

BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: info@biruni.com.tr



ROMATOİD ARTRİT TANISINDA OTOANTİKORLAR

Romatoid Artrit (RA); eklemlerde ağrı, sertlik ve şişliğe neden olarak fonksiyon kaybına yol açan kronik otoimmün bir hastalıktır. RA, en sık karşılaşılan otoimmün romatizmal hastalık olup, bütün dünyada görülme sıklığı yaklaşık %1'dir. Hastalığın etyolojisi hala bilinmemekle beraber immün reaksiyonların eklem hasarında rol oynadığı saptanmıştır. Romatoid Artrit tanısı esas olarak hastalığın klinik semptomlarına göre koyulur.

RA'li olguların çoğunluğunda hastalık ortaya çıktıktan sonra iki yıl içerisinde belirgin eklem hasarı görülmektedir. Sıklıkla RA tanısının klinik ve radyolojik olarak koyulduğu an itibariyle eklem kıkırdağında kalıcı hasar oluşmaya başlamıştır. İleriki dönemlerde bu sekonder artroz şeklinde sekel olarak kalabilir.

Erken evrede tanı ve tedavi belirgin eklem hasarını önleyebilir. Bu amaçla Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ve hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar "DMARDS" olarak adlandırılır. Bu hastalığın yol açtığı riskler ve harcamalar düşünülürse, ilk semptomlar ortaya çıktığı an itibariyle Romatoid Artrit'in diğer eklem hastalıklarından ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir. Böylece kalıcı eklem hasarı oluşmadan hastalığın tedavi edilmesi bugün için kabul edilebilir bir görüştür.

Hastalığa özgü otoantikörlerin serolojik bir parametre olarak tanıda kullanılması çok faydalı olabilir. Özellikle RA'in ilk evresinde bütün semptomlar ortaya çıkmadan önce hastalığın teşhis edilmesi hasta adına büyük yarar sağlayabilir.

Romatoid faktör

RA'li olguların yaklaşık %75'inde RF antikoru vardır. RF, diğer otoimmün bozukluklarda, infeksiyon hastalıklarında ve hatta sağlıklı bireylerde (%3-5) de bulunabildiğinden RA'e özgüllüğü sınırlıdır. **Buna rağmen RF, Romatoid Artrit'de yaygın olarak tanı amaçlı kullanılan bir parametredir. RF varlığı, ACR (American College of Rheumatology) tarafından kabul edilen RA tanı kriterlerinden biridir. IgM-RF özellikle artrit'in şiddetini önceden tahmin etmede diğer otoantikörlere göre daha iyi bir parametredir.**

Anti-RA33 antikörleri

RA33; 33 kDa molekül ağırlıklı bir antijendir. RA'li hastaların %36'sında Anti-RA33 antikörleri tespit edilmiştir. Sağlıklı bireylerin sadece %1'inde Anti-RA33 bulunur. Anti-RA33'ün artrit'in erken döneminde bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir. Bununla birlikte SLE'li hastaların %25'inde ve karışık bağ dokusu hastalığı olan olgularda da Anti-RA33 bulunmaktadır.

Romatoid Artrit'li olgularda çok çeşitli otoantikörler bulunmakla birlikte bunların çoğunluğu RA için özgül değildir. Dolayısıyla tanı amaçlı laboratuvar parametresi olarak kullanımları sınırlıdır. Bu parametreler arasında sinovyal proteinlerden olan kalpastatin, kıkırdak proteinlerinden fibronektin ve kollajen, antifosfolipid antikörler ve antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA) bulunmaktadır.

Kalpain, kalsiyum bağımlı bir nötral sistein proteinaz'dır. Kalpain düzeylerinin sinovyum iltihabında arttığı tespit edilmiştir. Kalpain'in sinovyal hücreler tarafından salgılandığı ve RA'de kıkırdak yıkımında rol oynayabileceği öne sürülmektedir. **Kalpastatin**, kalpain'in doğal bir inhibitörüdür. RA'li olguların %45'inde serumda kalpastatin'e karşı otoantikörler saptanmıştır. Anti kalpastatin antikörleri; sistemik skleroz, miyozit ve SLE'li olgularda da tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde de RA'li olgulardaki otoantikörlerin miktarıyla karşılaştırılabilecek düzeylerde anti kalpastatin antikörlerine rastlanmıştır.

