

Romatoid artritli hastalarda anti-siklik sitrülünize peptit (Anti-CCP) antikorunun ve IL-6 seviyelerinin klinik aktiviteyle ilişkisi

Yunus Ugan, Ali Kutlucan, Orkan Turan, Mehmet Şahin, Ercan Tunç, Tekin Taş.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Isparta.

Özet

Amaç: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDUTF) Romatoloji Polikliniğine başvuran romatoid artrit (RA)'li hastalarda anti-siklik sitrülünize peptit (Anti-CCP) antikorunun ve IL-6 seviyelerinin klinik aktiviteyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Hastalar-Method:** Çalışmamıza SDUTF Romatoloji ünitesinde ayaktan ya da yatarak takip edilen Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerini dolduran çoğunluğu klinik olarak aktif 30 RA hastası (E/K; 3/27) ile 22 sağlıklı kontrol (E/K; 2/20) ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterlerini dolduran 29 Ankilozan Spondilit (AS)'li hasta (E/K; 4/25) da hastalıklı kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmamızda klinik aktivite göstergesi olarak IL-6, ESR, CRP ve RA'li hastalar için DAS 28 modifiye hastalık aktivitesi AS'li hastalar için de Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanılmıştır. **Bulgular:** Tüm RA'li olgular değerlendirildiğinde anti-CCP antikor pozitifliği ile DAS 28 skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r = 0.172$, $p = 0.364$). DAS 28 skoru ile CRP arasında oldukça anlamlı bir ilişki ($r = 0.525$, $p = 0.006$) varken, IL-6 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = 0.09$, $p = 0.629$). RA'li hasta grubunda anti-CCP antikoru ile CRP arasında ($r = 0.399$, $p = 0.029$) ve anti-CCP ile ESH arasında ($r = 0.490$, $p = 0.006$) orta derecede pozitif korelasyonlar bulunmasına rağmen IL-6 ile yoktu ($r = 0.146$, $p = 0.440$). Ancak anti-CCP antikor titresiyile IL-6 düzeyleri kıyaslandığında anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = 0.462$, $p = 0.01$). **Sonuç:** RA'li hastalarda anti-CCP antikorları ve IL-6 seviyeleri ile klinik aktivasyon arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak anti-CCP antikor titresiyile IL-6 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyonun klinik öneminin araştırılması için daha geniş kapsamlı bir çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, DAS 28, Anti-CCP, İnterlökin 6

Abstract

Relationship between anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody and IL-6 Levels and clinic activity in rheumatoid arthritis patients.

Aim: Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody and IL-6 relationship with clinic activity in rheumatoid arthritis (RA) patients have been investigated. **Patients and Methods:** Clinically active 30 RA patients (M/F, 3/27) who fulfilled the criteria of Association of American College of Rheumatology (ACR) and 22 healthy controls (M/F, 2/20) and 29 Ankylosing Spondylitis (AS) patients (M/F, 4/25) who fulfilled the criteria of European Spondyloarthropathies Working Group (ESSG) were enrolled to the study who applied to SDUTF Rheumatology clinic both as inpatient and outpatient. IL-6, ESR, CRP and modified DAS 28 activity index for RA patients and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for AS patients were used. **Results:** Anti-CCP antibody positivity was not significantly correlated with DAS 28 score in the basis of all RA patients ($r = 0.172$, $p = 0.364$). A quite significant relationship between DAS 28 score and CRP was observed ($r = 0.525$, $p = 0.006$), while there wasn't a significant association between IL-6 levels ($r = 0.09$, $p = 0.629$). In patients with RA there was a positive, moderate correlation between anti-CCP antibody titers and CRP ($r = 0.399$, $p = 0.029$) and between anti-CCP and ESR ($r = 0.490$, $p = 0.006$). But there wasn't a significant correlation between anti-CCP antibody titers and IL-6 levels ($r = 0.146$, $p = 0.440$). **Conclusion:** In patients with RA there wasn't a relationship between anti-CCP antibody titers and IL-6 levels with the clinical activation. However a positive correlation between anti-CCP antibody titers and IL-6 levels were observed. More extensive studies are needed to investigate the clinical importance of this correlation.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, DAS 28, Anti-CCP, İnterleukin-6

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Yunus UGAN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,
Romatoloji BD, Isparta
Email : dryunusugan@hotmail.com

Müracaat tarihi: 14.06.2011
Kabul tarihi: 17.02.2012

Giriş

RA etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, eklemlerde simetrik, eroziv sinovit ile karakterize inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır (1-3). Sıklıkla dalgalanmalarla seyrederek ve tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem destrüksiyonu, deformite, disabilite ve hatta prematür ölümle sonuçlanabilir (4).

