

# Romatoid Artritli Hastalarda Romatoid Faktör İzotiplerinin Hastalık Prognozuyla İlişkisi

## The Relationship of Rheumatoid Factor Isotypes with Prognosis of Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis

Senem Şaş, Özlem Şahin\*, Hasan Elden\*, Emrullah Hayta\*, Ece Kaptanoğlu\*

Kırşehir Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kırşehir, Türkiye

\*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı RA'lı hastalarda hastalık aktivitesi, radyolojik eklem hasarı, fonksiyonel bozukluk ve ekstraartiküler tutulum ile RF izotipleri ve Siklik Sitrulin Peptit antikoru (anti-CCP) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya RA tanılı 45 gönüllü hasta ile diz osteoartrit tanılı 41 gönüllü hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların akut faz reaktantları, RF, RF izotipleri (RF-IgA, RF-IgG, RF-IgM) ve anti-CCP değerleri çalışıldı. RA'lı hastalarda hastalık aktivitesi, radyolojik eklem hasarı, fonksiyonel bozukluk ve ekstraartiküler tutulum değerlendirildi.

**Bulgular:** RA'lı hasta grubunda anti-CCP %71,1'lik oranla ve RF %57,8'lik oranla pozitif bulundu. RF-IgM, en sık gözlenen RF izotipi olup, RA'lı hastaların % 66,7'de pozitif bulundu. RA tanısı için RF ve anti-CCP'nin özgüllüğü %98'di ve RF izotiplerinin özgüllüğünden yüksekti. Anti-CCP'nin duyarlılığı %71'lik oranla en yüksekti. RF, RF-IgM RF-IgA ve RF-IgG'nin duyarlılıkları sırayla %58, %67, %42 ve %53'dü. RA'lı hasta grubu hastalık aktivitesi, fonksiyonel bozukluk, radyolojik eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulum varlığına göre gruplandırıldığında otoantikör değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).

**Sonuçlar:** Anti-CCP ve RF-IgM, RA tanısı için yüksek özgüllüğe sahip olsalar da, otoantikörler hastalık prognozunu belirlemede etkili bulunmamışlardır. Bu nedenle hastalık tanısı konulduğunda otoantikör pozitifliğini gözönünde bulundurmaksızın tedavinin planlanması gerektiğini düşünmekteyiz. (FTR Bil Der 2011;14: 43-7)

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, romatoid faktör izotipleri, anti siklik sitrulin peptit antikoru, romatoid artrit prognozu, rehabilitasyon

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to search the relationship of rheumatoid factor (RF) isotypes and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) with disease activity, radiological joint damage, functional impairment and extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and Methods:** Volunteer 45 patients with RA and 41 patients with knee osteoarthritis were included in the study. RF, RF isotypes (RF-IgA, RF-IgG, IgM), anti-CCP and acute phase reactants were studied in all subjects. Disease activity, radiological joint damage, functional impairment and extra-articular involvement were evaluated in patients with RA.

**Results:** Anti-CCP and RF were found 71.1 % and 57.8%, respectively in patients with RA. RF-IgM, the most frequent RF isotype, was found in 66.7% of patients. The specificities of RF and anti-CCP were 98% and were higher than the specificities of RF isotypes for the diagnosis of the disease. The sensitivity of anti-CCP was the highest with a ratio of 71%. Sensitivities of RF, RF-IgM, RF-IgA and RF-IgG were 58%, 67%, 42% and 53%

Yazışma Adresi  
Corresponding Author

Özlem Şahin

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim  
Dalı, Sivas, Türkiye

Tel.: +90 346 258 00 00

E-posta: sahinfr@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 20.07.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 04.10.2011

respectively. When the patients were grouped according to the severity of disease activity, functional impairment, radiological joint damage, and the presence of extra-articular involvement, there was no statistically significant difference between the groups regarding autoantibody levels ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Though some of them have high specificities like anti-CCP and RF-IgM, these autoantibodies were not found effective in predicting the prognosis so we suggest that, aggressive treatment should be planned as far as RA is diagnosed without taking the presence of the autoantibodies into account. (*J PMR Sci 2011;14: 43-7*)

**Keywords:** Romatoid artrit, romatoid faktör izotipleri, anti-siklik sitrullinasyonlu peptid, romatoid artrit prognozu, rehabilitasyon.

