

Romatoid artrit tanısı için kan sayım değerleri, sitrik sitrülün peptit (ccp) için referans olabilir mi?

Can complete blood count be a reference for citric citrullin peptide (ccp) in the diagnosis of rheumatoid arthritis?

Serap SATIŞ¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Romatoid artrit etiyolojisi bilinmeyen, otoimmün bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Tanı; klinik ve laboratuvar testlerin yardımıyla konur. Sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan tetkik anti-sitrik sitrülün peptittir. Maliyetinin yüksek olması ve her laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle romatoid artrit şüphesi olan her hastada anti-sitrik sitrülün peptit tetkiki yapılamamaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız anti-sitrik sitrülün peptit ile tam kan sayımı markırları, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmada Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine, Ocak 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında, travma öyküsü olmadan eklem ağrısı ile başvurmuş ve anti-sitrik sitrülün peptit tetkiki yapılmış 64 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bunların 33'ünde anti-sitrik sitrülün peptit pozitif, 31'inde ise negatif idi. Hastaların, demografik özellikleri ve tam kan sayım parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Anti-sitrik sitrülün peptit pozitif olan grupta RBC ($p=0.011$) ve N/L oranı ($p=0.026$) daha yüksek iken MCH ($p=0.006$) değerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Klinikte uygun ise N/L oranı ve RBC yüksekliği saptanması, erken romatoid artrit tanısı açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Tam kan sayımı, Sitrik sitrülün peptit.

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease with unknown etiology. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis is important. Clinical and laboratory tests are used for the diagnosis of the disease.

Anti-citric citrullin peptide, the test with the highest sensitivity and specificity. Anti-citric citrullin peptide assay cannot be performed in all patients with suspected rheumatoid arthritis because of high cost and inability to work in each laboratory. Our aim in this study is to investigate the relationship between complete blood count markers, erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein with anti-citric citrullin peptide.

Material and Methods: The study included a retrospective review of the files of 64 patients who were admitted with joint pain without a history of trauma and who had an anti-citric citrullin peptide assay at the Harran Medical Faculty Department of Physical Medicine and Rehabilitation policlinic, between January 2017 and June 2017.

Results: While RBC ($p = 0.011$) and N / L ratio ($p = 0.026$) were higher, MCH ($p = 0.006$) was found to be lower in anti-citric citrullin peptide positive group.

Conclusion: If appropriate in the clinic, the N / L ratio and RBC height may be guiding for early rheumatoid arthritis diagnosis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Complete blood count, Anti-citric citrullin peptide.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Serap SATIŞ

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü,
63300, Şanlıurfa/Türkiye

Tel: +90 (414) 318 3027,

Fax : +90 (414) 318 3192

E-mail: mdseraps@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 27.11.2018

Giriş

Romatoit artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen daha çok sinovyal eklemleri etkilemesine rağmen sistemik tutulum da gösterebilen otoimmün bir hastalıktır. Kısa sürede eklemlerde destrüksiyona neden olabileceğinden erken tanı ve tedavisi önemlidir (1). Hastalık akut alevlenme ve remisyonlarla seyreder. Tanı, klinik ve yardımcı laboratuvar testler ile konur. Günümüzde erken hastalık tanısında anti sitrik sitrülün peptit (anti-CCP) pozitifliği en önemli belirteçlerdendir. Anti-CCP'nin sensitivitesi %67.5, spesifitesi ise %99.3'dür (2). Anti-CCP, sitrülün içeren sirküler bir peptide karşı oluşmuş IgG tipinde bir otoantikordur (3). 2010 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League against Rheumatism (EULAR), RA sınıflandırma kriterleri arasına girmiştir (4). Günümüzde RA'nın erken tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Romatoit artrit hastalık aktivitesini değerlendirmede en sık eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) kullanılır. Son zamanlarda; ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit (N/L) ve platelet/lenfosit (P/L) oranlarının da inflamasyon takibinde kullanılabileceği vurgulanmaktadır (5,6).

Maliyetinin yüksek olması ve her laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle RA şüphesi olan her hastada anti-CCP tetkiki yapılamamaktadır. Bu nedenle anti-CCP istenecek hasta seçiminde düşük maliyetli ve hemen hemen tüm laboratuvarlarda çalışılabilen kan parametreleri bize yardımcı olabilir mi diye düşündük. Bu çalışmada anti-CCP ve tam kan sayımı parametreleri, ESH VE CRP arasında bir ilişki olup olmadığını görmek amacıyla retrospektif bir analiz yaptık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine, Ocak 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında travma öyküsü olmadan eklem ağrısı ile başvurmuş ve CCP tetkiki yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Daha önce RA dahil herhangi bir inflamatuvar romatolojik hastalık tanısı olan, kortikosteroid kullanan, hemoglobin ve beyaz küre değerleri normal sınırlarda olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Anti-CCP değerleri pozitif 33 hasta ile negatif olan 31 hastanın demografik özellikleri ve tam kan sayım parametreleri ile ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicagol, IL, USA) kullanıldı. Tüm veriler ortalama ve standart deviasyon olarak sunuldu. Verilerin dağılımının normal olup olmadığını araştırmak amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Dağılımı normal olduğu saptanan verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, dağılımı

