



## Evaluation of Anti CCP and RF in Serums of Patients with Rheumatoid Arthritis Pre-diagnosis

Selçuk Kaya<sup>1</sup>, Mehmet Karabey<sup>1</sup>, Ayşegül Aksoy Gökmen<sup>1\*</sup>, Gökhan Kabadayi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey.

<sup>2</sup> Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Izmir, Turkey.

### Abstract

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and inflammatory disease manifested by inflammation, pain and muscle weakness in the tendon sheath and joints. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between anti CCP and Rheumatoid Factor (RF) with each other and diagnostic tests (CRP, WBC, PLT and Sedimentation) in patients who came to Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory with a pre-diagnosis of Rheumatoid arthritis.

**Materials and Methods:** A total of 5399 patients who were sent with a pre-diagnosis of RA between January 2017 and August 2018 were included in the study. Anti CCP levels were investigated in the automated device (Allegría) with the ELISA kit (ORGENTEC diagnostica GMBH), and the RF levels in the automated device (Abbott Architect C16000) using the turbidimetric method in accordance with the manufacturer's instructions.

**Results:** Anti CCP was positive in 498 (9.2%) patients and RF in 4213 (78%) patients. RF negative was found in 43 (8.6%) of 498 patients who were anti-CCP positive. Anti CCP was found negative in 3758 (89.2%) of 4213 patients with RF positive. A significant correlation was found with anti CCP values and RF, PLT and sedimentation and RF with WBC, PLT and sedimentation.

**Conclusions:** Anti-CCP can also be used to distinguish RA from other RF positive forms of arthritis due to its high specificity. In our study, some of the patients with RA were RF negative and anti-CCP was positive, therefore it is useful in diagnosing RA in patients with seronegative RA. While the high sedimentation rate in RA patients supports the diagnosis, the benefit of the CRP test has been found to be limited.

**Key words:** *Anti CCP, RF, Romatoid artrit*

**\*Corresponding Author:** Ayşegül Aksoy Gökmen. Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey. **E-mail:** aaksoygokmen@hotmail.com **Received:** Feb, 2020. **Accepted:** Jan, 2021.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



# Romatoit Artrit Öntanlı Hasta Serumlarında Anti CCP ve Romatoid Faktörün Değerlendirilmesi

## ÖZET

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), tendon kılıfı ve eklemlerde inflamasyon, ağrı ve kas zayıflıkları ile kendini gösteren, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Romatoit artrit ön tanısıyla gelen hastalarda anti CCP ve Romatoid Faktörün birbiri ve tanıya yardımcı testler (CRP, WBC, PLT ve Sedimentasyon) ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç Yöntem:** Ocak 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında RA öntanısıyla gönderilen toplam 5399 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Anti CCP düzeyleri ELISA kiti (ORGENTEC diagnostica GMBH) ile otomatize cihazda (Allegría), RF düzeyleri ise Türbidimetrik metodu ile otomatize cihazda (Abbott Architect C16000) üretici firmanın talimatları doğrultusunda araştırıldı.

**Bulgular:** Anti CCP 498 (%9.2) hastada RF ise 4213 , (%78) hastada pozitif çıkmıştır. Anti-CCP pozitif olan 498 hastanın 43(%8,6)'ünde RF negatif bulunmuştur. RF pozitif bulunan 4213 hastanın 3758 (%89,2)'inde anti CCP negatif bulunmuştur. Anti CCP değerleri ile RF, PLT ve sedimentasyon ve RF ise WBC, PLT ve sedimentasyon ile anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Anti-CCP ayrıca yüksek spesifitesi nedeniyle RA'yı diğer RF pozitif olabilen artrit formlarından da ayırt etmede kullanılabilir. Çalışmamızda RA'li hastaların bir bölümünde RF negatif olup anti-CCP pozitif sonuç vermiştir, bundan dolayı seronegatif RA'li hastalarda RA tanısını koymada fayda sağlamaktadır. RA hastalarında sedimentasyon yüksekliği tanıyı desteklerken, CRP testinin yararı sınırlı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** *Anti CCP, RF, Romatoid artrit*