## Giriş

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi tam belli olmayan, sinovyal eklemleri simetrik olarak tutan, kronik inflamasyonla seyreden, ileri dönemlerde fonksiyon kaybına ve mortaliteye neden olabilen sistemik, kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Romatoid Faktör (RF), RA'nın tanısında eskiden olduğu gibi (2), Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından yeni tanımlanan kriterler içinde de anti-CCP ile beraber yer almaktadır (3).

RA'nın erken dönemlerinde prognozunu belirlemek amacıyla, RF izotiplerinin ve anti-CCP'nin hastalık aktivitesi, ekstraartiküler tutulum, fonksiyonel bozukluk ve radyolojik eklem hasarı ile ilişki olup olmadığı ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda radyolojik eklem hasarı ile IgA-RF pozitifliği arasında ilişkili olduğu gösterilirken (4,5), bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişki gösterilmemiştir (6,7). Benzer şekilde diğer RF izotipleri ile radyolojik eklem hasarı (5,8), ekstraartiküler tutulum (4,6), hastalık aktivitesi (4-6,9) ve fonksiyonel bozukluk (4,8) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Anti-CCP'nin de hastalığın klinik seyriyle ilgili olabileceği tartışılmaktadır (10-14). RA'nın prognozunu belirlemede RF, RF izotipleri ve anti-CCP otoantikorlarından hangisinin daha iyi belirleyici olduğu hakkında bilgiler belirsiz görünmektedir.

Bu çalışmanın amacı RF, RF izotipleri ve anti-CCP'nin hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, radyolojik eklem hasarı ve ekstraartiküler tutulumla olan ilişkisini araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya Hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniği'ne Kasım 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında başvuran ve ACR'nin 1987 yılında tanımladığı RA sınıflama kriterlerine (2) göre RA tanısı alan 45 gönüllü dahil edildi. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılan, ACR kriterlerine (15) göre diz osteoartrit tanısı alan 41 gönüllü seçildi. Çalışma için gerekli olan yerel etik kurul onayı alındı. Olgular çalışmaya alınmadan önce, çalışma hakkında aydınlatılarak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı. RA'lı hastalar hastalık aktivitesi, radyolojik eklem hasarı, fonksiyonel bozukluk, akciğer tutulumu, romatoid nodül ve sekonder Sjögren sendromu varlığına göre gruplandırıldılar. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) (16), eklem hasarının değerlendirilmesinde Larsen el radyolojik skorlaması (17), fonksiyonel yetersizliğin değerlendirilmesinde Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) (18) kullanıldı. DAS 28 3,2'nin altın-

