

# İLERİ DÖNEM ROMATOİD ARTRİT (RA) HASTALARINDA ANTI-SİKLİK SİTRÜLİNLENMİŞ PEPTİD (ANTI-CCP) ANTİKORUNUN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK DEĞERİ

## Association of anti-cyclic citrulinated peptide (anti-CCP) antibody with disease activity in advanced rheumatoid arthritis patients and its prognostic value

Irmak BARAN<sup>1</sup>, Aşkın ATEŞ<sup>2</sup>, Sebahat AKSARAY<sup>1</sup>, Alparslan TOYRAN<sup>1</sup>, Engin GÜVENER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA  
<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 28.05.2009  
Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:  
Irmak BARAN  
Uşak Devlet Hastanesi,  
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,  
UŞAK

Tel : +90 276 227 39 03/307  
E-posta : irmakmor@yahoo.com

### ÖZET

**Amaç:** Anti-siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) antikorları romatoid artrit (RA) tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanmış yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip belirteçlerdir. Bu çalışmada ileri dönem RA hastalarında anti-CCP antikorlarının hastalık aktivitesi, radyolojik olarak saptanan eklem hasarı ile ilişkisinin ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İleri dönem 122 RA hastası ve 50 sağlıklı kontrolde anti-CCP antikoru ve romatoid faktör (RF) titreleri ölçülmüştür. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde; hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), vizuel analog skala (VAS)'ya göre ağrı şiddeti, sabah tutukluğu süresi, hastaya ve hekime göre global hastalık aktivitesi skoru, 28 eklemden hastalık aktivitesi skoru (DAS 28), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi kullanılmıştır. Fonksiyonel aktivite sorgulanması Health Assessment Questionnaire (HAQ), eklem hasarının radyolojik değerlendirilmesi Larsen Yöntemi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların %66.4'ünde anti-CCP antikoru, %59'unda RF pozitif bulunmuştur. RA hastalarında; anti-CCP titresi ile RF titresi ( $r=0.582$ ,  $p<0.001$ ), ŞES ( $r=0.187$ ,  $p<0.005$ ), hekime göre global hastalık aktivitesi skoru ( $r=0.237$ ,  $p<0.01$ ), DAS28 skoru ( $r=0.199$ ,  $p<0.05$ ) ve Larsen skoru ( $r=0.182$ ,  $p<0.05$ ) arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Anti-CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre ŞES ( $2.86\pm 2.82$  ve  $1.71\pm 1.52$ ;  $p<0.01$ ), HES ( $6.20\pm 5.15$  ve  $4.41\pm 3.65$ ;  $p<0.05$ ), sabah tutukluğu süresi ( $72.05\pm 81.13$  ve  $39.29\pm 55.24$ ;  $p=0.01$ ), hekime göre global hastalık aktivitesi ( $5.20\pm 2.70$  ve  $3.78\pm 2.20$ ;  $p<0.01$ ), DAS 28 ( $4.59\pm 1.62$  ve  $3.84\pm 1.37$ ;  $p<0.01$ ), Larsen ( $68.42\pm 31.85$  ve  $54.30\pm 36.76$ ;  $p<0.01$ ), HAQ skoru ( $0.76\pm 0.64$  ve  $0.53\pm 0.54$ ;  $p<0.05$ ), CRP düzeyi ( $23.23\pm 30.82$  ve  $13.14\pm 17.20$ ;  $p<0.05$ ), ESH ( $33.52\pm 25.38$  ve  $26.63\pm 30.05$ ;  $p<0.05$ ), lökosit sayısı ( $8.22\pm 2.54$  ve  $6.73\pm 2.91$ ;  $p<0.01$ ) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, RA'da anti-CCP antikorlarının daha şiddetli seyreden hastalık aktivitesi, daha yüksek fonksiyonel kayıp ve daha ağır radyolojik eklem hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, anti-CCP antikorunun RA hastalarında prognozun tayininde faydalı bir belirteç olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Romatoid artrit, anti-CCP antikoru, romatoid faktör, prognoz, hastalık aktivitesi

**ABSTRACT**

**Objective:** Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies are highly specific and sensitive markers which are used in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), in recent years. In this study it was aimed to investigate the association of anti-CCP antibodies with disease activity and radiological joint damage in advanced RA patients and the prognostic value of anti-CCP antibodies.

**Method:** Titers of anti-CCP antibodies and rheumatoid factor (RF) in 122 advanced RA patients and 50 healthy controls had been searched. In order to determine the activity of the disease, tender joints count (TJC), swollen joints count (SJC), visual analog scale (VAS) for pain, duration of morning stiffness, patient's and physician's global assessment, disease activity score for 28 joints (DAS 28), erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count and C-reactive protein (CRP) were evaluated. Functional activity assessment and radiological joint damage were carried out according to the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Larsen method, respectively.

**Results:** 66.4% were positive for anti-CCP antibodies and 59% were positive for RF of the patients. In patients with RA, significant correlations were found between serum anti-CCP level and RF level ( $r=0.582$ ,  $p<0.001$ ), SJC ( $r=0.187$ ,  $p<0.005$ ), physician's global assessment ( $r=0.237$ ,  $p<0.01$ ), DAS28 score ( $r=0.199$ ,  $p<0.05$ ) and Larsen score ( $r=0.182$ ,  $p<0.05$ ). Anti-CCP positive patients had significantly higher SJC ( $2.86\pm 2.82$  vs.  $1.71\pm 1.52$ , respectively;  $p<0.01$ ), TJC ( $6.20\pm 5.15$  vs.  $4.41\pm 3.65$ , respectively;  $p<0.05$ ), duration of morning stiffness ( $72.05\pm 81.13$  vs.  $39.29\pm 55.24$ , respectively;  $p=0.01$ ), physician's global assessment ( $5.20\pm 2.70$  vs.  $3.78\pm 2.20$ , respectively;  $p<0.01$ ), DAS 28 score ( $4.59\pm 1.62$  vs.  $3.84\pm 1.37$ , respectively;  $p<0.01$ ), Larsen score ( $68.42\pm 31.85$  vs.  $54.30\pm 36.76$ , respectively;  $p<0.01$ ), HAQ score ( $0.76\pm 0.64$  vs.  $0.53\pm 0.54$ , respectively;  $p<0.05$ ), CRP ( $23.23\pm 30.82$  vs.  $13.14\pm 17.20$ , respectively;  $p<0.05$ ), ESR ( $33.52\pm 25.38$  vs.  $26.63\pm 30.05$ , respectively;  $p<0.05$ ), leukocyte count ( $8.22\pm 2.54$  vs.  $6.73\pm 2.91$ , respectively;  $p<0.01$ ) compared to anti-CCP negative patients.