## Giriş

Romatoid artrit (RA), tendon kılıfı ve eklemlerde inflamasyon, ağrı ve kas zayıflıkları ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen, günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonu ve bağımsızlığı kısıtlayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Eklemlerin sinoviyal membranlarının ve tendonların kronik inflamasyonu nedeniyle kademeli olarak kemik ve kartilaj kaybına dolayısıyla fonksiyon kaybına neden olur (1). Ayrıca ekstrinsik tendonlarda ve tendon kılıflarında inflamasyon ve sinoviyal proliferasyon görülür. Sinoviyal inflamasyon nedeniyle ağrı, şişme, ısı artışı, hareket limitasyonu olur ve doku proliferasyonu metakarpofalangial (MCP), proksimal interfalangial (PIP) ve el bilek eklemlerinde bilateral olarak görülmektedir. RA' da ilk tutulan eklemler el ve ayak eklemleridir. RA dünya nüfusunun %1,5'inden fazlasını etkileyen bir problem olmakla beraber kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır (2,3). RA'nın ilk bulgusu inflamatuvar sinovittir. Hastalığın takibinde inflamatuvar sinovite duyarlı bir test kullanmak

gereklidir. Geri dönüşü olmayan eklem hasarını önlemenin en önemli yolu sinovit başlangıcından olabildiğince erken tedaviye başlanmasıdır (4). RA da tanı koymak için hiçbir test özel olarak ayırıcı ve kesin değildir. Romatoid faktör (RF) RA hastalarında %70 oranında pozitif olmasına rağmen sağlıklı insanların %5'inde pozitif olarak bulunabilmektedir. Ayrıca RF yaş ile artış göstermekte ve 65 yaş üstü sağlıklı bireylerde %15 oranında pozitifdir. Bu nedenlerden dolayı RF, RA tanısı için özel ve kesin değildir; fakat testin pozitifliği tanısal açıdan önemlidir. Çünkü RF pozitif ve yüksek seviyede olan bireylerde eklem ve sistemik bulgular daha şiddetlidir (5).

Anti-CCP, sitrüllin içeren sirküler bir peptide karşı oluşmuş Ig G tipi bir otoantikordur. Normal şartlarda peptid ya da proteinlerde bulunmayan sitrüllin, posttranslasyonel modifikasyon aracılığıyla arjininden amino grubunun ayrılması sonucu oluşur. İlk olarak Schellekens tarafından tanımlanmıştır (6,7). Anti-CCP'nin hedefinin memeli deri ve özefagus epitel hücrelerinin terminal diferansiyasyonunun ileri safhalarında eksprese edilen bir protein olan filagrinde bulunan sitrüllin olduğu ortaya çıkarılmıştır (8). Anti-CCP genellikle hastalığın bütün belirtilerinin tam olarak ortaya çıkmasından önce tespit edilebilir. Bu nedenle RA için ön tanı niteliğinde uygulanabilir bir testtir. Sahip olduğu bu potansiyel nedeniyle agresif tedavi uygulanacak hastaların seçiminde kullanılabilir. Bu özgülüğü nedeniyle RA'nın, RF'nin yüksek olduğu eroziv niteliği bulunan diğer hastalıklardan ayrılmasında da kullanılabilen güvenilir bir ölçüttür. RF'nin negatif olduğu hastaların %40'ında anti-CCP pozitifdir. Bu nedenle RA tanısı konulurken mutlaka istenmesi ve hastanın takibinde kullanılması gereken bir testtir (9). Bir çok sistemik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi RA hastalığı, spesifik olmayan artmış CRP ve ESH gibi belirteçlerle kendini gösterir (10). RA hastalarının hemen tümünde ESH ve akut faz reaktanı olan CRP, eklem hasarı ve hastalık aktivitesine bağlı olarak artış gösterir (11).

Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Romatoid artrit öntanısıyla gelen hastalarda anti CCP ve RF'ün birbiri ve tanıya yardımcı testler (CRP, WBC, PLT ve Sedimentasyon) ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında RA öntanısıyla gönderilen toplam 5399 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Anti CCP düzeyleri Enzim Immunoassay metodu ile ORGENTEC diagnostica GMBH marka kit kullanılarak Allegria cihazında, RF düzeyleri ise Türbidimetrik metodu ile Abbott Architect C16000 cihazında üretici firmanın talimatları doğrultusunda araştırıldı. Çalışma süresindeki laboratuvar verilerinden CRP, WBC, PLT ve Sedimentasyon düzeyleri kaydedildi. Ve tüm veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Sonuçların istatistiksel olarak analizinde SPSS 25.0 programı kullanılmış ve  $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Laboratuvarımıza romatoid artrit ön tanısıyla gönderilen 5399 örnekten 4334 (%80.3) kadın ve 1065 (%19.7) erkek ve yaş ortalaması ( $50 \pm 20$ )'dir. 498(%9.2) hastada Anti CCP pozitif, 4901(%90.8) hastada negatifken, 4213(%78) hastada RF pozitif 1186(%22)

hastada RF negatif çıkmıştır. Anti-CCP pozitif olan 498 hastanın 455(%91,4)'inde RF pozitif bulunmuşken 43(%8,6)'ünde negatif bulunmuştur. RF pozitif bulunan 4213 hastanın 455(%10,8)'inde anti-CCP pozitif bulunmuşken 3758(%89,2)'inde negatif bulunmuştur.