Antikollajen otoantikörleri SLE gibi diğer otoimmün bozukluklarda da görülebildiğinden RA'e özgül otoantikörler değildirler. RA'in patogeneğinde otoantikörlerin rolü kesin olarak belirlenememiş olmakla birlikte, bu otoantikörler hastalığın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilirler. RA'li olguların %14'ünde anti fibronektin antikörleri görülür. ANCA, Romatoid Artrit'li hastaların üçte birinde bulunmasına rağmen yine de RA için özgül bir otoantikör değildir. Diğer otoimmün bozukluklar ve çeşitli infeksiyon hastalıklarında da bu antikörlere rastlanabilir. Antifosfolipid antikörleri da benzer oranda RA olgularında bulunabilir.

Sa proteini

Sa proteini, bir lif proteini olan vimentin'in sitrulin içeren formudur. Bu açıdan Sa, filaggrin/siklik sitrulin peptid (CCP) otoantijen ailesinin içerisinde yer alabilir. RA'li olguların %40'ında serumda Sa antijenine karşı otoantikörler bulunmaktadır. Hastalığın erken döneminde Sa antijenine rastlanabilir. Fakat duyarlılığı çok düşüktür (%23).

Ağır zincir bağlayıcı protein (p68)

RA'li olguların %64'ünde bu proteine karşı otoantikörler vardır. RA için oldukça özgül bir antikör olarak gözükmeye rağmen henüz kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu ağır zincir bağlayıcı protein, hücrede endoplazmik retikulum ve sitoplazmada saptanabilir. Stres altında (ısı şoku) tekrar nukleusa geri döner. Bu proteinin fizyolojik olmayan lokasyonu nedeniyle RA gelişimi sırasında antijenik olabileceği öne sürülmektedir.

Glukoz-6-fosfat izomeraz (GPI)

Anti-GPI antikörleri RA'e lokal olarak sinovyal sıvıda, serumdaki düzeylerden daha yüksek değerlerde bulunur. Yapılan bir çalışmada RA'li olguların %64'ünde bu otoantikör tespit edilmiştir. Fakat kontrol grubunda anti-GPI antikörlerine rastlanmamıştır.

Anti perinükleer faktör (APF)

APF antikörleri, diferansiye yanak mukoza hücrelerinin sitoplazmasındaki granüllerin protein kısmına karşı oluşan antikörlerdir. APF, nispeten duyarlılığı yüksek (RA'li olguların %49-91'inde) ve kuvvetli özgüllük (%73-99) gösteren bir antikördür. Toplumda az sayıda bireyden donör olarak faydalanılarak perinükleer faktör ekspres-

edebilen diferansiye yanak mukoza hücreleri elde edilebilir. Antikörün düzeyleri indirekt immünfloresans yöntemiyle ölçülmektedir. APF oldukça duyarlı ve özgül bir test olmasına rağmen pratik olarak tayin edilmesi rutin tanı kriteri olarak tercih edilmemektedir.

Anti keratin antikörleri (AKA)

AKA, bir epitel proteini olan filaggrin'e karşı oluşan antikörlerdir. AKA da APF antikörleri gibi aynı antijene karşı oluşur. RA'li hastaların %36-59'unun serumunda bu antikörlere rastlanır. RA için oldukça özgül (%88-99) otoantikörlerdir. AKA, indirekt immünfloresans yöntemi ile tayin edilir. APF'de olduğu gibi bu antikörlerin tayininde de benzer zorluklarla karşılaşıldığından her ikisi de RA için potansiyel tanı marker'i olabilmelerine rağmen teknik güçlüklerden dolayı tercih edilmemektedir.

Anti filaggrin antikörleri (AFA)

Profilaggrin, yanak mukoza hücrelerinin keratohyalin granüllerinde bulunur. Hücre farklılaşması sırasında filaggrin alt birimlerine parçalanır. Daha sonra filaggrin yapısındaki arginin aminoasit kalıntıları enzimatik olarak posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak sitrulin amino asidi oluşur. Filaggrin'in otoantijenik yapısı için sitrulin mutlaka gereklidir. APF ve AKA testlerinde filaggrin antijenine karşı otoantikörler 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.