**Conclusion:** In the study, it was indicated that Anti-CCP antibodies were associated with severe disease activity, higher functional impairment and worse radiological joint damage in RA. In conclusion, it was found that Anti-CCP antibodies would be valuable tools for evaluating prognosis of the RA patients.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, anti-CCP antibody, rheumatoid factor, prognosis, disease activity

**GİRİŞ**

Romatoid artrit (RA), dünya nüfusunun %0.5-1'ini etkileyen, otoimmün bir sistemik hastalıktır (1-5). Diğer otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi RA hastalarının serumlarında da birçok otoantikör saptanabilmektedir. Bunların arasında romatoid faktör (RF) tanıda destekleyici ve hastalık takibinde yardımcı olarak en sıklıkla kullanılandır. RF IgG'nin Fc kısmındaki antijenik belirteçlere karşı gelişmiş bir otoantikördür (6). RA hastalarında yapılan çeşitli araştırmalarda RF'nin kabul edilebilir bir duyarlılığa (%50-80) sahip olduğu ancak özgüllüğünün düşük (%80-90) olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi inflamatuvar süreçlerde serumda bulunabilmektedir. Yaşla artan bir oranda normal erişkin popülasyonun %5-10'nunda pozitiflik görülebilmektedir (6-8).

Son yıllarda sitrülünlenmiş proteinlere karşı gelişmiş otoantikörlerin RA için oldukça özgül serolojik belirteçler olduğu ve hastalık patogenezinde direkt rolleri bulunabileceği ortaya konmuştur (9). Sitrülin standart olmayan bir amino asittir. Çeşitli proteinlerde arjinin residülerinin  $Ca^{++}$  bağımlı bir enzim olan peptidil arjinin deiminaz (PAD) enziminin etkisi ile deiminasyonu sonucu oluşur (10). İnflamasyon olmuş sinovyal dokuda fibrin gibi sinovyal proteinlerde sitrülünlenmenin geliştiği gösterilmiştir (11). Bu sitrülünlenmiş proteinler RA'da B hücre aktivasyonuna sebep olarak salgısal bağışık yanıtın ortaya çıkmasına sebep olurlar (12,13). RA'da bu sürecin ortaya çıkmasında birçok genetik ve çevresel faktörün etkili olabileceği öne sürülmüştür (14,15). Anti-sıklık sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) antikörleri;

antikeratin antikorları (AKA) ve antiperinükleer faktör (APF) gibi antifilagrin otoantikör ailesine mensup olan IgG tipinde bir antikördür. Bu ailedeki diğer antikörler gibi sitrülünlenmiş epitoplara tanıma özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir (16,17). Anti-CCP antikörlerinin saptanmasına yönelik ilk geliştirilen birinci kuşak ELISA testinin özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu (%98) ancak duyarlılığının RF'ye göre daha düşük olduğu (%68) saptanmıştır (18). Daha sonra geliştirilen ikinci kuşak ELISA testinde ise özgüllükte düşme olmadan duyarlılığın artırılmasına (%80-88) çalışılmıştır (11,19-24). Saklanmış serum örneklerinde yapılan çalışmalarda hastalığın çok erken dönemlerinde hatta artrit bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce RA hastalarında anti-CCP antikörlerinin saptanabildiği bildirilmiştir (24-26). Anti-CCP antikörlerinin özgüllüklerinin yüksek olması, hastalığın erken evresinde saptanabilmeleri ve RF negatif olguların %20-43'ünde pozitifliklerinin gösterilmesi, tanısal anlamda güçlü belirteçler olduklarını düşündürmektedir (18,19,27,28).

