

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ-SİKLİK  
SİTRÜLLİNLENMİŞ PEPTİD ANTİKORLARI  
SIKLIĞI, KLİNİK BULGULAR VE ANJİOGENEZ  
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Yeliz ÖZKAYA EKER**

EDİRNE-2010

## **TEŞEKKÜR**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayőe Armađan TUĐRUL'a, tez yöneticim Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK'a, bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tezime katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hakan KUNDURACILAR'a, Aytiben AKSOY'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>ROMATOİD ARTRİT .....</b>	<b>3</b>
<b>PSÖRİATİK ARTRİT .....</b>	<b>17</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>39</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>45</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>46</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>50</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-Cyclic citrullinated peptide (siklik sitrüllinlenmiş peptid)
<b>CRP</b>	: C-Reaktif protein
<b>DAS28</b>	: Disease activity score (hastalık aktivite skoru)
<b>DİF</b>	: Distal interfalangeal
<b>DMARD</b>	: Disease modifying antirheumatic drug
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virüs
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>HAQ</b>	: Health assessment questionnaire (sağlık değerlendirme anketi)
<b>HIF1</b>	: Hipoksi indüklenebilir faktör1
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen (insan doku uygunluk antijeni)
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>MİF</b>	: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PAD</b>	: Peptidilarginin deaminaz
<b>PsA</b>	: Psöriatik artrit
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktör

**TNF** : Tumor nekroz faktör

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)

## GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), toplumda %0,5-1 oranında görülen, birçok organ ve sistemi etkileyen, kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Hastalık, sinovyal eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterizedir ve RA'daki kronik inflamasyon, eklemdaki kıkırdak ve kemik dokularda erozyon ve deformiteye neden olur (1).

Son yıllarda kullanıma giren “siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları” (anti-CCP), RA tanısında kullanılan yeni antikordur. RA'da anti-CCP'in oldukça yüksek özgüllük (%98 gibi) oranları ile birlikte %68 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir (1,2). Farklı çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmekle birlikte, anti-CCP antikorlarının romatoid faktöre (RF) benzer şekilde aktif ve eroziv hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (3-5).

Romatoid artritte eklem harabiyetine yol açan temel mekanizma sinovyumdaki kronik inflamasyondur. Anjiyogenez, kronik inflamasyonun gelişimine katkıda bulunur ve RA patogeneğinde önemli rol oynar (6).

Anjiyogenezin önemli olduğu diğer bir hastalıkta psöriatik artrit (PsA). Toplumda oldukça sık rastlanılan bir cilt hastalığı olan psöriazislilerin yaklaşık %10'unda farklı tiplerde eklem tutulumu görülür (7). PsA'da, RA'ya benzer şekilde eklem hasarı görülebilir. PsA'nın eklem histopatolojisinde anjiyogenez merkezi bir rol oynar (8).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF), RA'da T hücrelerini aktive ederek makrofajlardan, inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak eklem erozyonu ve hasarının artmasında rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir (9).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenezi uyaran temel anjiyogenik bir sitokindir (10). VEGF hem RA hem de PsA'da inflamatuvar sinovyumda oldukça fazla

miktarda bulunmaktadır. RA'lı hastalarda hem VEGF hem de MİF'in hastalık aktivite parametreleri ve birbirleriyle ilişkili oldukları farklı çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda, öncelikle RA tanısıyla izlenen hastalarda anti-CCP sıklığını belirlemeyi hedefledik. Ayrıca anti-CCP antikorlarının RA'nın klinik özellikleri, RF statüsü, eklem dışı organ tutulum bulguları, eklem harabiyeti ve fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkisini saptamayı amaçladık. Bununla birlikte anti-CCP antikorlarının RA'daki anjiyogenezle ilişkisini tespit etmek için önemli anjiyogenez, inflamasyon parametreleri olan MİF ve VEGF'yi değerlendirdik. Anjiyogenezin patogenezinde önemli rol oynadığı PsA'lı olguları da çalışmada değerlendirdik.