ANTI SIKLIK SİTRULİN PEPTİD (Anti-CCP) ANTİKÖRLERİ

Filaggrin antijenini saf olarak elde etmek çok zordur. Sitrulin'in antijenik yapı için mutlaka gerekli olduğu anlaşıldıktan sonra sitrulin peptidlerinin antijen olarak kullanılması fikri öne sürülmüştür. Bu amaçla başta dokuz farklı sitrulin peptidi birleştirilerek test duyarlılığı %76'ya ve özgüllüğü %96'ya yükselmiştir. Bu test daha sonra geliştirilip ve basitleştirilerek RA otoantikörleri tarafından en iyi şekilde tanınan tek bir siklik peptid kullanılmaya başlanmıştır. Anti-CCP antikörleri, sitrulin peptidlerine karşı oluşan otoantikörlerdir. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar Anti-CCP'nin RA için oldukça özgül (%98) ve duyarlı (%68-75) bir test olduğunu göstermektedir. Ayrıca anti-CCP diğer parametrelere göre birkaç nedenden dolayı daha avantajlıdır:

Anti-CCP, APF ve AKA kadar özgül bir testtir. Diğer parametrelere göre analiz kolaylığı avantajı vardır. İmmunofloresans metoduna bağlı teknik zorluklar anti-CCP için ELISA yöntemi ile aşılmıştır.

Anti-CCP antikörleri, duyarlılığı hafif düşük olmasına rağmen RA'de çok erken evrede

serumda saptanabilmektedir. Bu otoantikörler, RA için prognoz takibinde kullanılacak iyi bir parametre olarak gözükmektedir.

Anti-CCP antikörleri erozif ve erozif olmayan RA ayırıcı tanısında çok güçlü bir parametredir. RA'de anti-CCP, RF ile birlikte bakıldığında prognoz takibi açısından çok daha etkili olabilir.

Anti-CCP pozitif olan RA'li olgularda radyolojik olarak eklem basarı , negatif olanlara göre daha belirgindir. Bu, anti-CCP antikörlerinin prognoz açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bu antikörlerin belirli aralıklarla tayini klinik takipte faydalı olabilir.

RA'li olgularda yapılan bir çalışmada anti-CCP ve IgM-RF parametreleri karşılaştırılmıştır (Tablo 1). IgM-RF'nin anti-CCP'ye göre daha duyarlı (%62) fakat daha az özgül (%84) bir test olduğu görülmüştür. **Bu bastalarda anti-CCP ve IgM-RF beraber bakıldığında, tek başına anti-CCP'ye göre özgüllüğün %98'den %99.6'ya yükseldiği görülmüştür.** Anti-CCP reaktivitesi ile erken evredeki artrit arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 1. Anti-CCP ve IgM-RF antikollarından birini veya her ikisini de içeren olgularda duyarlılık ve özgüllük açısından bu antikolların karşılaştırılması

	Duyarlılık %	Özgüllük %
IgM-RF	62	84
Anti-CCP	41	98
Anti-CCP ve IgM-RF	-	99.6

RA'in erken tanısı için yapılan klinik çalışmalarda kalıcı artrit ile en güçlü korelasyonun anti-CCP pozitifliği ve semptomların devamlılığı arasında olduğu gösterilmiştir.

Artrit olgularında erken evrede (1 yıldan daha kısa sürede tanı koyulan hastalar) anti-CCP ile korelasyonun anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu da anti-CCP'nin erken evrede tanı kriteri olarak kullanılabilmesini desteklemektedir. Erken dönemde RA tanısı tedavi stratejisinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Gerekirse çok güçlü bir farmakolojik tedavi uygulanarak eklem hasarının ilerlemesi geciktirilebilir ve hastalığın doğal gidişi iyileştirilebilir.

Erken evrede RA'in poliartrit'li olgulardan ayırıcı tanısında anti-CCP'in IgM-RF ile

birlikte bakılması tek başına IgM-RF'e göre daha değerlidir.