RA hastalığında, ilk iki yılda hastaların %90'unda eklem hasarının geliştiği gösterilmiştir. RA'da modern tedavi stratejisi erken dönemde eklem hasarı oluşmadan agresif rejimlerin uygulanmasıdır (10,11, 25,29,30). Bu nedenle hastalığın erken döneminde ortaya çıkan, özgüllüğü yüksek, hastalığın prognozunu önceden tayin edebilecek bir serolojik belirtecin gösterilebilmesinin büyük fayda sağlayacağı kanısına varılmıştır. Anti-CCP antikörlerinin bu anlamda güçlü adaylar olabileceği düşünülmektedir. Eğer anti-CCP antikörlerinin, daha şiddetli seyreden hastalık aktivitesinin ve ağır eklem hasarının bir belirteci olduğu saptanabilirse erken dönemde agresif tedavi gerektiren hastaların seçiminde büyük faydası olacaktır. Bu çalışmada ileri dönem RA hastalarında anti-CCP antikörünün hastalık aktivitesini saptamada kullanılan klinik ve serolojik belirteçlerle ve radyolojik olarak saptanan eklem hasarı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde takip edilen 122 RA hastası (99 kadın, 23 erkek) dâhil edilmiştir. Hastaların tümü American College of Rheumatology (ACR)'nin 1987 yılında yeniden düzenlenen kriterlerine göre kesin tanı almış ve hastalık süreleri en az iki yıl olan hastalardır (31). Nisan-Aralık 2006 tarihleri arasında rutin izlemleri için polikliniğe başvurdukları sırada çalışmaya alınmışlardır. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve demografik özelliklere sahip 50 sağlıklı kan vericisi (40 kadın, 10 erkek) kullanılmıştır. Hastalar hastalık modifiye eden ilaç (DMARD), kortikosteroid, analjezik ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) tedavisi almaktaydılar. Her hasta için bir çalışma formu düzenlenerek hastaların adları, soyadları, cinsiyetleri, yaşları, adres bilgileri, hastalık süreleri, tüm klinik bulguları ve aldıkları tedaviler ayrıntılı bir şekilde kaydedilmiştir. Hastaların hastalık aktivitelerinin klinik olarak değerlendirilmesi için; 28 eklemde (10 PIF, 10 MKF, iki el bileği, iki dirsek, iki omuz eklemi ve iki diz eklemi) hassas ve şiş eklem sayıları belirlenmiştir (32). Hastaların ağrı şiddetlerini 10 cm vizuel analog skala (VAS) üzerinde göstermeleri istenmiştir ve formlara kaydedilmiştir (33). Hastaya ve hekime göre global hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi 10 cm VAS'a göre yapılmıştır. Sabah tutukluğu süreleri sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Tüm hastalar için 28 eklemde hastalık aktivitesi skoru (DAS28) hesaplanmıştır (34). Son bir hafta içinde hastanın çeşitli gündelik aktiviteleri yapabiliyor yapamadığının sorgulandığı Health Assessment Questionnaire (HAQ) formunun Türkçe versiyonu hastalara doldurtulmuş ve fonksiyonel aktivitede kaybının değerlendirilmesinde kullanılmıştır (35). Eklem hasarının radyolojik olarak değerlendirilmesi için hastaların her iki el ve ayak anteroposterior grafileri çekilmiştir. Radyolojik skorlama modifiye Larsen Yöntemine göre yapılmıştır (36-38).

### Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya katıldıkları sırada hastalardan ve kontrol grubundan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, RF ve anti-CCP antikoru seviyelerinin ölçümü için periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. ESH, CRP, lökosit sayısı ve RF için örnekler aynı gün çalışılmıştır. Anti-CCP antikoru çalışması için ayrılan serum örnekleri çalışmanın yapılacağı güne kadar -70°C'de saklanmıştır. ESH ölçümü Westergren Yöntemi (Sed-Rate SRS100/II Greiner Bio-One, Almanya) ile yapılmış ve 12 mm/saat üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Serumlarda CRP ve RF analizi immuno-nefelometrik yöntemle (BN II System, Dade Behring, Almanya) yapılmıştır. CRP için 5mg/L, RF için 15IU/ml üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti-CCP antikorumları ölçümünde saflaştırılmış sentetik sitrülünlenmiş

peptid içeren ikinci kuşak anti-CCP ELISA (IgG) kiti (Euroimmun, Almanya) kullanılmıştır. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda 5 RU/ml'nin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak kabul edilmiştir.

### İstatistiksel Analizler

Sonuçlar, nümerik veriler için ortalama, ortanca ve standart sapma; oranlar için yüzde olarak sunulmuştur. Grup oranları hesaplanmış ve karşılaştırılma ki-kare ve Fisher exact test ile yapılmıştır. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Student t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak yapılmıştır. Varyans analizi için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapılmış, p<0.05 istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 1:** RA hasta grubunda saptanan ortalamalar ve anti-CCP antikoru pozitif ve negatif hastalar arasındaki farklar

	Total RA hasta grubu ±SD*	Anti-CCP pozitif ±SD*	Anti-CCP negatif ±SD*	P
Yaş (yıl)	49.62±12.82	50.09±12.08	48.71±14.26	=0.577
Hastalık süresi (ay)	100.94±86.13	94.63±69.24	113.41±112.30	=0.592
Şiş eklem sayısı	2.48±2.52	2.86±2.82	1.71±1.52	=0.009
Hassas eklem sayısı	5.60±4.76	6.20±5.15	4.41±3.65	=0.047
VAS'a göre ağrı şiddeti (cm)	5.14±2.93	5.35±3.04	4.73±2.69	=0.252
Sabah tutukluğu süresi (dakika)	61.04±74.84	72.05±81.13	39.29±55.24	=0.01
Hastaya göre global hastalık aktivitesi (cm)	5.20±2.70	5.44±2.77	4.73±2.54	=0.129
Hekime göre global hastalık aktivitesi (cm)	4.72±2.62	5.20±2.70	3.78±2.20	=0.004
DAS28 skoru	4.33±1.57	4.59±1.62	3.84±1.37	=0.006
Larsen skoru	63.67±34.09	68.42±31.85	54.30±36.76	=0.007
HAQ skoru	0.68±0.62	0.76±0.64	0.53±0.54	=0.041
CRP (mg/L)	19.84±27.37	23.23±30.82	13.14±17.20	=0.035
ESH (mm/saat)	31.20±27.11	33.52±25.38	26.63±30.05	=0.021
RF (IU/ml)	95.99±141.69	131.16±159.81	26.52±46.93	=0.000
Lökosit(K/uL)	7.72±2.75	8.22±2.54	6.73±2.91	=0.001

\* ±SD (aritmetik ortalama±standart sapma)

## BULGULAR

Yüzyirmiiki RA hastası ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı kan vericisi çalışmaya dahil edilmiştir. Üç hastanın el ve ayak grafilerine ulaşılamamış ve Larsen skorları hesaplanamamıştır. Diğer hastalık aktivitesi parametreleri açısından çalışmaya katılmışlardır. RA'lı hasta grubunda olup ortalama yaş  $49.62 \pm 12.82$  yıl olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama hastalık süresinin  $101 \pm 86$  ay olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması  $48.22 \pm 9.05$  yıl olarak bulunmuştur. Yaş açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0.418$ ). Çalışmaya alınan RA hastaları 99 (%81.1) kadın ve 23 (%18.9) erkekten, sağlıklı kontrol grubu ise 40 (%80) kadın ve 10 (%20) erkekten oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre kadın, erkek dağılımında istatistiksel fark görülmemiştir ( $p=0.862$ ). Genel olarak RA hasta grubunda ortalamalar ve anti-CCP antikor pozitifliğine göre farklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