da düşük hastalık aktivitesi, 3,2 ve üzeri yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi (16). Eklem hasarı, Larsen radyolojik skorlamasına göre Evre 0 ve 1 eroziv değişiklik yok, Evre 2,3,4 ve 5 eroziv değişiklik var olarak belirlendi (4). HAQ skoruna göre RA'lı hastalar 0 ile 3 arasında sınıflandırıldı. HAQ skoru 0,25'in altında ise Evre 0 fonksiyonel bozukluk yok, 0,25-0,5 arasında ise Evre 1 hafif derecede fonksiyonel bozukluk, 0,5-1,4 arasında ise Evre 2 orta derecede fonksiyonel bozukluk ve 1,4'ün üzerinde ise Evre 3 ciddi derecede fonksiyonel bozukluk olarak kabul edildi (19). Çalışmaya alınan tüm olguların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), RF, RF izotip (RF-IgA, RF-IgG, RF-IgM) ve Siklik Sitrulin Peptid antikor (anti-CCP) değerlerine bakıldı. ESH, Becton Dicsen test kitleri ile BD Sedisystem (USE) marka cihazda otomatik olarak, CRP ve RF, Becman Coulter (USE) marka test kiti ile Becman Coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle ve anti-CCP, Aeskulisa test kiti ile Triturus marka cihazda tam otomatik olarak çalışıldı. RF izotipleri RF-IgM, RF-IgA ve RF-IgG AIDA marka test kiti, Triturus (Italy) marka cihazda otomatik olarak enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemle çalışıldı. Kit prospektüsüne uygun olarak nefelometrik yöntemle bakılan RF testinde (RF-N) 20 IU/ml'nin üzerindeki değerler pozitif, anti-CCP ve RF izotiplerinde ise 12 IU/ml'nin üzerindeki değerlerde test pozitif olarak kabul edildi. RA grubunda olgular romatoid nodül ve sekonder Sjögren sendromu yönünden sorgulanarak fizik muayeneleri yapıldı. Akciğer tutulumu, posteroanterior akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ile değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilen normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında verilerin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Khi-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan RA'lı hastaların ve diz osteoartritli kontrollerin demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de verilmiştir. RF-N pozitifliği RA hasta grubunda %57,8 olarak bulunmuştur. RA'lı hasta grubunda en fazla gözlenen RF izotipi %66,7'lik oranla RF-IgM idi. Bunu %53,3'lük oranla RF-IgG, %42,2'lik oranla RF-IgA takip etmekteydi. En sık gözlenen otoantikor ise %71,1'lik bir oranla anti-CCP idi.

Kırkbeş RA hastası için RF-N testinin özgüllüğü %98, duyarlılığı %58, RF-IgM testinin özgüllüğü %93, duyarlılığı %67, RF-IgA testinin özgüllüğü %95, duyarlılığı %42, RF-IgG testinin özgüllüğü %95, duyarlılığı %53 ve anti-CCP testinin özgüllüğü %98, duyarlılığı %71 idi.

RA'lı hastaların %48,9'u (22 hasta) yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Yirmi altı hastada (%57,8) akciğer tutulumu, 11 hastada (%24,4) sekonder sjögren sendromu, 10 hastada (%22,4) romatoid nodül vardı. Otuz dört hastanın (%75,6) eklemlerinde eroziv değişiklikler mevcuttu. Fonksiyonel bozukluk açısından hastaların %77,7'si (35 hasta) orta ve ciddi

düzeyde fonksiyonel yetersizliğe sahipti. RA'lı hasta grubu, hastalık aktivitesi (Tablo 2), fonksiyonel bozukluk (Tablo 3), radyolojik eklem hasarı (Tablo 4) akciğer tutulumu (Tablo 5), romatoid nodül varlığı (Tablo 5) ve sekonder Sjögren sendromu varlığına (Tablo 5) göre gruplandırıldığında laboratuvar değerleri, RF-N pozitifliği ve anti-CCP ve RF izotiplerinin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları [ortanca (en küçük-en büyük)]**

	Hasta grubu (n=45)	Kontrol grubu (n=41)	P değeri
Yaş (yıl)*	52±11,7	50,7±10,1	0,58
Cinsiyet (Kadın/Erkek)**	33/12	29/12	0,79
ESH (mm/saat)	23 (6-110)	8 (1-52)	<0,0001
CRP (mg/dL)	7,9 (1-134)	3,4 (1-12,5)	<0,0001
RF-N pozitifliği**	26 (%57,8)	1 (%2,4)	<0,0001
RF-IgM (U/mL)	61,8 (0,15-300)	2,9 (0,7-174)	<0,0001
RF-IgA (U/mL)	15,6 (0-300)	3,8 (0,5-65,6)	<0,0001
RF-IgG (U/mL)	20,5 (2-300)	3,1 (0-56,9)	<0,0001
Anti-CCP (U/mL)	144 (0-300)	1,8 (0-316)	<0,0001

\*: Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.  
\*\*: Veriler sayı olarak verilmiştir.  
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı  
CRP: C-reaktif protein  
RF-N: Nefelometrik ölçülen Romatoid faktör  
RF: Romatoid faktör  
Anti-CCP: Siklik sitrulin peptid antikor