## GENEL BİLGİLER

### ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA), toplumda %1 oranında görülen sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA eklem sinovyumunun kronik inflamasyonu, progresif eklem erozyonu ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterizedir (12). Kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülmektedir. Hastalığın başlangıcı, en sık dördüncü ve beşinci dekatlardadır (13).

### Etyoloji

Romatoid artrit etyolojisi henüz bilinmemektedir. Hastalık, genetik yatkınlığı olan bir kişinin, olayı tetikleyen bir çevresel faktör ile karşılaşması ve bu çevresel faktör ortadan kalksa bile başlamış olan inflamatuvar olayın bağışıklık sisteminde oluşan bozukluklar nedeni ile devam etmesi sonucu gelişmektedir (14).

**Genetik faktörler:** RA'da genetik yatkınlık söz konusudur. RA'lı bir kişinin birinci derece akrabaları arasında hastalık bulunma sıklığı %10 kadardır. Şiddetli RA, otoantikor ve RF ile ilişkili hastalığı olanların akrabalarında hastalık daha sık görülmektedir.

Tek yumurta ikizleri arasında hastalığın görülme sıklığı %20, çift yumurta ikizleri arasında hastalığın görülme sıklığı %5 oranındadır (13,14). İnsan doku uygunluk antijeni (HLA)-DR4(DRB1\*0401) sınıf II major histokompatibilite kompleksi ve ilişkili alleller RA için temel genetik risk unsurlarıdır.

İnsan doku uygunluk antijeni (HLA)-DR4, romatoid faktör pozitif kişilerde %70 oranında pozitif bulunmaktadır. HLA-DR4 geni en az 22 allelden oluşmaktadır ve bunlarda



özellikle HLA-DRB1\*0401 ve HLADRB1\*0404 RA'lı beyaz ırktan kişilerde en sık bulunmaktadır. DRB molekülünün 67-74. aminoasitleri arasında bulunan ve ortak epitop olarak adlandırılan bu bölgenin RA'da genetik yatkınlığı yarattığı düşünülmektedir (13,14). Homozigot HLA-DR4B1\*04 allelerinin eroziv hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

**Çevresel faktörler:** RA'yı başlatan çevresel faktörler arasında üzerinde en çok durulan infeksiyonlar olmuştur. Rubella, Epstein Barr virüs, Parvovirüs B19 akut poliartrit yaptıkları bilinmekle birlikte bu ajanların kronik poliartrit yaptıklarına ilişkin veri yoktur (14). Vaka kontrollü bir çalışmada RA'lı kadınlarda insan Parvovirüs B19 antikorları artmış bulunmuştur (16). Epstein Barr virüsünün (EBV) B lenfositlerinin poliklonal bir aktivatörü olması ve RF'de dahil olmak üzere bir çok antikorun salgılanmasına yol açması RA ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (14). Ayrıca RA'lı hastalarda EBV gp110 proteinine T hücre yanıtının azaldığı gözlemlenmiştir (17). Bu protein EBV replikasyonunun kontrolünde önemlidir. Bu proteine karşı T hücre yanıtının azalması infeksiyonun kontrolünü zorlaştırarak sürekli bir inflamasyona neden olmaktadır (17).

Sigara içenlerde RF pozitifliği, kemik erozyonları ve romatoid nodül sıklığının arttığı bildirilmiştir (18).

Menapoz öncesi kadınlarda RA sıklığının artmış olması etyolojide hormonal faktörlerin rolü olduğu gösterilmiştir. RA'lı kadınlarda androjen eksikliği, androjen eksikliğinin ise immün sistem üzerinde baskılayıcı olduğu gösterilmiştir (19).

### **Patoloji ve Patogenez**

Romatoid artrit primer sinovite yol açan bir hastalıktır. Mikrovasküler hasar ve sinoviyumu çevreleyen hücrelerin sayısında artış ile birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu, romatoid sinovitteki en erken lezyondur (13). Sinovyal hücreler; makrofaj ve fibroblast yapısında olmak üzere iki kısma ayrılır. RA sinoviyumunda bu iki hücre tipi başlangıçta birlikte artar. Ancak olay kronikleştikçe, fibroblast tipi sinoviyositlerin artışı gözlenir. Bu hücreler, pannüsün ana hücre grubunu oluşturur.

