneminde klinik semptomlar belirgin değildir. Atipik ilerleme gösteren semptomları olan birçok hastada RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için zgn ve duyarlı serolojik testlere gerek vardır.

RA kuŐkulu olgularda bugüne kadar en yaygın kullanılan test RF'dir.

RF; RA için duyarlı (%76), fakat zgn olmayan bir lttr. RA dıŐında, diğer otoimmun hastalıklarda, çeŐitli infeksiyonlarda ve sağlıklı kiŐilerde de sıklıkla yüksek serum düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle tanısal değeri düŐüktür (1,3). Son zamanlarda, RA'lı hastaların % 40– 60'ında epidermal filagrin (filaman okeltici protein)'e karşı spesifik otoan-tikorlar tanımlanmıŐtır. Sitrulin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir. Son araŐtırmalarda sitrulinin, filagrindeki antijenik epitopun yapısal bir parçası olduğu gösterilmiştir. Siklik peptid içeren sitrulin antikorları (anti-CCP), RA için yeni ve RF'den çok daha özgün bir lttr. CCP'ye karşı oluşan antikorlar, çoğunlukla IgG sınıfındandır ve RA için % 97 oranında zgldr. Hastaların % 79'unda hastalığın erken aŐamasında tespit edilebilir. Bu antikorlar, sitrulin içeren sentetik peptitlerin geliŐtirilmesi sayesinde ELİSA yöntemiyle kolayca tespit edilebilmektedir (5,6,8).

RA'lı, RA dıŐı roma-tizmal hasalığı olanlar, infeksiyöz hastalığı olanlar ve sağlıklı bireylerin anti-CCP antikorlarının kıyaslandığı bir çalışmada RA için duyarlılığının yüksek değerlerde (% 98) olduğu gösterilmiştir(9).

Bir baŐka çalışmada 98 RA'lı ve 232 sağlıklı kontrol kıyaslanmıŐ, RA'lı hasta grubunda antiCCP duyarlılık % 41, özgüllük ise%97.8 bulunmuŐtur(10).

Yine bir çalışmada ise anti-CCP için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 66 ve % 99; RF için % 72 ve % 80 bulunmuŐtur. Bizim alıŐmamızda RA'lı hastaların %72'sinde RF (+), %86'sında anti-CCP (+) bulunmuŐtur. RF (-) olan hastalarımızda %100 anti-CCP pozitifliği saptanmıştır.

Anti-CCP pozitifliği ile giden RA'lı hastalarda radyolojik hasarın ve hastalığın daha Őiddetli seyrettiğine dair çalıŐmalar vardır. Eyer ve arkadaŐları, erken RA'lı olan 191 hastayı ortalama 5 yıl ileriye dönük izlemiŐlerdir. Bu hastaların serum rnekleri RF, antikeratin antikor (AKA), anti perinükleer faktör (APF) ve anti-CCP açısından incelenmiŐ; erozyonlar van Heijde tarafından modifiye edilen Sharp skorları ile deđerlendirilmiŐtir. Sonuçlar, 5 yıl sonra toplam Sharp skorlarında artıŐın, anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda (görece risk-GR oranı 2.5) RF'si pozitif olan hastalara göre (GR 0.7) daha yüksek olduğunu göstermiŐtir(11,12).

RA'lı 295 hasta ve kontrol grubunda (dejeneratif veya diğer inflamatuvar eklem hastalığı olan 163 hasta, bağ dokusu hastalığı veya vasküliti olan 103 hasta, sağlıklı 154 olmak üzere) anti-CCP ve RF izotiplerinin araŐtırıldıđı önemli bir çalışmada hastalık süresi, eklem harabiyeti, hastalık aktivitesi gibi klinik bulguları ve diğer laboratuvar testleri deđerlendirilmiŐtir (13). En yüksek duyarlılık IgM-RF (% 66,4) ve anti-CCP'ye (% 64,4); en yüksek özgüllük anti-CCP (% 97,1) ve IgG-RF'ye (%91) ait olarak bildirilmiştir. Yüksek hastalık aktivitesi ve aŐırı eklem hasarı olan RA'lı hastalarda, anti-CCP bütün RF izotiplerinden daha sık pozitif bulunmuŐ (% 81,4 ve % 83,6). Bütün RF izotipleri negatif olan RA'lı hastaların % 34,5'inde anti-CCP pozitif bulunmuŐ. Bu çalıŐmanın sonuçlarına göre IgM-RF ve anti-CCP'nin RA için diğer RF izotiplerinden daha üstün bir tarama metodu olduğuna karar verilmiŐtir. AraŐtırmacılar anti-CCP'nin en yüksek özgüllüğü ile RA tanısını desteklediğini, özellikle RF negatif veya düşük titrede olan RA'lı hastalarda tanı koyma yeteneğini belirtmiŐlerdir (13).