**Tablo 2. Romatoid artritli hasta grubunda hastalık aktivitesine göre gruplar arasında verilerin karşılaştırılması [ortanca (en küçük-en büyük)].**

	Düşük hastalık aktivitesi olanlar (n=23)	Yüksek hastalık aktivitesi olanlar (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)*	52 (32-72)	54,5 (29-77)	0,37
Hastalık süresi (ay)	72 (3-360)	162 (8-360)	0,03
ESH (mm/saat)	13 (6-70)	43,5 (10-110)	0,0001
CRP (mg/dL)	6,3 (1-173)	37,5 (3,7-134)	0,0001
RF-N pozitifliği**	16(%69,6)	10 (%45,5)	0,102
RF-IgM (U/mL)	29,9 (0,2-300)	66,9 (0,6-300)	0,767
RF-IgA (U/mL)	15,1 (1,3-137)	15,7 (0-300)	0,847
RF-IgG (U/mL)	18 (2-177)	22,1 (2,5-300)	0,865
Anti-CCP (U/mL)	144 (0-300)	141,5 (0-300)	0,853

\*: Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.  
\*\*: Veriler sayı olarak verilmiştir.  
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı  
CRP: C-reaktif protein  
RF-N: Nefelometrik ölçülen Romatoid faktör  
RF: Romatoid faktör  
Anti-CCP: Siklik sitrulin peptid antikor

## Tartışma

Bu çalışmanın sonuçlarına göre anti-CCP, RF-N, RF-IgM, RF-IgG ve RF-IgA izotipleri, RA'nın prognozunu belirlemede etkili bulunmamıştır. Birçok çalışmada RA'nın klinik seyrinde anti-CCP, RF ve izotiplerinin etkili olduğu ileri sürülmüştür (4,7,8). Fakat hangi otoantikorun hangi klinik tutulumun seyrinde daha etkili olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

RF-IgM'in radyolojik eklem hasarı (8), hastalık aktivitesi (4,8), fonksiyonel bozukluk ve ekstraartiküler tutulumun (4) şiddeti ile ilişkili olduğunu savunan çalışmaların yanı sıra karşıt görüşlerde mevcuttur (5-8). Ateş ve ark. (4) yaptıkları çalışmada RF-Ig M'in yüksek hastalık aktivitesi, ciddi fonksiyonel bozukluk, akciğer tutulumu ve romatoid nodül varlığı ile ilişkili olduğunu, eklem hasarı ve sekonder sjögren sendromu ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir. Bas ve ark. (8) RF-IgM'in eklem hasarı ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu, ekstraartiküler tutulum ve fonksiyonel bozuklukla ilişkili olmadığını, Gioud-Paquet ve ark. (6) da RF-IgM'in sadece hastalık aktivitesi için belirleyici bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Teitsson ve ark. (5) ve Vallbracht ve ark.(7) ise aksine RF-IgM'in hem hastalık aktivitesi hem de eklem hasarı için belirleyici bir faktör olmadığını ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmaların

**Tablo 3. Romatoid artritli hasta grubunda fonksiyonel bozukluk durumuna göre gruplar arasında verilerin karşılaştırılması [ortanca (en küçük-en büyük)]**

	Evre 0-1 (n=10)	Evre 2-3 (n=35)	P değeri
Yaş (yıl)*	45,5 (31-61)	55(29-77)	0,04
Hastalık süresi (ay)	54 (3-360)	120 (12-360)	0,06
ESH (mm/saat)	20 (6-60)	24 (7-110)	0,381
CRP (mg/dL)	6,3 (2,4-77)	13,2 (1-134)	0,208
RF-N pozitifliği**	8 (%80)	18 (%51,4)	0,104
RF-IgM (U/mL)	63 (0,2-300)	48 (0,2-300)	0,657
RF-IgA (U/mL)	12,5 (1,4-321)	15,7 (0-300)	0,527
RF-IgG (U/mL)	19,1 (2-62,8)	20,5 (2,5-300)	0,475
Anti-CCP (U/mL)	137,5 (0-300)	170 (0-300)	0,581