RA için patognomonik bir test olmadığından tanı klinik ve laboratuvar gözlemlerinin birleşimine dayanmaktadır. RA tüm toplumlarda gösterilmiştir ve prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişmektedir. Türkiye’de bu oran %0,36 olarak saptanmıştır (5). İnsidans erkeklerde 45 yaşından sonra artmakta, kadınlarda ise 45 yaşına kadar artıp daha sonra bir plato çizmekte ve 75 yaşından sonra da düşmektedir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir (6).

Etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber enfeksiyöz ajanlar, genetik faktörler, immün sistem bozukluğu, travma, stres, cinsiyet, endokrin, metabolik, çevresel, nutrisyonel ve psikososyal faktörler etiyojide suçlanmaktadır (7). Hastalık kısa sürede destrüktif hale geldiği için tedaviye erken başlanmalıdır. RA kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, kontrol altına alınamayan bir hastalık değildir. Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde amaç normal, fonksiyonel, bağımsız bir yaşamın sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu da eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması ve ağrının azaltılmasıyla mümkün olur (8,9). RA’nın sinovyumuna bakıldığında proinflamatuvar sitokinlerle antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulduğu, baskın olan grubun proinflamatuvar sitokinler olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında TNF-, IL-1, IL-6, IL-17 ve IL-18 sayılabilir. RA’de esas rol oynayan sitokinler IL-1 ve TNF-’dir. IL-6 ise RA’li hastaların hem sinovyumunda hem de serumunda yüksek titrede saptanmaktadır. Eklemde özellikle sinovyal fibroblastlar başta olmak üzere aktive makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanmaktadır (10). Karaciğerde akut faz reaktanlarından CRP, serum amiloid, haptoglobulin ve fibrinojen sentezini başlatmaktadır (11). Günümüzde bu sitokinlere karşı hedef tedaviler başarıyla kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda RA için spesifitesinin yüksek olduğu bilinen anti-CCP antikorunu ile RA’li hastalarda yüksek miktarlarda sentezlenen IL-6’nın hastalık aktivitesiyle ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde ayaktan ya da yatarak takip edilen Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerini (12) dolduran çoğunluğu klinik olarak aktif 30 RA hastası (E/K; 3/27) ile 22 sağlıklı kontrol (E/K; 2/20) ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterlerini dolduran 29 Ankilozan Spondilit (AS)’li hasta (E/K; 4/25) da hastalıklı kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastaların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı ve klinik bulguları kaydedildi. Başka bir sistemik hastalığı, akut ve kronik infeksiyonu bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik aktivite göstergesi olarak IL-6, ESR, CRP ve RA’li hastalar için DAS 28 modifiye hastalık aktivitesi (13,14), AS’li hastalar için de Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) (15) kullanılmıştır. Bu parametrelerle özellikle anti-CCP antikorları arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

İstatistik analizlerde tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma) uygulandı. İleri istatistiksel analizlerde; ortalamalar arası farkın anlamlılığını ölçmek üzere nonparametrik Mann-Whitney U testi veya parametrik student-t testi uygulandı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusallık, pearson korelasyon analizi veya Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Tüm analizlerde p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Hasta grupları hastalık süreleri bakımından birbirleriyle uyumlu idi, ancak görülme sıklıkları farklı yaşlarda pik yapan hastalıklar olması nedeniyle RA’li hastaların yaş ortalamaları AS’lilere göre daha yüksek idi. Cinsiyet açısından da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri

Grubu	RA(n=30)	AS(n=29)	Kontrol(n=22)
Yaş (yıl, mean±SD)	47.3±14.4	36.8±10.1	42.9±11.8
Cins (E/K)	3/27	4/25	2/20
Hastalık süresi (yıl, mean±SD)	5.2±3.26	8.5±7.14	-----

RA'li hastalardaki RF pozitifliği %63.3, anti-CCP antikoru pozitifliği %53.3 idi. Ancak RF'ü negatif olan 2 RA'li olguda anti-CCP antikoru pozitifliği. Hem Anti-CCP hem de RF pozitifliği olan 10 RA'li olgu vardı.