Romatoid artrit sinoviyumunda histopatolojik olarak mononükleer hücreler, T lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri vardır (20). İnfiltrasyon yapan temel hücreler T lenfositlerdir. CD4+ T hücreleri CD8+ T hücrelerine göre daha hakimdir (13).

T lenfositlerin sinovyal makrofaj ve fibroblastları aktive ederek otoimmün yanıtın başlaması ve sinovyal inflamasyonu sürdürülmesinde rolü vardır. Romatoid sinovyum, aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir dizi ürün ile karakterizedir.

Bu sitokinler RA'nın patolojik ve klinik bulgularına neden olmaktadır. Bu sitokinler interlökin (IL)2, interferon gama (IFN $\gamma$ ), IL-6, IL-10, tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), transforming growth faktör beta (TGF $\beta$ ), gibi sitokinlerdir (13). Anjiogenezin uyarılmasında makrofajlar, fibroblastlar ve lenfositlerden salınan büyüme faktörlerinin rolü vardır. Sinovyal hücrelerinde artışı sonucunda villöz oluşumlar meydana gelir. Bu proliferen olmuş sinovyal oluşumlara pannüs denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı şekil bozuklarının oluşmasında önemli rolü vardır. Pannüslerin etkili olduğu alan kıkırdakla kemiğin birleştiği bölgedir (6,20).

Romatoid artrit sinovyumundaki inflamatuvar süreç ilerleyici, kronik ve tekrarlayıcıdır. Bu özellikler uygun tedavi açısından önemlidir.

### **Eklem Bulguları**

Romatoid artrit kronik, progresif inflamatuvar eklem hasarı ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla simetrik, poliartiküler, özellikle el ve ayakların küçük eklem tutulumu ile başvururlar. Nadiren monoartiküler tutulum görülebilir. Eklem bulguları bir gecede oluşabileceği gibi, birkaç aylık süreç içerisinde de gelişebilir (6). Haftalar veya aylar süren bir süreçte sabah tutukluğu, artraljiler ve eklemlerde şişlikler oluşur.

Tutulan eklem sayısında yavaş yavaş artar. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangial, el bilekleri ve proksimal interfalangial eklemler gelir (%70-90 arasında).

Dizler, dirsekler ve metatarsofalangial eklemlerde, %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede, özellikle C1 ve C2, daha az tutulan eklemlerdir (20). Temporo-mandibular eklem tutulumu nispeten daha az orandadır. RA'da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangiyal (DİF) eklemlerin tutulması olağan değildir (20).

### **Eklem Dışı Bulguları**

Romatoid artrit, çeşitli eklem dışı bulguları olan sistemik bir hastalıktır. Ekstraartiküler tutulum hastaların %40'ında görülür (6). Aktif ve ciddi hastalıkta daha sık görülüp, mortalite nedeni olabilirler (6,13).

**Romatoid nodüller:** RA'lı hastaların %20 ile %30'unda meydana gelir (6,13). Seropozitif hastalarda daha sık görülmektedir. Büyüklükleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki vardır (6,14).

Ağrısız, sert, birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişen boyutta olup sıklıkla alttaki periostta yapışık bazen hareketli şişliklerdir (14). Genellikle eklem çevresi yapılarında, ekstansör yüzeylerde ya da mekanik basınca maruz kalan diğer bölgelerde bulunurlar, ancak plevra ve meninksler gibi başka herhangi bir bölgede de bulunabilirler (13).

Sık görüldüğü yerler olekranon bursa, proksimal ulna, sakral prominens, aşil tendonu oksipital skalptır (6,13). Histolojik olarak santral fibrinoid nekroz, epiteloid aktive makrofajlardan oluşmuştur (21). Nodüller nadiren belirti verirler. Bazı hastalarda metotreksat tedavisi ile paradoksik olarak sayısı artar (6,13).