\*: Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.  
\*\*: Veriler sayı olarak verilmiştir.  
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı  
CRP: C-reaktif protein  
RF-N: Nefelometrik ölçülen Romatoid faktör  
RF: Romatoid faktör  
Anti-CCP: Siklik sitrulin peptid antikor

çoğunda RF-IgM'in hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görüşü ön plandadır. Bu çalışmada ise yüksek hastalık aktivitesi dahil RF-IgM'in ciddi eklem hasarı, ciddi fonksiyonel bozukluk ve ekstraartiküler tutulum varlığı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

**Tablo 4. Romatoid artritli hasta grubunda radyolojik eklem hasar durumuna göre gruplar arasında verilerin karşılaştırılması [ortanca (en küçük-en büyük)]**

	Eroziv değişiklik yok (n=11)	Eroziv değişiklik var (n=34)	P değeri
Yaş (yıl)*	40 (31-53)	55 (29-77)	0,001
Hastalık süresi (ay)	36 (3-180)	126 (8-360)	0,003
ESH (mm/saat)	17 (7-40)	28,5 (6-110)	0,084
CRP (mg/dL)	7,7 (1-36,5)	10,7 (1-134)	0,244
RF-N pozitifliği**	7 (%63,6)	19 (%55,9)	0,736
RF-IgM (U/mL)	39,9 (0,2-300)	63 (0,6-300)	0,725
RF-IgA (U/mL)	15,1 (1,3-300)	15,7 (0-300)	0,540
RF-IgG (U/mL)	12,6 (2-300)	21,7 (2,5-177)	0,630
Anti-CCP (U/mL)	78,4 (0-300)	157 (0-300)	0,382

\*: Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.  
 \*\*: Veriler sayı olarak verilmiştir.  
 ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı  
 CRP: C-reaktif protein  
 RF-N: Nefelometrik ölçülen Romatoid faktör  
 RF: Romatoid faktör  
 Anti-CCP: Siklik sitrulin peptid antikoru

RF-IgA izotipinin özellikle ciddi eklem hasarının belirleyicisi olduğunu destekleyen bir çok çalışma vardır (4,5,20,21). Fakat son yıllarda yapılan bir kaç çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (6-8,22). Vitteog ve ark. (22) RF izotiplerinin, radyolojik hasarın ilerlemesinde bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Vallbracht ve ark. (7) da benzer şekilde RF-IgA dahil diğer RF izotiplerinin de eklem hasarının bir göstergesi olmadığını savunmuşlardır. Gioud-Paquet ve ark.(6) RF-IgA'nın eklem hasarının ortaya çıkmasında etkili olmadığını, fakat hastalık şiddetinin artmasında ve ekstraartiküler tutulumun oluşmasında etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bas ve ark. (8) ise radyolojik hasarın yanı sıra ekstraartiküler tutulum ile de ilişkili olmadığını, sadece hastalık aktivitesinin belirlenmesinde etkili bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.

RF-IgG'nin klinik tutulumla ilişkisi az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ateş ve ark. (4) akciğer tutulumu ve romatoid nodülle, Vallbracht ve ark. (7) da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirirken, Teitsson ve ark. (5) ve Gioud-Paquet ve ark (6) ise RF-IgG seviyelerinin klinik gidiş ile ilişkili olmadığını savunmuşlardır.

Ateş ve ark. (4) RF-N'yi orta ve ciddi eklem hasarı olan RA'lı hastalarda eklem hasarı olmayanlara göre, ciddi fonksiyonel yetersizliği olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda tespit edilmişlerdir. Fakat aynı zamanda RF-N'nin bu iki klinik tablo için bağımsız bir risk faktörü olmadığını da bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise RF pozitif olan hastalarda hastalık aktivite skorları ve eklem hasarı skorları, RF negatif hastalardan farklı bulunmamıştır (23).