RA hastalarında anti-CCP pozitifliği ve titreleri ile yaş ( $r=0.095$ ,  $p=0.296$ ) ve hastalık süresi ( $r=0.064$ ,  $p=0.481$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

### Anti-CCP Antikoru ve RF Arasındaki İlişki

Hastaların 81 (%66.4)'inin serumunda anti-CCP antikor pozitif olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun hiçbirinde anti-CCP antikor pozitifliğine rastlanmamıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0.00$ ). Hastaların 72'sinde (%59) RF pozitif olarak saptanmıştır. Tablo 2'de hastalardaki anti-CCP antikor ve RF test sonuçları gösterilmiştir.

Hastaların %53.3'ünde her iki antikor da pozitif olarak saptanmıştır. Anti-CCP antikor RF pozitif hastaların %90.3'ünde, RF negatif hastaların %32'sinde pozitif olarak bulunmuştur. Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların %19.8'inde RF negatif olarak saptanmıştır. Hastaların %27.9'unda ise her iki antikor negatif olarak bulunmuştur. Ortalama serum anti-CCP titresi RA'lı hasta grubunda  $82.28 \pm 86.93$

RU/ml, kontrol grubunda  $0.36 \pm 0.72$  RU/ml olarak bulunmuştur. Hasta grubundaki ortalama anti-CCP antikor titresinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0.00$ ). Anti-CCP ELISA testinin duyarlılığı %66.4 (%95 Confidence Interval (CI) 0.58-0.74), özgüllüğü %100 (%95 CI 0.93- 1.00), pozitif öngörü değeri %100 (%95 CI 0.97- 1.00), negatif öngörü değeri %55 (%95 CI 0.47- 0.62) olarak bulunmuştur. RA hasta grubunda anti-CCP titreleri ile RF titreleri arasında çok kuvvetli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır ( $r=0.582$ ,  $p=0.00$ ). Ortalama anti-CCP antikor titresinin RF pozitif hastalarda RF negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $118.26 \pm 82.58$  RU/ml ve  $30.46 \pm 64.33$  RU/ml;  $p=0.00$ ).

**Tablo 2:** Hasta grubunda anti-CCP antikor ve RF'nin kalitatif pozitifliği ve negatifliği.

	Anti-CCP(-) (%)	Anti-CCP(+) (%)	Toplam (%)
RF (-) (%)	34(%27.9)	16(%13.1)	50(%41)
RF (+) (%)	7(%5.7)	65(%53.3)	72 (%59)
Toplam (%)	41(%33.6)	81(%66.4)	122(%100)

### Anti-CCP Antikoru ve Hastalık Aktivitesi İlişkisi

RA hastalarında anti-CCP antikor titreleri ile hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan klinik parametreler olan HES, ŞES, VAS'a göre ağrı şiddeti, hastaya ve hekime göre global hastalık aktivitesi skoru, sabah tutukluğu süresi ve DAS28 skoru arasında anlamlı bir ilişkinin bulunup bulunmadığına bakılmıştır. Hastalarda anti-CCP antikor titreleri ile ŞES ( $r=0.187$ ,  $p=0.047$ ), hekime göre global hastalık aktivitesi skoru ( $r=0.237$ ,  $p=0.009$ ) ve DAS28 skoru ( $r=0.199$ ,  $p=0.028$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunduğu saptanmıştır. Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama ŞES değerlerinin negatif olanlara göre anlamlı olarak daha

yüksek olduğu bulunmuştur ( $2.86 \pm 2.82$  ve  $1.71 \pm 1.52$ ;  $p=0.009$ ). Benzer şekilde anti-CCP antikor pozitif hastaların HES değerleri negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $6.20 \pm 5.15$  ve  $4.41 \pm 3.65$ ;  $p=0.047$ ). Sabah tutukluğu süreleri anti-CCP antikor pozitif olgularda negatif olanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $72.05 \pm 81.13$  dk ve  $39.29 \pm 55.24$  dk;  $p=0.01$ ). Hekime göre global hastalık aktivitesi ortalama skorunun anti-CCP'si pozitif hastalarda negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ( $5.20 \pm 2.70$  cm ve  $3.78 \pm 2.20$  cm;  $p=0.004$ ). Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama DAS28 skoru anti-CCP antikor negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $4.59 \pm 1.62$  ve  $3.84 \pm 1.37$ ;  $p=0.006$ ).

RA hastalarında, RF titreleri ile ŞES ( $r=0.187$ ,  $p=0.039$ ), VAS'a göre ağrı şiddeti ( $r=0.223$ ,  $p=0.013$ ), hastaya göre global hastalık aktivitesi ( $r=0.243$ ,  $p=0.007$ ), hekime göre global hastalık aktivitesi ( $r=0.315$ ,  $p=0.00$ ) ve DAS28 skoru ( $r=0.321$ ,  $p=0.00$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. RF pozitif olan hastaların ortalama hekime göre global hastalık aktivitesi skoru RF negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $5.25 \pm 2.77$  cm ve  $3.96 \pm 2.19$  cm,  $p=0.005$ ). RF pozitif hastaların ortalama DAS28 skorunun negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $4.63 \pm 1.65$  ve  $3.91 \pm 1.35$ ,  $p=0.009$ ).

### Anti-CCP Antikoru ve Fonksiyonel Aktivite İlişkisi

Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama HAQ skoru negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $0.76 \pm 0.64$  ve  $0.53 \pm 0.54$ ,  $p=0.041$ ). Ancak, RA hastalarında anti-CCP titreleri ile HAQ skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $r=0.109$ ,  $p=0.234$ ). Buna karşılık RA'lı hasta grubunda RF titreleri ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon

bulunurken ( $r=0.203$ ,  $p=0.025$ ), RF pozitif ve RF negatif hastaların ortalama HAQ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $0.76 \pm 0.67$  ve  $0.57 \pm 0.53$ ,  $p=0.258$ ).