Anti CCP değerleri ile RF, PLT ve sedimentasyon ile  $p<0,05$  alındığında anlamlı bir korelasyon varken CRP ve WBC ile korelasyon saptanamamıştır. RF ise WBC, PLT ve sedimentasyon ile  $p<0,05$  alındığında anlamlı bir korelasyon varken CRP ile korelasyon saptanamamıştır. Anti CCP pozitif olan 498 hasta ile negatif 4901 hasta arasında RF, PLT ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken CRP ve WBC değerleri ile Student T teste göre anlamlı bir fark bulunamadı. RF pozitif olan 4213 hasta ile negatif 1086 hasta arasında anti CCP ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken CRP, PLT ve WBC değerleri ile Student T teste göre anlamlı bir fark bulunamadı.

**Tablo 1.** Anti-CCP ve RF'ün cinsiyetlere göre dağılımı.

	Anti-CCP		RF	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
<b>n</b>	498(%9.2)	4901(%90.8)	4213(%78)	1186(%22)
<b>Erkek</b>	139(%13)	926(%87)	834(%78.3)	231(%21.7)
<b>Kadın</b>	359(%8.2)	3975(%91.8)	3379(%78)	955(%22)

**Tablo 2.** Anti-CCP ve RF pozitifliklerinde CRP, WBC, PLT ve ESR yüksek hasta sayısı

	n	CRP (>0.5)	WBC (>10/<4)	PLT (>400/<150)	ESR(>20)
<b>Anti-CCP (+)</b>	398	305	104/6	57/11	398
<b>RF (+)</b>	4213	1566	515/70	270/80	2335

## Tartışma

RA çok yaygın görülen kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Tanısı ve tedavisinde geç kalınmaması eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Eğer semptomlar tipik ise tanısı ilk yıllarda kolaylıkla konabilir. Fakat semptom vermeyen atipik profilde tanı koymak zordur. Bu nedenle spesifik, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek serolojik testlere ihtiyaç vardır. RA; el ve ayak küçük eklemleri, ayak bileği en sıkta el bileğini tutar. Omuz, kalça eklemleri, diz ve dirsek tutulumları da görülebilir fakat buna rağmen atipik seyirli de olabilir. Erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık görülür. Bu çalışma da anti-CCP pozitifliği ile RA ön tanısı alan hastaların %72'si, RF pozitifliği ile ön tanı alan hastaların %80'i kadın hastadır. Anamnezde alınan en sık şikayet ise el bileği ve diz ağrısıdır (12-14).

RF tespiti RA tanısı için önemli bir serolojik belirteçtir. Ancak RF'ün duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle son yıllarda yapılan birçok çalışmada anti-CCP antikorlarının RA serolojik tanısında RF ile benzer duyarlılıkta ve RF' den daha özgül olduğu saptanmıştır (15-18). Çalışmamızda RF pozitif olan 4213 hastadan sadece 394'ünde (%9,3) anti CCP pozitif, RF negatif olan 1186 hastada ise 53' ün de (%4,5) anti CCP' nin pozitif bulunması RF' nin duyarlılık ve özgüllüğü konusunda yetersizliği

ile Anti CCP' nin bu hastaların taranması ve izlenmesinde daha güvenilir olduğu ve birlikte bakılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Anti-CCP antikorları, Romatoid artrit çok erken dönemlerinde saptanabilmektedir. Erken dönem sinoviyitli hasta grupları ile erken dönem artrit yakınması olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, olguların %40-70'inde anti-CCP pozitif bulunmuştur. Bunun yanında erken artrit döneminde yapılmış bir çalışmada, anti-CCP pozitif ve negatif hastaların ilk başvuru anındaki semptom ve bulguları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, ilerleyen dönemde anti-CCP pozitif hastalarda, anti-CCP negatif hastalara göre eklem şişliğinin ve erozif radyolojik bulguların daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (17).