Son yıllarda anti-CCP'nin RA tanısı için RF'den yüksek özgüllüğe sahip bir otoantikör olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (8,10,13,24). Anti-CCP'nin RA'da hastalık aktivitesini, eklem hasarını, ekstraartiküler tutulumu ve fonksiyonel yetersizliği etki-

**Tablo 5. Romatoid artritli hasta grubunda ekstraartiküler tutulum varlığına göre gruplar arasında verilerin karşılaştırılması [ortanca (en küçük-en büyük)].**

	Akciğer tutulumu			Romatoid nodül			Sekonder sjögren sendromu		
	Var	Yok	P	Var	Yok	P	Var	Yok	P
	(n=26)	(n=19)	değeri	(n=10)	(n=35)	değeri	(n=11)	(n=34)	değeri
Yaş (yıl)*	55 (38-77)	51 (29-67)	0,03	57 (43-63)	52 (29-77)	0,25	58 (37-75)	51 (29-77)	0,02
Hastalık süresi (ay)	126 (12-360)	72 (13-300)	0,053	180 (72-360)	72 (3-360)	0,01	18 (15-360)	78 (3-360)	0,045
ESH (mm/saat)	23 (6-110)	23 (7-64)	0,605	43,5 (7-95)	20 (6-110)	0,218	34 (7-95)	19 (6-110)	0,105
CRP (mg/dL)	10,6 (1-134)	7,7 (2,4-77)	0,376	7,6 (1,8-85,1)	10,4 (1-134)	0,968	7,9 (1,8-85,1)	9,2 (1-134)	0,845
RF-N pozitifliği**	13 (%58)	13 (%68,4)	0,217	6 (%60)	20 (%57,1)	0,584	4 (%36,4)	22 (%64,7)	0,098
RF-IgM (U/mL)	78,5 (0,6-300)	29,9 (0,15-300)	0,212	54,9 (0,9-200)	64,2 (0,2-300)	0,799	66,5 (1,5-300)	50,9 (0,2-300)	0,611
RF-IgA (U/mL)	16,7 (2,5-300)	7,8 (0-300)	0,093	16,9 (3,2-107)	12,8 (0-300)	0,381	18 (3,3-137)	11,2 (0-300)	0,094
RF-IgG (U/mL)	23,3 (5-177)	8,3 (2-300)	0,100	21,7 (3,5-86,1)	18 (2-300)	0,819	25,2 (5-127)	17 (2-300)	0,457
Anti-CCP (U/mL)	157 (0-300)	95,8 (0-300)	0,216	81 (0-300)	197 (0-300)	0,189	170 (0-300)	137,5 (0-300)	0,990

\*: Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.  
 \*\*: Veriler sayı olarak verilmiştir.  
 ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı  
 CRP: C-reaktif protein  
 RF-N: Nefelometrik ölçülen Romatoid faktör  
 RF: Romatoid faktör  
 Anti-CCP: Siklik sitrulin peptid antikoru

lediği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Vallbracht ve ark. (7) yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda anti-CCP pozitifliğini, düşük hastalık aktivitesine sahip olanlardan daha yüksek bulmuşlardır. Yine benzer şekilde ciddi eklem hasarı olan hastalarda anti-CCP pozitifliğinin, minimal eklem hasarı olan hastalardan anlamlı yüksek olduğunu da bildirmişlerdir. Bas ve ark. (8) anti-CCP pozitifliği ile eklem hasarı arasında pozitif bir ilişki bahsederken, ekstremiteler tutulum, fonksiyonel bozukluk ve hastalık aktivitesi ile anti-CCP arasında böyle bir ilişki bahsetmemişlerdir. Dündar ve ark. (23) da hastalık aktivite şiddeti ile beraber eklem hasar derecesinin anti-CCP pozitif hastalarda negatif hastalardan farklı olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada RF-N pozitifliği, anti-CCP ve RF izotiplerinin düzeyleri, yüksek hastalık aktivitesi, ciddi radyolojik eklem hasarı, ekstremiteler tutulumu ve ciddi fonksiyonel yetersizliği olan RA'lı hastalarda olmayanlara göre farklı bulunmamıştır.