Benzer tipte bir çalışmada, eklem ağrı Őikayetleri ile baŐvuran daha sonra RA geliŐen 83 hastanın erken kan örnekleri incelenmiŐtir (14). Anti-CCP antikorları hastaların % 25'inde hastalık ilk semptomlarının baŐlamasından 1,5-9 yıl önce tespit edilebilir düzeyde olduğu, yakınmaların ortaya çıkmasından önceki 1,5 yıl içinde anti-CCP'nin duyarlılığı % 52'ye çıktığı saptanmıŐ ve hastaların % 70'inden fazlası klinikteki ilk tetkiklerinde anti-CCP pozitif olarak saptanmıştır.

Hastalık öncesi serumda RF pozitifliği tespit edilebilmiş; ancak özgüllüğünün daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile anti-CCP'nin RA'ın aktivasyonunu belirleme konusunda en güvenilir test olduğu sonucu ortaya konmuştur (14,15).

Elde edilen tüm veriler anti- CCP'nin RA için aslında iyi bir serolojik belirteç olduğunu göstermektedir (16-18). Anti-CCP, RA'da ilk tanısal test olarak kullanılmaya uygundur. Çünkü hastalığın klinik tablosu oturmadan önce de sıklıkla tespit edilebilir. Anti-CCP prognostik potansiyeli sayesinde yoğun tedavi gereken adayları belirlemede de yardımcı olur. Yüksek duyarlılığı nedeniyle anti-CCP, RA'yı diğer erozif ve RF pozitif olabilen artrit formlarından da ayırt etmek amaçlı kullanılabilir. Anti-CCP'in seronegatif RA'lı hastalarda erken tanıyı desteklemesi açısından da önemli bir test olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Gümüşiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşiş G ve Doğanavşargil E. (edr). **Klinik Romatoloji**, İzmir: Deniz Matb, 1999; 269-79.
- Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gökce-Kutsal Y (edr). **Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon** Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-76.
- Konice M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tuzun F, Eryavuz M, Akarırnak U (edr). **Hareket Sistemi Hastalıkları** Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1997;85-98.
- Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds) . **Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders**. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000; 192-229.
- 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
- 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;101:273-81.
- Nakamura R.M. Progress in the Use of Biochemical and Biological Markers for Evaluation of Rheumatoid Arthritis. **J.Clin.Lab.Anal**. 2002;14:305-13.
- Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. **Arthritis Res**. 2002;4:87-93.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Bredevelde FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. **Arthritis Rheum** 2000;43:155-63.
- Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. **Clin Chem** 2001 Jun;47(6):1089-93
- Van Der Heijde DM: Plain X-ray in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. **Clin Rheumatology** 1996; 435-52.
- Erre GL, Tocco A, Faedda R, et al. Diagnostic and prognostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) in rheumatoid arthritis. **Reumatismo** 2004; 56 (2): 118-23.
- 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.
- Rantapaa-Dahlqvist S, de-Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies against citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2003;48:2741-49
- Bizzaro N, Bartolini E, Morozzi G, Manganelli S, Riccieri V. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. **Arthritis Res Ther**. 2013 Jan 22;15(1):R16
- Ortancıl Ö, Bulmuş N, Özdoğru Ş, Kıran S, Arash M. Anticitrullinli peptid antikörler ve ekstraartiküler bulgularla ilişkisi. **Türk J Rheumatol** 2011;26:193-8
- Mandıroğlu S, Uçkun AÇ, Uçan H, Çelik C, Gökçaya NKO, Türkoğlu G. Romatoid artrit hastalarında antiCCP2 antikörlerinin romatoid faktör ve hastalık aktivitesiyle ilişkisi. **FTR Bil Derg** 2011;14:9
- Baran I, Ateş A, Aksaray S, Toyran A, Güvener E. İleri dönem romatoid artritli hastalarda anti Ccp antikörün hastalık aktivitesiyle ilişkisi ve prognostik değeri. **Türk Hij. Den. Biy. Derg** 2009;66:35-47

İLETİŞİM

Uz. Dr. Filiz Meryem SERTPOYRAZ
Fizik Tedavi Rehabilitasyon Kliniği,
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
e-posta: dr.fms70@gmail.com