Anti CCP değerleri ile RF, PLT ve sedimentasyon ile anlamlı bir korelasyon varken CRP ve WBC ile korelasyon saptanamamıştır. RF ise WBC, PLT ve sedimentasyon ile anlamlı bir korelasyon varken CRP ile korelasyon saptanamamıştır. Anti CCP pozitif olan 498 hasta ile negatif 4901 hasta arasında RF, PLT ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken CRP ve WBC değerleri ile anlamlı bir fark bulunamadı. RF pozitif olan 4213 hasta ile negatif 1086 hasta arasında anti CCP ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı bir fark bulunurken CRP, PLT ve WBC değerleri ile anlamlı bir fark bulunamadı. Bu bulgular ışığında RA hastalarında sedimentasyon yüksekliği tanıyı desteklerken, CRP testinin yararı sınırlı bulunmuştur.

### Sonuç

Elde ettiğimiz veriler ve yapılmış diğer çalışmalar göz önüne alındığında Anti-CCP, RA tanısı için iyi bir serolojik belirteçdir. Hastalığın klinik semptomları oluşmadan da sıklıkla tespit edilebilir olduğundan erken tanı testi olarak kullanılması uygun görülmektedir. Anti-CCP ayrıca yüksek spesifitesi nedeniyle RA' yı diğer RF pozitif olabilen artrit formlarından da ayırt etmede kullanılabilir. Çalışmamızda RA' li hastaların bir bölümünde RF negatif olup anti-CCP pozitif sonuç vermiştir. Bundan dolayı seronegatif RA'li hastalarda RA tanısını koymada fayda sağlamaktadır. RA hastalarında sedimentasyon yüksekliği tanıyı desteklerken, CRP testinin yararı sınırlı bulunmuştur.

**Etik Kurul Onayı:** NA

**Bilgilendirilmiş Onay:** NA

**Hakem değerlendirmesi:** Dışarıdan hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Açıklama:** Yazar, bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmiştir.

### Kaynaklar

1. Bouysset M, Tourné Y, Tillmann K. Foot and ankle in rheumatoid arthritis .p.179-206, 2nd ed. Elsevier,2011.
2. Verma MK, Sobha K. Understanding the major risk factors in the beginning and the progression of rheumatoid arthritis: current scenario and future prospects. Inflamm Res. 64(9):647–59, 2015.
3. Capkin E, Cakirbay H, Karkucak M, Topbas M, Serdaroglu M, Guler M, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the eastern Black Sea region of Turkey. Int J Rheum Dis. 13(4):380–4, 2010
4. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum. 52(9):2625–36, 2005.
5. Fallis A. Harrison's Principles of Internal Medicine. p.1689–99. 1st.ed. J Chem Inf Model, 2015.
6. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of

- (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. The Journal of Immunology 1999;162(1):585-594.
7. Schellekens GA, De Jong B, Van Den Hoogen F, Van de Putte L, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. Journal of Clinical Investigation 1998;101(1):273.
8. Girbal-Neuhauser E, Durieux J-J, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. The Journal of Immunology 1999;162(1):585-594.
9. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. Clin Appl Immunol Rev. 4(4):239-62, 2004.
10. Shah A, Clair EWS, 2015. Rheumatoid Arthritis. In: Harrison's principles of internal medicine Eds: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL et al. New York: McGraw-Hill Education, p. 2136-249
11. Akar S, 2013. Romatoid Artrit. In: Harrison's principles of internal medicine Türkçe Eds: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL et al, 17th ed. İzmir, p. 2083- 92.
12. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. (edr). Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz Matb, 1999; 269-79.
13. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gökce-Kutsal Y (edr). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-76.
14. Konice M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tuzun F. Eryavuz M. Akarırnak U (edr). Hareket Sistemi Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1997;85-98.
15. 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: 315-24.
16. Us D, Gülmez D, Haşçelik G. Cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) together with some other parameters used for serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. Mikrobiyol Bul 2003; 37: 163-70.
17. Arıdoğan BC, Kaya S, Savaş S, Çetin ES, Akkuş S, Demirci M. Romatoid artrit serolojik tanısında ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde anti-CCP (cyclic citrullinated peptid) antikorlarının rolü. Mikrobiyoloji Bul 2008;42: 669-674.
18. Arıdoğan BC, Çetin ES, Yıldırım M, Kaya S, Ceyhan AM, Demirci M, Savas S, Ural O and Akkus S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis, brucellar arthritis and Behcet's disease. African Journal of Microbiology Research 2011; 5(19): 2975-2979.



Medicine & Publishing

Published by The QMEL®.org  
Medicine & Education & Library