Anti-CCP testinin özgüllüğünü sağlayan bir diğer kriterin RA'de inflamasyon bölgesinde antijen cevabına karşı olgunlaşan CCP'ye özgü B lenfosit hücrelerinin varlığı olduğu ileri sürülmektedir. Anti-CCP pozitif RA'li olguların sinovyal sıvılarından alınan örneklerde B lenfositlerin spontan olarak anti-CCP antikolları ürettiği görülmüştür. Periferik B lenfositler veya anti-CCP negatif olguların sinovial sıvısındaki B lenfositler ise bu antikolları üretmez.

RA'in erken evresinde anti-CCP antikolları ile IgM-RF parametrelerinin duyarlılık ve özgüllüğünü incelemek amacıyla klinik bir çalışma yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Çeşitli hastalık gruplarında anti-CCP ve IgM-RF'nin karşılaştırılması

Hasta Grubu	n	Anti-CCP		IgM-RF		
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Sınır Değer	Negatif
Erken RA	182	147	35	144	11	27
Erken RA (<2 yıl)	249	189	60	175	16	58
SLE	96	14	82	40	13	43
Skleroderma	25	3	22	18	2	5

Duyarlılık	Anti-CCP %78	IgM-RF %79
Özgüllük	Anti-CCP %86	IgM-RF %45
	<u>Anti-CCP</u>	<u>IgM-RF</u>
	Pozitif = > 5 ünite/ml	Pozitif = > 24 IU/ml
	Negatif = ≤ 5 ünite/ml	Negatif = < 16 IU/ml
		Sınır değer = 16-24 IU/ml

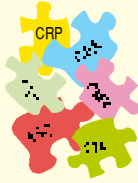
Anti CCP, RA'de erken tanı koyulması ve sinoviti olan hastalarda erken dönemde RA'in saptanmasının yanısıra RA'in SLE gibi diğer bağ dokusu hastalıklarından da ayırıcı tanısında değerli bir parametredir. Yapılan tüm çalışmalar sitrülün antijenlerinin RA'in tanısında, prognozunda ve tedavinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürmektedir.

RA'de otoantikolların patojenik özellikleri hala tartışılmaktadır. Sitrülün peptidleri ve diğer

antijenler RA'in erken tanısında ve prognoz da marker olarak kullanılabilir. *Bunlar içerisinde özellikle siklik sitrülün peptidleri ELISA yöntemiyle kolayca tayin edilebilmesi nedeniyle ön planda yer alır. Spesifikliğı, erozif formu önceden saptayabilme özelliğı ve çok erken dönemde RA tanısına imkan vermesi nedeniyle siklik sitrülün peptidlerinin gelecekte RA için başlıca serolojik marker olma potansiyeli yüksektir.*

KAYNAKLAR

1. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-64.
2. Kroot E-JJA, 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.
3. 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 antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:689-97.
4. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early; a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
5. Vossenaar, ER, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies in (early) rheumatoid arthritis. *Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity; volume 3-2002.*
6. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47:1089-1093.
7. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ et al. Citruline is an essential constituent of antigenic determinants recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.
8. Van Boekel M, Vossenaar, ER, van den Hoogen, FHJ, and van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Research* 2001;4:87-93.



BİRÜNİ

LABORATUVARI

20. Hizmet yılımız

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi,
Gökfiliz İşhanı, Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel.: (0212) 217 41 41
Faks: (0212) 217 41 10

NIŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi,
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel.: (0212) 233 22 95
Faks: (0212) 233 38 42

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmazı,
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel.: (0212) 570 88 60
Faks: (0212) 570 93 00

KADIKÖY

Kalamış Fener Caddesi, Topel Cengiz Sok.
Humbaracı Apt. No:1/3 Kat:1
34726 Kızıltoprak - Kadıköy - İstanbul
Tel.: (0216) 414 63 55
Faks: (0216) 337 55 71

ETİLER

Tepecik Yolu, Tepe Apt. No: 3 D: 2
34337 Etiler - İstanbul
Tel.: (0212) 352 02 95
Faks: (0212) 352 02 98

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel.: (0212) 287 43 00
Faks: (0212) 287 33 83