### Anti-CCP Antikoru ve Eklem Hasarı İlişkisi

Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama Larsen skorları, anti-CCP'si negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $68.42 \pm 31.85$  ve  $54.30 \pm 36.75$ ,  $p=0.007$ ). Aynı zamanda hastaların serum anti-CCP titreleri ile Larsen skoru arasında çok kuvvetli olmasa da anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ( $r=0.182$ ,  $p=0.048$ ). Bunun yanı sıra RF negatif olup anti-CCP antikor pozitif saptanan hastaların ortalama Larsen skorlarının RF negatif olup anti-CCP antikor da negatif saptanan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $74.00 \pm 35.96$  ve  $51.88 \pm 34.47$ ,  $p=0.024$ ). RF pozitif olan hastaların Larsen skorları RF negatif olanlarla karşılaştırıldığında arada anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $66.97 \pm 32.52$  ve  $58.79 \pm 36.07$ ,  $p=0.123$ ). RF titreleri ile Larsen skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $r=0.113$ ,  $p=0.221$ ).

### Anti-CCP Antikoru ile Akut Faz Reaktanları ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişki

Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama CRP titresi ( $23.23 \pm 30.82$  mg/L ve  $13.14 \pm 17.20$  mg/L,  $p=0.035$ ), ortalama ESH ( $33.52 \pm 25.38$  mm/saat ve  $26.63 \pm 30.05$  mm/saat,  $p=0.021$ ) ve ortalama lökosit sayısı ( $8.22 \pm 2.54$  K/uL ve  $6.73 \pm 2.91$  K/uL,  $p=0.001$ ) değerleri anti-CCP antikor negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak, RA hastalarında anti-CCP titreleri ile serum CRP düzeyi ( $r=0.112$ ,  $p=0.220$ ), ESH ( $r=0.159$ ,  $p=0.080$ ), lökosit sayısı ( $r=0.172$ ,  $p=0.058$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. RF pozitif hastaların ortalama CRP titresi ( $23.62 \pm 28.63$  mg/L ve  $14.39 \pm 25.37$  mg/L,  $p=0.013$ ) ve ortalama ESH ( $35.75 \pm 25.85$  mm/saat ve  $24.64 \pm 27.78$  mm/saat,  $p=0.002$ ) RF negatif olanlara göre anlamlı olarak

daha yüksek saptanmıştır. Lökosit sayısı açısından RF pozitif ve negatif hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $8.10 \pm 2.84$  K/uL ve  $7.17 \pm 2.55$  K/uL,  $p=0.096$ ). Hasta grubunda RF titreleri ile CRP düzeyi  $r=0.275$ ,  $p=0.002$ ) ve ESH ( $r=0.324$ ,  $p=0.00$ ) arasında zayıf da olsa anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Buna karşın, RF titreleri ile lökosit sayısı arasında benzeri bir korelasyon saptanmamıştır ( $r=0.175$ ,  $p=0.053$ ).

### Anti-CCP ve Eklem dışı Tutulum İlişkisi

122 RA hastasının 15'inde (%12.3) extraartiküler tutulum saptanmıştır. Bunların altısında (%4.9) akciğer tutulumu, beşinde (%4.1) subkutan nodül, dördünde (%3.3) Sjögren sendromu bulunmuştur. Eklem dışı tutulum varlığı ile anti-CCP antikor serum titresi ve anti-CCP antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Yine ekstraartiküler tutulum varlığı ile serum RF titresi ve RF pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

### Anti-CCP ve DMARD İlişkisi

Çalışmaya dâhil edilen 122 RA hastasının 98'i (%80.3) tekli veya kombine DMARD tedavisi alıyordu. 58 hasta (%47.5) metotreksat, 60 hasta (%49.2) kinin türevleri (hidroksiklorokin veya klorokin), 42 hasta (%34.4) Salisilazosulfapiridin, 78 hasta (%63.9) steroid (Prednol, Deltacortil, Flantadin), 12 hasta (%9.8) Arava (Leflunomide), bir

hasta (%0.8) biyolojik ajan (İnfliximab) kullanıyordu. Her bir ilaç için kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF değerleri arasındaki farklar Tablo 3'de gösterilmiştir. Metotreksat kullanan ve kullanmayan hastaların anti-CCP antikor titreleri karşılaştırıldığında kullanan hasta grubunda ortalama anti-CCP antikor titresi kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu saptanmıştır ( $99.91 \pm 89.14$  RU/ml ve  $66.29 \pm 82.33$  RU/ml;  $p=0.009$ ). Metotreksat kullanan hastaların ortalama RF titresi ile kullanmayan hastaların RF titresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $120.32 \pm 160.32$  IU/ml ve  $73.94 \pm 119.45$  IU/ml;  $p=0.054$ ). Diğer ilaçlardan herhangi biri için kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

### TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının %66.4'ünün serumunda anti-CCP antikor pozitif olarak saptanmıştır. Anti-CCP antikorunun özgüllüğü ise %100 olarak saptanmıştır. Bu duyarlılık ve özgüllük sonuçları önceki çalışmalarla uyum göstermektedir (7,8,11,39). Hastaların sadece %59'unda RF pozitif olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesindeki değişiklikler ve tedaviye cevap ile RF'nin anti-CCP'ye göre daha büyük dalgalanmalar ve düşüşler gösterdiği saptanmıştır