RF izotipleri içinde en sık (%92-%38) gözlenen izotip RF-IgM dir (4,6,7,25). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak en fazla gözlenen izotip RF-IgM'dir. RA tanısında anti-CCP, RF-N ve RF izotiplerinin duyarlılığına baktığımızda en yüksek duyarlılığa sahip izotip, %73-%66,4 oranla RF-IgM (7,8), en yüksek özgüllüğe sahip izotip Bas ve ark.'nın (8) çalışmasında ise %90 ile RF-IgA, Vallbracht ve ark.'nın (7) çalışmasında ise %91 oran ile RF-IgG olarak bildirilmiştir. Bu yayınlarda RF-N hakkında bilgi verilmezken tanı açısından en yüksek özgüllüğe sahip otoantikoron anti-CCP olduğu bildirilmiştir (7,8). Bu çalışmanın sonuçları da literatür bilgilerini desteklemekle birlikte RF-N otoantikoronun özgüllüğü RF izotiplerinden daha yüksek, anti-CCP ile benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak, anti-CCP ve RF-IgM'in, RA tanısını koymada kullanılabilecek en yararlı serolojik testler olduğu kanaatindeyiz. Ancak, klinik prognozu belirlemede otoantikoronların çok fazla yardımcı olamadığını, bu nedenle tedavi planının düzenlenmesinde bu otoantikoronların pozitifliğini gözönünde bulundurmaksızın hastalık aktivitesini baskılamak için agresif tedavinin başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Waldburger JM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: Epidemiology, Pathology, and Pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH editors. Primer on the Rheumatic Disease. New York: Spriger, 2008; 122-32.
2. 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.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569-81.
4. Ateş A, Kinikli G, Turgay M, Akay G, Tokgöz G. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. Clin Rheumatol 2007;26:538-45.
5. Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH, Valdimarsson H. Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. Ann Rheum Dis 1984;43:673-8.
6. Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1987;46:65-71.
7. 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;63:1079-84.
8. 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;42:677-80.
9. Luthviksson BR, Jonsson T, Erlendsson K, Sigfusson A. Disease manifestations in patients with isolated elevation of IgA rheumatoid factor. Scand J Rheumatol 1992;21:1-4.
10. Li H, Song W, Li Y, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. Clin Rheumatol 2010;29:413-7.
11. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Rheum 2008;58:36-45.
12. Ursum J, Nielsen MM, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. Arthritis Res Ther 2008;10:R12.
13. Sahin Ö, Kaptanoglu E, Bakici MZ, Sezer H, Elden H, Hizmetli S. Diagnostic Value of Autoantibodies Against Citrullinated Peptide Antigens in Rheumatoid Arthritis: Comparison of Different Commercial Kits. Turk J Rheumatol 2011;26:13-8.
14. Poulosom H, Charles PJ. Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:4-10.
15. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986;29:1039-49.
16. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:762-84.
17. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn (Stockh) 1977;8:481-91.
18. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum 2004;51:14-9.
19. Mohd SM, Eishwary M, Shahid D, Hussein H. Correlation Between CCP Levels and Health Assessment Questionnaire in Rheumatoid Arthritis: A Single Center Analysis. The Internet Journal of Rheumatology 2007;4:(1).
20. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. Scand J Rheumatol 1998;27:46-53.
21. Vencovski J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:427-30.
22. 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;42:939-46.
23. Dündar Ü, Evcik D, Çakır T, Aktepe O, Altındış M, Kavuncu V. Romatoid Artritli Hastalarda Anti-CCP Antikorlarının Hastalık Aktivitesi ve Radyolojik Hasar ile İlişkisi. Romatizma 2005;20:9-14.
24. Sauerland U, Becker H, Seidel M, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. Ann N Y Acad Sci 2005;1050:314-8.
25. Singh U, Vishwanath A, Verma PK, et al. Is rheumatoid factor still a superior test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? Rheumatol Int 2010;30:1115-9.