**Hematolojik anormallikler:** En sık rastlanılan hematolojik değişiklik anemidir. RA'da anemi nedeni multifaktoriyeldir. Genellikle kronik hastalık anemisi olup, normokrom normositerdir. Bazen ilaca bağlı kemik iliği supresyonu da olabilir. Ortamda bulunan sitokinlerin de kemik iliğine etkileri olabilir. Aneminin etyolojisini tespit etmek tam olarak mümkün değildir. Genellikle antiinflamatuvar tedaviye yanıt verir (6).

Trombositoz olabilir. Genellikle aktif eklem bulguları ve ekstraartiküler tutulumla beraberdir. Trombositopeni ilaca bağlı ya da Felty sendromu ile beraber olabilir (6).

Eozinofili sıklıkla ekstraartiküler tutulumda, pulmoner komplikasyonlarla beraber görülebilir, mekanizması bilinmemektedir (6).

Lenfadenopati aktif RA'da görülebilir. Genellikle aksiller, inguinal ve epitrokleer bölgede görülür. Histolojik olarak genellikle bening foliküler hiperplazi şeklindedir.

**Felty sendromu:** Kronik RA, splenomegali, nötropeni ve nadir durumlarda anemi ve trombositopeniden ibarettir. RA'lı hastaların %1'inde görülür. Bu hastalarda sıklıkla yüksek RF titreleri, deri altı nodüller ve sistemik romatoid hastalığın diğer bulgularıda olur (13,22). HLADR4 pozitifliği siktir (23).

**Akciğer tutulumu:** Akciğer tutulumu orta yaş, erkek cinsiyet, şiddetli artrit, aşırı yüksek RF titreleri, subkutan nodüllerin varlığında daha sık gözlenir. En sık plevra tutulumu gözlenir ve sıklıkla asemptomatiktir (24). Akciğer tutulumu, parankimal pulmoner nodüller, Kaplan sendromu (pulmoner nodül + pnömokonyoz), intertisyel pulmoner fibrozis,

bronşiolitis obliterans organize pnömoni, hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner arteritis ve buna bağlı pulmoner hipertansiyonu içerir (6,13). Ayrıca RA tedavisinde kullanılan ilaçlarda akciğer komplikasyonlarına yol açabilir (14).

**Kardiyak tutulum:** Akut veya kronik hastalıkta olabilir. Çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir. RA'da ölümlerin %35-%50'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (19). Kardiyak tutulum vaskülit, kardiyak nodül, amiloidoz, serozit, kapak hastalığı ve fibrozis şeklinde olabilir (6).

**Göz tutulumu:** En sık göz bulgusu keratokonjunktivitis sikka olup %10-%35 oranında görülür (14). Diğer bulgular episklerit, episkleral nodül, ülseratif keratit, korneal keratit, periferik ülseratif keratit şeklinde görülebilir. Ayrıca ilaçlara bağlı çeşitli göz komplikasyonları ortaya çıkabilir (6).

**Nörolojik Tutulum:** Periferik nöropati, monöritis multipleks, diffüz sensorimotor nöropati şeklinde tutulum olabilir. Altta yatan mekanizma küçük damar vaskülit ve iskemik nöropatiye bağlıdır (6).

**Renal tutulum:** Membranöz glomerülonefrit, vaskülit, sekonder amiloidoz şeklinde tutulum görülebilir (6).

**Amiloidoz:** Sekonder amiloidoz görülür. Böbrek, bağırsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları etkileyebilir ve kötü prognozludur. (25).

**Romatoid vaskülit:** Küçük damar vaskülitidir ve sıklıkla seropozitif hastalarda görülür. En sık tırnak dibi kapillerlerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri şeklinde görülebilir (14).

### **Romatoid Faktör**

Romatoid faktör 1922'de ilk defa biri hepatitli, diğeri kronik bronşit hastası olan iki kişide tespit edildi. 1937, 1939 ve 1948'de RA'lı hastalarda tespit edilip romatoloji laboratuvarlarında bu konuda çalışılmaya başlandı (26).