**Tablo 3:** İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF titreleri

	İlaç kullanan ortalama anti-CCP (RU/ml)	İlaç kullanmayan ortalama anti-CCP (RU/ml)	P	İlaç kullanan ortalama RF (IU/ml)	İlaç kullanmayan ortalama RF (IU/ml)	P
Metotreksat	99.91±89.14	66.29±82.33	=0.009	120.32±160.32	73.94±119.45	=0.054
Kinin türevi	82.65±87.72	81.91±86.88	=0.679	74.02±112.34	117.26±163.35	=0.264
Salisilazosulfapiridin	85.95±89.55	80.35±86.04	=0.491	97.14±138.78	95.38±144.07	=0.922
Steroid	86.02±88.05	75.65±85.50	=0.285	101.50±153.31	86.21±119.39	=0.970
Leflunomide	77.79±93.84	82.77±86.59	=0.847	84.41±151.88	97.25±141.22	=0.248
DMARD	85.41±88.46	69.49±80.90	=0.307	94.52±142.95	101.99±139.27	=0.485

(40,41). Çalışmamızda incelenen hasta popülasyonu hastalık süreleri iki yılın üstünde bulunan ileri RA olgularından oluşmuştur. İleri dönem RA hastalarında yapılan diğer çalışmalarda da anti-CCP antikorunun duyarlılığının RF'den yüksek olduğu gösterilmiştir (8,42). RF negatif olan hastaların %32'sinde anti-CCP antikorunun pozitif olduğu, anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların %19.8'inde RF'in negatif olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar anti-CCP antikorunun tanısalmadaki üstünlüğünü vurgulamaktadır ve önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (19,43). Hastalarda anti-CCP titreleri ile RF arasında çok kuvvetli olmasa da anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ortalama serum anti-CCP antikoru titresinin RF pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bazı araştırmalarda bu çalışmada saptanan ilişki gösterilirken (7,44,45) bazılarında ise bu bağlantı bulunamamıştır (46).

Bu çalışmada anti-CCP antikoru titreleri ve pozitifliğinin daha yüksek DAS28 skoru ile saptanan daha ağır hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da anti-CCP antikorunun daha kötü prognozla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Daha önce yapılan longitudinal çalışmalarda başlangıçta anti-CCP antikoru pozitif bulunan hastalarda izlem sonunda DAS28 skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7,47,48). İki ayrı kesitsel çalışmada da anti-CCP antikoru ile DAS28 skoru arasında bu çalışmadakine benzer bir ilişkinin bulunduğu ortaya konmuştur (8,45). Çalışmamızda RF pozitifliği ve titreleri ile de yüksek DAS28 skorları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. RF daha önce pek çok araştırmacı tarafından ağır hastalık aktivitesi ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (49,50). Ancak her çalışmada bu bağlantı gösterilememiştir (8). Diğer klinik hastalık aktivitesi parametreleri açısından değerlendirildiğinde; çalışmamızda anti-CCP antikoru pozitifliği ve titreleri ile ŞES ve hekime göre global hastalık aktivitesi skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. RF titreleri ile ŞES arasında zayıf bir korelasyon olduğu saptanmış; ancak RF pozitif ve negatif hastalar arasında ŞES açısından bir fark

bulunamamıştır. RF pozitifliği ve titreleri ile hekime göre global hastalık aktivitesi skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulguların ışığında anti-CCP pozitif hastaların hekime geldiklerinde daha ağır bir klinik tablo sergiledikleri kanısına varılmıştır. Rönnelid ve ark., Kastbom ve ark., van der Helm-van Mil ve ark. yaptıkları çalışmalarda başlangıçta anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda izlem sonucunda daha fazla ŞES bulunduğunu ve hekime göre global hastalık aktivitesi skorlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (7,48,51). Çalışmamızda ayrıca, anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların ortalama HES ve sabah tutukluğu sürelerinin anlamlı olarak anti-CCP negatif hastalardan daha yüksek olduğunu saptanmıştır. RF pozitifliği ile benzer bir ilişki bulunamamıştır. Eklem hassasiyeti ve sabah tutukluğu eklemdeki inflamasyonun belirteçleridir. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan metabolik ürünlerin sabah tutukluğuna sebep olduğu düşünülmektedir. Her ikisinin de anti-CCP pozitif hastalarda daha yüksek saptanmaları inflamatuvar sürecin bu hastalarda daha ağır geçtiğini göstermeleri bakımından anlamlıdır.

Zaman içerisinde RA hastalarında görülen eklem harabiyetindeki birikim günlük aktiviteleri yerine getirmede güçlüğü ya da daha ileri boyuta ulaşırsa hiç yapamamaya yol açmaktadır. Çalışmamızda anti-CCP pozitif olan hastalarda fonksiyonel kaybın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anti-CCP antikoru pozitif hastaların ortalama HAQ skoru anti-CCP negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken RF pozitifliği ile böyle bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşın, RF titreleri ile HAQ skoru arasında zayıf da olsa bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Literatürde anti-CCP antikoru pozitifliği ve HAQ skoru ilişkisi konusunda birbiri ile çelişen yayınlar mevcuttur. Çoğu çalışmada bu ilişki gösterilemezken (7,8,25,51,52) Ülkemizde yapılan iki çalışmada anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların HAQ skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptanmıştır (45,53). Bir başka çalışmada Quinn ve ark. özellikle seronegatif hastalarda yüksek anti-CCP titreleri ile fonksiyonel kayıp arasında ilişki bulunduğunu göstermişlerdir (54).