normal olmadığı verilerde ise Mann-WhitneyU testi kullanıldı. P değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza eklem ağrısı ile başvurup anti-CCP ve tam kan tetkikleri istenmiş 64 hasta dahil edildi. Bunların 33'ünde anti-CCP pozitif, 31'inde ise negatif olarak tespit edildi. Anti-CCP değeri pozitif ve negatif olan 2 hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$). Yine 2 grup arasında RBC, MCH ve N/L oranı açısından gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi (hepsi için $p<0.05$). Diğer tam kan parametreleri, ESH ve CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 1). Anti-CCP (+) olan grupta RBC ($p=0.011$) ve N/L oranı ($p=0.026$) daha yüksek iken MCH değerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0.006$).

Tartışma

RA akut alevlenme ve remisyonlarla seyreden etiyolojisi hala net olmayan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Tanısında yüksek spesifitesi nedeniyle en önemli laboratuvar testi anti-CCP iken, hastalık aktivitesi ve inflamasyonun takibinde tam kan sayımı, ESH, CRP rutin kullanılan laboratuvar testlerdir. İnflamasyon vücudun en önemli savunma mekanizmalarındandır. Lökositlerin en büyük grubunu oluşturan nötrofiller akut inflamatuvar olayların çoğunda inflamasyon bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Lenfositler de inflamasyonun başlıca hücrelerindedir (7). Yakın zamanda yapılan yeni çalışmalarda trombositlerin inflamasyon, anjiyogenez, tromboz ve immunitede rol aldığını gösterilmiştir (8).

İnflamatuvar olaylarda tam kan sayımı parametrelerinde belirgin değişiklikler meydana gelebilmekte, özellikle nötrofil ve trombosit sayısında artış ile lenfosit sayılarında azalma olabilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda, N/L oranının, anti-CCP (+) hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Bununla beraber, P/L oranı, MPV ve RDW değerlerinde gruplar arasında fark gözlenmemiştir. RA'da N/L oranı, P/L oranı ve RDW seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, MPV seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (10). Hastalık şiddetini belirlenmesinde N/L oranı, P/L oranı kolay hesaplanan düşük maliyetli olması nedeniyle inflamatuvar hastalıklarda kullanılabileceği vurgulanmıştır (10). Bizim çalışmamızla ilişkili bu sonuç kortikosteroid kullanımının trombositoz sebebi olduğunu aklımıza getirmiştir (11). Kortikosteroid kullanımını dışlama kriteri olarak kullandığımız bu çalışmada P/L oranı ve MPV değerleri arasında farklılık olmaması buna bağlandı. Son zamanlarda inflamasyonda P/L

oranı ve MPV'nin kullanılabilirliği yönünde birçok çalışma olmasına rağmen bizim çalışma bunu desteklemektedir.

Bizim sonucumuza benzer başka bir çalışmada, N/L oranının RA'da ve erken RA'nın teşhisine yardımcı olabilecek

hastalık aktivitesinin belirteci olabileceğini düşündürmektedir. P/L oranı, anti-TNF tedavisi gören RA hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği, ancak erken RA tanısı için uygun olmadığı vurgulanmıştır (12).

Tablo 1. Anti-ccp (+) ve anti-ccp (-) hataların kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Anti-CCP (+) (n=33)	Anti-CCP (-) (n=31)	P
Yaş(yıl)	46,27±14,74	48,03±11,56	0,599
Kadın/Erkek (sayı)	22/11	25/6	0,206
Red blood cell (10e6/uL)	5,1±0,6	4,8±0,5	0,011
Sedimentasyon (saat)	21,5±14,9	28,6±20,8	0,121
C reaktif protein(mg/dl)	1,24±0,91	0,80±0,4	0,227
White bloodcell(10e3/uL)	8,66±2,07	8,05±1,80	0,216
Hemoglobin(g/dL)	14,0±1,6	13,84±1,45	0,680
Mean corpuscular volüme(fL)	85,88±5,43	88,49±5,42	0,059
Hematokrit(%)	44,00±4,66	42,06±3,63	0,070
Red Cell Distribution Width (%)	12,55±2,37	13,73±3,58	0,481
Platelet (K/uL)	303,29±63,42	303,76±72,02	0,978
Mean corpuscular hemoglobin (Pg)	27,44±2,3	29,0±2,2	0,006
Mean platelet volume(fL)	7,10±0,93	7,42±1,53	0,319
Nötrofil/Lenfosit (%)	2,7±1,4	2,1±1,4	0,026
Platlet/Lenfosit (%)	143,6±63,13	134,54±82,65	0,153