Romatoid faktör IgG'nin Fc kısmına yönelik antikorlardır. Molekülün bu parçası kompleman fiksasyonu için ve Fc reseptörü etkileşim sonrasında immün komplekslerin hücre içine alınması için gereklidir. RF'nin RA patogenezindeki rolü hala kesin olarak anlaşılabilmiş değildir (6,26).

Romatoid faktör izotipleri IgG, IgA, IgM tipindedir. IgG ve IgA'nın diagnostik özellikleri zayıftır (27). RF'nin çoğu IgM izotopindedir, RA'nın otoimmün olduğunun bir göstergesidir. RF %70-90 yaygınlık oranı ile RA'nın diagnostik kriterleri içerisinde yer alır. Ancak özgüllüğü düşüktür (26). IgM-RF'nin spesifitesi yüksek titrede RF belirgin RA hastalarının sadece %50-60'ında görülürken erken safhadaki RA hastalarının %50'sinden azında görülür (6,28). Tablo 1'de çeşitli çalışmalarda görülen RF duyarlılık ve özgüllüğü görülmektedir.

**Tablo 1. Romatoid artritte romatoid faktör duyarlılık ve özgüllüğü**

Çalışma	Hasta sayısı	RF(+)Duyarlılık (%)	Özgüllük(%)	
Schellekens GA <sup>4</sup>	149	80	54	91
Nell VPK <sup>28</sup>	102	56	55	89
Choi WS <sup>29</sup>	324	261	80,6	78,5
Lee DM <sup>30</sup>	103	73	71,6	80,3
Vallbracht I <sup>31</sup>	295	196	66,4	82,1
Bizzaro N <sup>32</sup>	98	61	62	84
Bas S <sup>33</sup>	199	144	72	82
Vasiliauskiene L <sup>34</sup>	96	75	78	84
Rantapaa-Dahlqvist S <sup>35</sup>	67	49	73	95
Goldbach-Mansky R <sup>36</sup>	100	70	66	87

RF: Romatoid Faktör

Romatoid faktör birçok metodla ölçülebilir. Klasik aglutinasyon testlerinde en sık IgM-RF ölçülür. Lateks fiksasyon testi insan IgG ile kaplı partikülleri kullanılır. Waaler-Rose testinde tavşan IgG antikorları ile kaplı koyun eritrositleri kullanılır ancak insan IgG antikorları kullanılan testlere göre daha az duyarlıdır. Diğer yaygın kullanılan testler laser nefelometri ve ELİSA'dır. ELİSA testi ile RF alt tipleride ölçülebilmektedir (6)

Romatoid Faktör çeşitli hastalıklarda pozitif olabilir (26). Pozitif olduğu hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar**

Artritler	İnfeksiyonlar
Jüvenil kronik artrit	Subakut bakteriyel endokardit
Reaktif artrit	Tüberkülozis
Konnektif doku hastalıkları	Sifiliz
Primer sjögren sendromu	Klamidya pnömonisi
Sistemik lupus eritamatozus	Klebsiella pnömonisi
Polimiyozit/dermatomyozit	İnfeksiyöz hepatitler (A, B, C)
Progresif skleroderma	Epstein Barr virüs
Mikst konnektif doku hastalığı	Sitomegalovirüs
Diğer hastalıklar	Herpes virüs enfeksiyonu
Kriyoglobulinemi	Parvovirüs enfeksiyonu
Waldenström makroglobulinemisi	HIV enfeksiyonu
Karaciğer sirozu	Sıtma
Kronik intertisyel akciğer hastalığı	Toksoplazma

IgM-RF sentezi immün kompleksler ve bakteriyel liposakkaritler aracılığı ile uyarılır. RF bakteriyel yada viral enfeksiyonlarda üretilir. Bu muhtemelen mikrobiyal ajanları içeren immün komplekslere karşı reaksiyon olarak üretilir. RF'nin bu immün komplekslerin temizlenmesinde fizyolojik rolü vardır. RF'nin patolojik hale gelmesindeki neden ise kompleman fiksasyonuna yol açmasıdır. RA'lı hastaların sinovyal dokularında bulunan ve IgG içeren immün kompleksler IgM-RF bağlanması ile güçlenir. Kompleman aracılı yolların aktivasyonunun hastalığın aktivitesi ve kronikleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (6).