Önceki çalışmalarda RA hastalığında eklemlerde geri dönüşümsüz hasarın ve erozif değişikliklerin en çok hastalığın ilk iki yılında gerçekleştiği gösterilmiştir (55,56). Bu nedenle bu çalışmada hastalık süresi en az iki yıl olan hastalar üzerinde çalışılmıştır. Çalışmamızda anti-CCP antikorunun pozitifliği ve titreleri ile Larsen skoru ile saptanan eklem hasarı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. RF pozitif bulunmasının daha erozif hastalıkla ilişkili olması beklenebilir. Ancak bu çalışmada RF pozitifliği ve titreleri ile Larsen skoru arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu RF açısından şartıcı bir sonuçtur. Çünkü literatürde RF'nin ağır eklem hasarı ile ilişkisini destekleyen birçok yayın bulunmaktadır (50,57). Ancak bu çalışmalarda erken RA olgularında ölçülen RF'nin eklem hasarı ile ilişkisi incelenmiştir. bu çalışmadaki hasta grubu ise ileri RA hastalarından oluşmaktaydı. RF'nin hastalık sürecinde, tedaviye cevapla anti-CCP'ye oranla daha çok değişiklik gösterdiği ve başlangıçta seropozitif olan hastaların zamanla negatifleştiği bilinmektedir (40,41). Çalışmamızda kullandığımız seronegatif hastaların bir kısmının hastalığın başlangıcında seropozitif olması nedeniyle RF ile Larsen skoru arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgu anti-CCP antikorlarının ileri RA olgularındaki eklem hasarını gösteren daha güvenilir bir serolojik belirteç olduğu hipotezini desteklemektedir.

Anti-CCP antikorları ve RF'nin radyolojik olarak saptanan eklem hasarı ile ilişkisini inceleyen daha önce yapılmış çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur. Anti-CCP antikoru ve IgMRF'ün etkinliğinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda; anti-CCP antikorunun özgüllüğünün RA tanısı koymakta daha üstün olduğu ancak IgMRF'nin hastalık prognozunu belirlemede daha iyi bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (40,58). Vittecoq ve ark. radyolojik olarak saptanan eklem hasarının progresyonunu öngörmeye etkili olan ana faktörün RF olduğunu söylemişlerdir. Ancak çalışmalarında anti-CCP ELISA değil, antisitrülinlenmiş filagrin kullanmışlardır (59). Jansen ve ark. anti-CCP antikorunun pozitif bulunmasının IgMRF'nin prediktif değerine sadece

küçük bir katkı sağladığını söylemişlerdir (60). Buna karşılık, daha sonra yapılan çalışmalarda anti-CCP antikorunun hastalık progresyonunu öngörmeye RF'den üstün olduğu yönünde veriler elde edilmiştir (7,43). Birçok çalışmada hastalığın erken döneminde anti-CCP antikoru saptanan hastalarda daha şiddetli bir klinik ilerleme ve daha ağır radyolojik eklem hasarının bulunduğu gözlemlenmiştir (25,47,48). Bunun yanı sıra, hastalığın başlangıcında ve hatta prelinik evrede saptanan anti-CCP pozitifliğinin hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkacak eklem hasarını belirlemede RF'den üstün olduğu bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Vencovsky ve ark. Larsen skorundaki iki yıllık progresyonu öngörmeye anti-CCP antikoru pozitifliğinin RF'den üstün olduğunu söylemişlerdir (61). Meyer ve ark., erken RA hastalarında yaptıkları beş yıllık izlem çalışmasının sonucunda başlangıçta anti-CCP ve APF antikorları pozitif olan hastalarda radyolojik eklem hasarı skorundaki artışın daha çok olduğunu RF ve AKA pozitif hastalarda böyle bir ilişkinin bulunmadığını göstermişlerdir (62). Berglin ve ark. prelinik evrede anti-CCP antikor pozitifliği saptanan RA hastalarında hastalığın başlangıcında ve iki yıllık izlem sonunda saptanan Larsen skorlarının negatiflere göre daha yüksek olduğunu, ancak prelinik evrede RF pozitifliği saptanan hastalarda böyle bir ilişkinin bulunmadığını saptamışlardır (63). Bu çalışmada benzer şekilde ileri dönem RA hastalarında yapılan kesitsel bir çalışmada anti-CCP antikoru pozitifliği ve titreleri ile eklemde radyolojik olarak saptanan hasar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilirken RF ile böyle bir ilişki bulunmamıştır (8).

Çalışmamızda RF negatif olup anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların Larsen skorlarının RF negatif olup anti-CCP antikoru da negatif olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç RF negatif hastalarda anti-CCP antikorlarının ağır eklem hasarının bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da RF negatif hastalarda eklem hasarındaki progresyon için tek prediktif faktörün anti-CCP titresi olduğu ve

beş yıllık izlem sonucunda RF negatif anti-CCP pozitif hastalarda RF negatif anti-CCP negatif hastalara göre daha ağır eklem hasarı geliştiği saptanmıştır (54, 62). Çalışmamızın sonuçlarına göre RF negatif hastalarda mutlaka anti-CCP antikor pozitifliğinin incelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada anti-CCP RA'da antikorlarının hastalık aktivitesinin klinik ve radyolojik belirteçlerinin yanı sıra serolojik belirteçleri ile de ilişkisi incelenmiştir. Anti-CCP antikoru pozitif bulunan hastalarda negatif bulunanlara göre CRP, ESH ve lökosit sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu ilişki anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda daha yüksek bir inflamatuvar cevabın olduğunu göstermektedir. Yine, çalışmamızda RF pozitifliği ile CRP ve ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken lökosit sayısı ile böyle bir ilişkinin bulunmadığını saptanmıştır. Daha önceki yayınlarda yine bu konu ile ilgili birbiri ile uyumsuz sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmacılar anti-CCP antikoru pozitif hastalarla negatif olanlar arasında CRP, ESH düzeyleri ve lökosit sayısı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (45,64). Diğer bazı çalışmacılar ise anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda CRP ve ESH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduklarını göstermişlerdir (7,47,48). Akut faz reaktanları inflamasyonun özgül olmayan belirteçleri oldukları için ırksal farklılıklar, ölçüm yöntemleri ve araya giren diğer inflamatuvar durumlar sebebi ile yapılan her çalışmada aynı sonuçların elde edilememiş olması olağandır.