Klinik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla tetkik edilen ESH, CRP, IL-6, RA'liler için DAS 28, AS'liler için BASDAI değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Çalışma grubundaki hem RA, hem de AS'li hastaların hepsinde ESH, CRP, IL-6 değerleri kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda yüksek idi (Tablo 3 ve 4). RA ve AS'li olgular arasında ise ESH, CRP ve IL-6 değerleri benzer idi (Tablo 5). Anti-CCP antikoru hem AS grubunda hemde kontrol grubunda negatif olarak saptandı. AS'li hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında ESH, CRP ve IL-6 değerleri AS'li grubun lehine anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 2: Çalışma gruplarına ait laboratuvar sonuçları ve klinik aktivite skorları*

Grubu	RA(n=30)	AS(n=29)	Kontrol(n=22)
ESH	33.50±28.00	42.14±20.40	13.27±7.33
CRP	29.33±38.55	32.38±45.18	3.30±0.66
IL-6	27.62±64.64	9.07±12.04	2.34±0.94
Anti-CCP	19.66±31.18	1.36±0.08	1.45±0.15
DAS28	5.14±1.49	-----	-----
BASDAI	-----	2.13±0.88	-----
RF pozitif olgular	19 (%63.3)	-----	-----
Anti-CCP pozitif olgular	16 (%53.3)	-----	-----

*DAS 28: RA'li hastalarda 28 eklem bulguları ve ESR kullanılarak tespit edilen hastalık aktivite skoru

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit hastalık aktivite indeksi

RA'li hastalar DAS 28 skoruna göre (DAS 28<3.2 ve DAS 28?3.2) değerlendirildiğinde 4 olgu hafif klinik aktiviteye, 26 olgu da aktif klinik tablosuna sahipti. Remisyon olarak kabul edilen 2.6'dan küçük skora sahip olgu yoktu. Sadece 1 olguda bu değer 2.6 idi. Tüm RA'li olgular birlikte değerlendirildiğinde anti-CCP antikoru pozitifliği ile DAS 28 skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r = 0.172$, $p = 0.364$). DAS 28 skoru ? 3.2 olanlar ile anti-CCP antikoru arasında ilişki araştırıldığında da yine anlamlı bir ilişki bulunamadı ($r = 0.129$, $p=0.530$). DAS 28 skoru ile CRP arasında oldukça anlamlı bir ilişki ($r = 0.525$, $p = 0.006$) varken, IL-6 değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r = 0.09$, $p = 0.629$). Ayrıca, RA'li hasta grubunda anti-CCP antikoru ile CRP arasında ($r = 0.399$, $p = 0.029$) ve anti-CCP ile ESH arasında ($r = 0.490$, $p= 0.006$) orta derecede pozitif bir korelasyon saptanırken anti-CCP antikoru titresiyle

IL-6 düzeyleri kıyaslandığında anlamlı bir korelasyon saptandı ($r =0.462$, $p=0,01$). RA'li hasta grubunda ESH ile CRP arasında ise güçlü bir korelasyon vardı ($r = 0.659$, $p= 0.309$).

Tablo 3: RA ve sağlıklı kontroller arasında inflamatuvar belirteçler ve anti-CCP antikoru karşılaştırılması

Grubu	RA(n=30)	Kontrol(n=19)	P değeri
CRP	29.32±38.54	3.30±0.66	0.000
ESH	33.50±27.96	13.27±7.33	0.007
IL-6	27.62±64.64	2.34±0.94	0.002
Anti-CCP	19.66±31.18	1.45±0.15	0.000

AS'li hastaların klinik aktivitesinin değerlendirilmesinde kullandığımız BASDAI skorlaması 18 hastada aktif kabul edilen 2 skorunun üstündeydi. BASDAI ile sadece CRP arasında oldukça anlamlı bir ilişki vardı ($r = 0.482$, $p= 0.008$). AS'li hastalarda ESH ile CRP arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r = 0.196$, $p = 0.309$).

Tablo 4: AS ve sağlıklı kontroller arasında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

Grubu	AS(n=29)	Kontrol(n=19)	P değeri
CRP	32.38± 45.18	3.30±0.66	0.000
ESH	42.14± 20.39	13.27±7.33	0.000
IL-6	9.07± 12.04	2.34±0.94	0.013

Tablo 5: RA ve hasta kontrol grubu AS'liler arasında inflamatuvar belirteçler ve anti-CCP antikoru karşılaştırılması

Grubu	AS(n=29)	RA(n=30)	P değeri
CRP	32.38± 45.18	29.32 ±38.54	0.781
ESH	42.14± 20.39	33.50± 27.96	0.180
IL-6	9.07± 12.04	27.62 ±64.64	0.133
Anti-CCP	1.36± 0.08	19.66± 31.18	0.003