Romatoid faktör pozitifliği hastalık başlangıcından birkaç sene önce görülebilir (6,35, 37). Romatoid faktör, RA'nın teşhis edilmesinde ve sonucun önceden tahmin edilmesinde büyük bir öneme sahiptir. RA'nın başlangıcında RF pozitifliği, hastalığın şiddeti, radyolojik erozyonlar, hızlı progresyon, kötü sonuçlar, subkutan nodül ve vaskülit gibi ekstraartiküler manifestasyonlar ile ilişkilidir (6,27,38).

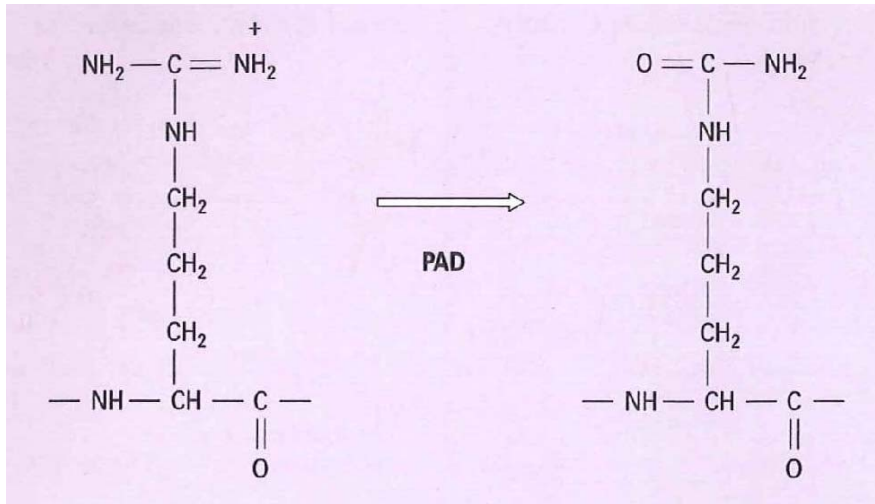
#### **Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid Antikorları**

Romatoid artrit otoimmün bir hastalık olup, RA'da ilk otoreaktivite RF'nin bulunmasıyla keşfedildi. Ancak RF'nin özgüllüğünün düşük olması nedeni ile yeni laboratuvar testlerinin çalışılmasına neden olmuştur.

Son yıllarda yüksek özgüllüğe sahip olan sitrüllinlenmiş proteinlere karşı oluşan antikorlar üzerinde durulmaktadır.

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları RA'daki duyarlılığı çalışmalara göre %60-89 arasında, özgüllüğü ise %80-99 oranında bulunmuştur (2,27,38-40). Bu antikorlar sitrüllin içeren proteinlere karşıdır, filaggrin sitrüllin içeren bir proteindir. RA'lı hastalarda epidermal filaggrin tespit edilmiş, filaggrin antijenik epitopunun sitrüllin olduğu tespit edilmiştir (4,41). Sitrüllin aminoasiti argininin postranslasyonel modifikasyonu ile oluşur (şekil 1).

Sitrüllinasyonu gerçekleştiren peptidilarginin deaminaz (PAD) enzimidir. PAD enzimi hücre içi ortamda inaktif şekilde bulunur. PAD enzimi hücre içi ortamda kalsiyum konsantrasyonunun artması ile aktifleşir. PAD enzimi beş çeşittir. PAD1-4 ve PAD6 olup PAD4 granülosit, eozinofil, nötrofil, monosit ve makrofajlarda bulunur (42).



**Şekil 1. Arginin peptidilarginin deaminaz enzimi ile sitrüllinasyonu**

Romatoid artrit inflamasyonlu sinovyumda oksijen metabolizması dengede değildir. Bir yandan oksijen fazlalığı, bir yandanda sinovyal dokuda mikroinfarktlara neden olabilen hipoksik alanlar mevcuttur. Bu alanlarda da fibrin içeren plaklar mevcuttur.