Çalışmamızda anti-CCP ve RF pozitifliği ile eklem dışı tutulum arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde RF pozitif hastalarda eklem dışı tutulumun daha fazla olduğu ancak anti-CCP pozitif hastalarda böyle bir ilişkinin saptanmadığını belirten yayınlar bulunmaktadır (42,45). Bu çalışmada RF pozitif hastalarda böyle bir ilişki saptanamamasının sebebinin hastaların aldıkları tedavilerden ve hasta grubumuzdaki eklem dışı tutulumun azlığından kaynaklanıyor olabileceği kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada DMARD tedavisi alan ve almayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF titreleri kendi aralarında karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark bulunamamıştır. İlaçların her biri ayrı ayrı incelendiğinde metotreksat kullanan hastaların ortama anti-CCP antikoru titrelerinin kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin hastaların muayeneye geldiklerinde hekim tarafından anti-CCP antikoru düzeyleri bilinmese de daha ağır bir klinik tablo sergiledikleri için tedavilerinde metotreksat kullanımının tercih edilmesinden dolayı olabileceği kanısına varılmıştır. Bu, çalışmanın diğer bulguları ile de uyumludur. Kastbom ve ark. da bu çalışmanın bulgularını destekler biçimde anti-CCP pozitif hastalarda anti-CCP durumu tespit edilmeden önce DMARD tedavisine başlanmasının daha fazla olduğunu ve metotreksat kullanımının anti-CCP pozitif grupta negatif olan gruba göre daha fazla olduğunu saptamışlardır (7).

Özetle, bu çalışmada anti-CCP antikoru bulunan hastalarda hastalık aktivitesinin daha şiddetli, fonksiyonel kaybın daha fazla ve radyolojik bulguların daha ağır olduğu saptanmıştır. Çalışmamız kesitsel olarak düzenlenmiş olduğu için neden-sonuç çıkarımlarına gitmeyi zorlaştırmıştır. Ancak elde edilen veriler ve gösterilen ilişkiler RA hastalarında anti-CCP antikoru varlığının daha agresif klinik prognozla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Anti-CCP antikorunun RA hastalığının klinik takibinde, fonksiyonel kaybın ve radyolojik olarak saptanan eklem hasarının değerlendirilmesinde ve erken dönemde daha agresif tedavi gerektiren hastaların seçiminde faydalı bir belirteç olabileceği düşüncesine varılmıştır. Ancak anti-CCP antikorlarının RA hastalığındaki gerçek değerlerini ortaya koyabilmek için ileri dönemde moleküler ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990; 322(18): 1277-89.
2. GümüŖdiŖ G. Romatoid artrit. GümüŖdiŖ G, DođanavŖargil E (editörler). *Klinik Romatoloji.* İstanbul: Deniz Matbaası 1999; 269-78.
3. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev.* 1981;3: 27-44.
4. Buch M, Emery P. The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hosp Pharm* 2002; 9: 5-10.
5. Weissmann G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004 ;10(3 Suppl): S26-31.
6. Griesmacher A, Peichl P. Autoantibodies associated with rheumatic diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2001 ; 39(3): 189-208.
7. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004 ;63(9): 1085-9.
8. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(3): 281-6.
9. van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2(4): 249-51. Epub 2000 May 24.
10. Khosla P, Shankar S, Duggal L. Anti CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004 : 12 : 143 -46.
11. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2002; 60(10): 383-8.
12. López-Hoyos M, Marquina R, Tamayo E et al. Defects in the regulation of B cell apoptosis are required for the production of citrullinated peptide autoantibodies in mice. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2353-61.
13. Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM et al. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(9): 2489-500.
14. Zhou Z, Ménard HA. Autoantigenic posttranslational modifications of proteins: does it apply to rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14(3): 250-3.
15. Suzuki A, Yamada R, Chang X et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003; 34(4): 395-402.
16. Schellekens GA, de Jong BAW, Van den Hoogen FHJ, Van de PutteLBA, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998, 101(1): 273-81.
17. Sebbag M, Simon M, Vincent C et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1995; 95(6): 2672-9.
18. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000 43(1): 155-63.
19. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(1): 20-5.
20. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(9): 870-4.
21. Suzuki K, Sawada T, Murakami A et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2003; 32(4): 197-204.
22. Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab.* 2002; 21(7): 34-6.
23. Pinheiro GC, Scheinberg M A, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2003; 139(3): 234-5.
24. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(10): 2741-9.
25. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(8): 1831-5.
26. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(2): 380-6.

27. 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.
28. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(3): 709-15.
29. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res*. 2000; 2(3): 236-43.
30. Bukhari M, Harrison B, Lunt M, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(6): 1248-53.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3): 315-24.
32. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(1): 38-43.
33. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim JF, Weis OF, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34(2): 234-9.
34. Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(1): 44-8.
35. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(2): 137-45.
36. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(9): 817-27.
37. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1977; 18(4): 481-91.
38. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol*. 1995; 22(10): 1974-5.
39. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2005; 44(11): 1122-6.
40. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3776-82.
41. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalle S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(3): R264-72.
42. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12): 1587-93.
43. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger 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; 63(9): 1079-84.
44. Zeng X, Ai M, Tian X et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(7): 1451-5.
45. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(1): 17-23.
46. Bongi SM, Manetti R, Melchiorre D et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. *Autoimmunity*. 2004; 37(6-7): 495-501.
47. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(9): 1090-5.
48. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(12): 1744-9.
49. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(3): 246-53.

50. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 1976; 4(4): 299-326.
51. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(5): R949-58
52. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(5): 677-80.
53. Samanci N, Ozdem S, Akbas H et al. Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97(8): 1120-6.
54. Quinn MA, Gough AK, Green MJ et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(4): 478-80.
55. Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47(8): 648-53.
56. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995; 34 Suppl 2: 74-8.
57. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(3): 246-53.
58. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(7): 809-14.
59. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(8): 939-46.
60. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkman BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1691-5.
61. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(5): 427-30.
62. Meyer O, Labarre C, Dougados M et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(2): 120-6.
63. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4): 453-8.
64. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1050: 295-303.