Tartışma

RA en sık görülen otoimmün romatizmal hastalık olmasına rağmen tanısı, erken tanısı ve klinik takibine yönelik spesifik ve kolayca uygulanabilir bir laboratuvar yöntemi henüz bulunmamaktadır. Şimdiye kadar RA'den şüphelenilen olgularda en sık kullanılan serolojik test romatoid faktörler olmuştur. RF'ler gamaglobulinlerle reaksiyona giren, çoğunluğu IgM sınıfı immunglobulinlerden oluşan antikordur. Klinikte yaygın olarak ölçülen IgM RF'dür. RF, RA'li hastaların %60-80 kadarında pozitif bulunur. RF sensitif ancak RA için pek de spesifik olmayan bir

serolojik testtir. RF, RA dışında sağlıklı insanlarda, çeşitli infeksiyon hastalıkları seyrinde veya diğer otoimmün hastalıklarda değişik oranlarda pozitif bulunabilmektedir. Son yıllarda RA dışındaki hastalıklarda ve sağlıklı insanlarda neredeyse hiç saptanmayan, flaggrin adı verilen proteinlerin henüz net olarak bilinmeyen bir yolla sitrülün amino asidi rezidülerine yıkıldığı gerçeği oraya çıkmıştır. Bu oluşan protein yapıdaki sitrülün rezidülerinin immünojenik ve hatta artritogenik olduklarına dair veriler elde edilmiştir (16). Sitrülün, RA'li hastaların sinovyalılarında da gösterilmiştir. İşte bu yapılar karşı gelişen anti-CCP antikorlarının da RA patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. RA'li hastalarda yapılan çalışmalar bu antikorun RA kliniğinin ortaya çıkmasından yıllar öncesinde bile ortaya çıkabildiğini, RA için oldukça spesifik olduğunu göstermektedir. Bu antikora sahip RA'li hastaların kemik erozyonları ve radyolojik bulgular açısından daha kötü prognoza sahip oldukları da gösterilmiştir. Hatta bu nedenle anti-CCP antikorlar kötü prognoz göstergesi olarak da kabul edilmektedir (17). Biz de bu çalışmamızda RA için spesifitesinin yüksek olduğu bilinen bu antikorun RA'te klinik aktivite tayininde kullanılıp kullanılmıyacağını araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza alınan RA'li hastaların %63.3'ünde RF, %53.3'ünde ise anti-CCP antikorlar pozitif idi. RF negatif 2 hastamızda anti-CCP antikor pozitif saptandı. Hasta kontrol grubu olan AS'li grupta ve sağlıklı kontrollerin hiçbirinde anti-CCP antikor pozitifliği bulunmadı. Anti-CCP antikorunun sensitivitesi %53, spesifitesi % 100 idi. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda anti-CCP antikorunun sensitivitesinin %52-65, spesifitesinin de %98-100 olduğu belirtilmiştir (18,19).

Çalışma grubumuzdaki RA'li ve AS'li hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak yaş ve cins açısından farklılık yoktu. RA'li hastalarda anti-CCP antikorunu hem ESH hem de CRP ile orta derecede korele idi. Ancak IL-6 ile ilişki bulunamadı. Klinik aktivite tayini için kullanılan DAS 28 skoru ile anti-CCP antikorunu, ESH ve IL-6 arasında korelasyon bulunmadı. Sadece CRP ile DAS 28 skoru arasında orta derecede pozitif bir korelasyon vardı. Literatüre bakıldığında hastalık aktivitesini gösteren DAS 28 skoru ile anti-CCP antikorunu arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (20-23).

Son yıllarda RA başta olmak üzere bir takım romatizmal hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasıyla hedefe yönelik tedaviler gündeme

gelmiştir. Bunlar özellikle sitokin bazlı tedaviler olup IL-6'da bunlardan bir tanesidir. Önceki yıllarda IL-6 ile hastalık aktivasyonunu karşılaştıran çok fazla çalışma olmamakla beraber IL-6 reseptör monoklonal antikorunu olan tocilizumab molekülünün keşfiyle yeni çalışmalar gündeme gelmiştir. Bir çalışmada IL-6 düzeyiyle hastalık aktivite indeksi olan DAS 28 skoru arasında önemli korelasyon saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda ise IL-6 düzeyleri ile DAS 28 skoru arasında korelasyon saptanmadı. Ancak anti-CCP antikor titresiyle IL-6 düzeyleri kıyaslandığında anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = 0.462$, $p = 0.01$). Bunun sonucunda anti-CCP antikor titresi yüksek olan RA'li hastalarda IL-6 reseptör monoklonal antikorunu olan tocilizumabın daha etkin olabileceği ve bunun da hasta sayısının çok daha fazla olduğu kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