Anti-CCP: Anti sitrik sitrülün peptit, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi,

Çalışmamızda N/L oranı ile anti-CCP (+)'liği arasında anlamlı ilişki bulmamız nedeniyle, N/L oranını inflamasyon belirteci olarak kullanabileceğimizi, hatta eklem ağrısı ile gelen hastada anti-CCP tetkiki istenmesi açısından yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmada anti-CCP (+) grupta MCH değerinin anlamlı düşük bulunmasına rağmen, her iki grupta da MCH değerleri normal referans aralığındaydı. Fakat çalışmamızın kan parametrelerini olumsuz etkileme ihtimali nedeniyle hemoglobin değeri normal sınırlarda olmayan hastaları dahil etmemizi de göz önüne alınınca, mevcut verilerimizle, hastalık tanı ve takibinde kullanılmasını destekleyen bir sonuç elde edemediğimizi belirtiriz.

Biz anti-CCP (+) hastalarda RBC değerini yüksek bulduk. RA patogenezinde RBC'nin rolü tam olarak açık olmadığı, fakat hastalıkta takip kan tetkiklerinde önemli rol oynadığı bildirilmiş, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (13). Anti-CCP testinin erken RA tanısındaki önemi bilinmesine rağmen maliyetinin yüksek olması ve her laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle seçilmiş hastalara istendiği bilinmektedir. Bu sonuçla, anemisi dahil, bilinen bir kan hastalığı olmayan, eklem ağrısı ile gelen hastalarda RBC yüksekliğinin anti-CCP istenmesi için bir yol gösterici olabileceği fakat daha kesin bir yargı için çok daha fazla hasta sayılı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut inflamasyonun önemli bir göstergesi olan ESH değerleri her iki grupta da normalden yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki gruptaki hastaların non-travmatik inflamatuvar tarzındaki

eklem ağrısı ile başvurmuş olması, inflamasyon varlığını gösterebilir bu nedenle ESH yüksekliği beklenen bir sonuç olarak yorumlandı. RBC değerinin yüksek olması ESH hızını azalttığı da bilinen diğer bir gerçektir (14). Anti-CCP(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan ESH'nin daha düşük bulunması RBC yüksekliğine bağlıdır.

Çalışmamızın retrospektif olması, çalışma gruplarında hasta sayılarının az olması bu çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Daha geniş hasta gruplarını içeren ve daha moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; klinikte uygun ise N/L oranı, ve RBC yüksekliği olan hastalarda erken RA tanısı koymak için anti-CCP istenmesi gerektiğini düşündürülebilir. Bu konunun kesinleştirilmesi için yüksek sayıda hasta popülasyonunu içeren çok merkezli randomize prospektif çalışmalar yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Lee Dm, Weinblatt Me, Rheumatoidarthritis, Lancet. 2001;358:903-11.
2. Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Maggolini P, Lapadula G, Pansini N. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies Measured By An Automated Enzyme Immunoassay: Analytical Performance And Clinical Correlations. ClinChimActa. 2005;355:137-44.
3. SchellekensGa, De JongBa, Van Den HoogenFh, Van De Puttelb, Van VenrooijWj. J ClinInvest. 1998;101:273-81.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against

- Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
5. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, Liang Y, Comparisons Of Neutrophil, Monocyte, Eosinophil, And Basophil Lymphocyte Ratios Among Various Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Apmis*. 2017;125:863-871.
 6. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İh. Overlooked Hematological Markers Of Disease Activity İn Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumdis*. 2016;19:1078-82.
 7. Parkin J, Cohen B. *Lancet*. An Overview Of The İmmune System. 2001;357:1777-89.
 8. Wagner Dd, BurgerPc. Platelets İn Inflammation And Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2131-7.
 9. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins And Other Systemic Responses To Inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
 10. E. Kilic Ve Ark. Evaluation Of Neutrophil to Lymphocyte And Platelet To Lymphocyte Ratios İn Rheumatoid Arthritis, *Dicle Medical Journal*, 2016;43:241-7.
 11. Wilson Db. Thrombocytosis. In: OrkinSh, Nathan Dg, Ginsburg D, Look At, Fisher De, Lux Se. *Hematology Of Infancy and childhood*. 7th Edition. Philedelphia: SaundersElsevier; 2009;1577-8.
 12. Zengin O, Onder Me, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler İh, OzturkZa, Kisacik B, Onat Am. New İnflammatory Markers İn Early Rheumatoid Arthritis. *Z Rheumatol*. 2018;77:144-50.
 13. Olumuyiwa AkeredoluOo, Pretorius E. Platelet And Red Blood Cell İnteractions And Their Role İn Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology* 2015;1955-64.
 14. Brigden M. The Erythrocyte Sedimentation Rate: Still A Helpful Test When Used Judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257-74.