Bu plakların sitrüllinlenmiş proteinleri içerdiği görülmüştür. İnflamasyonlu sinovyumda bulunan kalsiyum iyonu içeren granülositlerin apoptozisi sitrüllinasyonu tetikleyebilir (2,42).

Antikorların oluşumu, sitrüllinasyona neden olan PAD enzimlerinin gen polimorfizmi, genetik faktörler, self toleransın kırılması, sitrüllinlenmiş proteinlere karşı otoimmünitenin indüklenmesiyle ilişkili olabilir (43).

RA'da genetik yatkınlık olup HLA-DR4 pozitifliği ile anti-CCP pozitifliği arasında kuvvetli bir bağlantı vardır (2).

Romatoid artrit anti-CCP antikorları poliklonaldır. Anti-CCP antikorları IgG yapısındadır. Birinci kuşak anti-CCP (anti-CCP1) testinde filaggrinden elde edilen tek bir siklik sitrülline peptid, antijenik substrat olarak kullanıldı. Ancak çok yüksek duyarlılık oranına rağmen özgüllüğü %68 ile düşük saptandı. Filaggrinin sinovyumda mevcut olmaması nedeni ile sitrüllin içeren sentetik peptidler geliştirilerek ikinci jenerasyon (anti-CCP2) test geliştirildi. Anti-siklik sitrülline peptid2, özgüllüğü %99 oranında olup ELİSA testleri ile kolayca tespit edilmektedir (1,4,41). Tablo 3'te çeşitli çalışmalardaki anti-CCP2 duyarlılık ve özgüllükleri görülmektedir.

**Tablo 3. Romatoid artrit anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları duyarlılık ve özgüllüğü**

Çalışma	Hasta sayısı	Anti-CCP (+)	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
Kroot EJA <sup>3</sup>	273	179	66	96
Schellekens GA <sup>4</sup>	149	62	48	96
Nell VPK <sup>28</sup>	102	56	41	98
Choi SW <sup>29</sup>	324	236	72,8	92
Lee DM <sup>30</sup>	103	68	66	90,4
Vallbracht I <sup>31</sup>	295	190	64,4	97,1
Bizzaro N <sup>32</sup>	98	40	41	98
van Gaalen FA <sup>44</sup>	153	82	54	96

**Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları

Romatoid artrit kronik inflamasyonlu, eroziv ve sekel bırakan bir hastalık olması nedeni ile erken vaka tanımı vasıtası ile hastalık etyolosinde, patogenezinde ve tedavi yaklaşımında gelişmeler sağlanabilir.

Erken vaka tanımlaması için klinik belirleyicilerin yanı sıra laboratuvar belirleyicileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (45). Anti-CCP antikorlarında hastalığın ilk başlangıcında



serumda tespit edilebilir (2,34). Anti-CCP antikorlarının prognostik değere sahip olduğu, ilerleyici ve eroziv hastalıkla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (3,27,45).

Erken artritte RF pozitifliğide prognostik değere sahiptir. Yapılan çalışmalarda RF pozitifliği ve anti-CCP pozitifliğin her ikisinin bir arada olması daha fazla prognostik değere sahiptir (1,38,45).

Romatoid artritte ekstraartiküler organ tutulumu da mevcuttur. Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, subkutan nodüllerin varlığı (45,46), RF pozitifliği (43,37), serolojik ve klinik belirteçler ekstraartiküler tutulum ile bağlantılıdır. Anti-CCP pozitifliğinin ekstraartiküler tutulum ile bağlantısı olup olmadığı konusunda az sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda da bağlantısı olmadığı görüşü bildirilmiştir (4,48).

### **Romatoid Artrit ve Anjiyogenez**

Anjiyogenez endotel hücrelerinin proliferasyonu sonucu yeni damar oluşumunu içerir. Normal koşullarda vasküler endotel hücre proliferasyonu, siklustaki endotel hücrelerin yaklaşık %0,01'inden daha azında saptanır.