AS'li hasta gruplarında ESH, CRP ve IL-6 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu grupta BASDAI ile CRP arasında orta derecede korelasyondan başka anlamlı bir bulgu elde edilmedi. RA ve AS hastaları kendi aralarında değerlendirildiğinde her iki grup arasında sadece AS'lilerde anti-CCP antikorunu anlamlı olarak düşük saptandı. Her iki grup arasında ESH, CRP ve IL-6 açısından istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 3). Her iki gruptaki inflamatuvar göstergelerin benzer oranda olması anti-CCP antikorlarını karşılaştırabilmemiz açısından uygundu. AS'li hastalarda anti-CCP antikorlarının hiç saptanmaması bu antikorun RA'e spesifik olmasını destekliyordu. Literatürde anti-CCP antikorlarının RA dışında sistemik lupus eritematozda % 2, psöriatik artritte % 2, AS'de % 1, hepatit C de % 1, Sjögren sendromunda % 3 oranında pozitif saptanabileceği bildirilmiştir (25).

Sonuç olarak, bu çalışma RA'li hastalarda hastalık aktivasyonunun göstergesi olan DAS 28 skorunun anti-CCP antikorları ve IL-6 düzeyleriyle ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak anti-CCP antikorlarıyla ESH ve CRP arasında orta derecede korelasyon saptanmıştır. Dolayısıyla anti-CCP ile klinik aktivite ilişkisi ve DAS 28 hastalık aktivite skorlama yönteminin güvenilirliği hakkında geniş popülasyonlu yeni çalışmalar yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Zvaifler NJ: Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions. McCarty DJ, Kopman WJ. (eds). Lea and Febiger, Pennsylvania 1993; 723-36.
2. Wilder RL. Rheumatoid Arthritis, Epidemiology,

- Pathology and Pathogenesis. In: Schumacher RH, eds. *Primer on the Rheumatic Disease*. Arthritis Foundation, 1993; 86-89.
3. Harris ED. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders 1993; 833-73.
 4. Hochberg MC. Adult and Juvenile Rheumatoid Arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiology Rev* 1981; 3: 27-44.
 5. Akkoç N, Akar S. Romatoid artrit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-6.
 6. Wolheim FA. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 1998; 27: 18-24.
 7. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. 1993; 874-11.
 8. Harris ED. Rheumatoid Arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 332: 1277-89.
 9. Mc Grego AJ, Silman AJ. Classification and Epidemiology. Klippel JH, Dieppe PS (eds). Mosby, London 1998; 5: 1-6.
 10. Yoshizaki K, Nishimoto N, Mihara M. Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction with humanized anti-IL-6 receptor antibody. *Springer Seminar Immunopathol*. 1998; 20: 247-59.
 11. Cronstein BN. Interleukin-6: A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007; 65: 11-5.
 12. Cutolo M, Serio B, Accardo S. Androgens in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology in Europe*. 1995; 1: 211-14.
 13. Prevoo 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: 44-8.
 14. Balsa A, Carmona L, González-Álvaro I, Belmonte MA, Tina X, Sanmartí R. Value of DAS-28 and DAS 28-3 as compared to ACR-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 40-6.
 15. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 280-4.
 16. Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, et al. 17) Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during three years in early rheumatoid arthritis (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1085-89.
 18. Us D, Gülmez D, Haşcelik G. . *Mikrobiyol Bul*. 2003; 37: 163-70.
 19. Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. 2005; 24: 673-6.
 20. De Rycke L; Verhelst X; Kruithof E; Van den Bosch F; Hoffman I E A, et al. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64: 299-302.
 21. Correa PA, Tobon GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, et al. Anti cyclic citrullinated antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. *Biomedica* 2004; 24:140-52.
 22. Alexiou I, Germeis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 511-3.
 23. Aridoğan BC, Kaya S, Savaş S, Cetin ES, Akkuş S, Demirci M. The role of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in serologic diagnosis and evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis. 2008 ; 42: 669-74.
 24. A. Shingada, V. Chewolkar & L. Bichile : Assessment of disease activity in Rheumatoid Arthritis using urinary CTx-I levels as a marker of bone destruction and serum IL-6 as a marker of inflammation.. *The Internet Journal of Rheumatology*. 2009; 6: 1.
 25. J Avouac, L Gossec, M Dougados. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 845-51.