Endotel hücreler yeni kapiller oluşumu sırasında hızlı proliferasyon olurlar. Bu süreç anjiyogenez olarak adlandırılır ve neovaskülarizasyona yol açar (49).

Anjiyogenez fizyolojik ve patolojik olabilir. Fizyolojik anjiyogenez embriyogenez, yara iyileşmesi, kadın üreme sisteminde gözlenir. Fizyolojik anjiyogenezin düzenlenmesi, süresi sınırlıdır (49,50).

Patolojik anjiyogenez genellikle devamlıdır. Proanjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler arasındaki denge bozulmuştur.

Romatoid artrit, psöriazis, kronik inflamasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde (meme, mesane, kolon, nöroblastom, akciğer, böbrek, serviks) ve göz hastalıklarında (maküler dejenerasyon, proliferatif retinopati) patolojik olarak oluşmaktadır (6,51).

Romatoid artrit, inflamatuvar lökositlerin endotelden sinovyuma göçü olur. Çözülebilir veya hücre yüzeyine bağlı olan anjiyogenik faktörler yeni damar oluşumunu böylece lökositlerin daha çok göçünü uyarır. Bu da RA'daki sinovyal hiperplazinin başlangıcını oluşturur (6,51). Sinovyal hiperplazi, kronik inflamasyon RA'da kıkırdak ve kemik kaybını artırır (51). Anjiyogenez RA'da kronik artrit gelişmesinde temel basamak olarak düşünülmektedir. Bu nedenle anjiyogenik faktörlerin inhibisyonu sinovyal hiperplaziyi ve RA'da eklem kaybını azaltabilir (51).

Romatoid artritte anjiyogenezin basitçe prevasküler ve vasküler olmak üzere iki fazı vardır. Prevasküler fazda sinovyum makrofaj, mast hücreleri ve T hücrelerinden oluşan inflamatuvar ve immün hücrelerle invazyona uğramıştır. Bu hücrelerden çeşitli anjiyogenik faktörler salınır. Sinovyumdan neovasküler pannusun gelişmesi, artrit vasküler fazını başlatır (51).

Vasküler faz kompleks olup agonist ve antagonist efektör moleküllerin kontrolü altında gerçekleşen çok basamaklı bir süreçtir. Proanjiyogenik moleküller arasında VEGF yeni kan damarları gelişmesinde anahtar oyuncu olarak belirlenmiştir (51).

Vasküler endotel büyüme faktörü, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Anjiyogenezin çok sayılı basamaklarını düzenler (50). VEGF, hücrelerin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferansiyasyonuna neden olur (50,51). VEGF ailesi endotel için bilinen en iyi mitojendir. Vaskülogenez, anjiyogenez, tümör büyümesi ve iltihapta önemli bir araçtır. Anjiyogenezin engellemek için yeni tedavi yaklaşımlarında en sık hedef alınan molekül olmuştur (51). Örneğin standart kemoterapiye ilaveten, insan monoklonal anti-VEGF antikoru bevacizumab ile kolorektal kanser tedavisi hastanın yaşam süresini arttırır (52). Ancak RA'da anti-VEGF ile yapılan klinik testlerde henüz gelişme yoktur.

Anjiyoneoogenezi artıran en önemli parametre dokulara giden oksijenin azalmasıdır. RA'da hipoksi eklemlerin bir özelliğidir. RA'da hipoksinin nedeni oluşan ödemin doku oksijenizasyonunu bozması ve bölgeye toplanan inflamatuvar hücrelerin metabolik aktivitesi sonucu oksijen tüketiminin artmasıdır. Oksijenin azalması, gen regülasyon proteini olan hipoksi indüklenebilir faktör1 (HIF1) yapımını arttırır. HIF1, VEGF gen transkripsiyonunu etkileyerek VEGF yapımını arttırır (51,53).

Vasküler endotel büyüme faktörü ailesinin bilinen yedi üyesi vardır; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-F, PIGF. Anjiyogenezde asıl rol alan VEGF-A'nın bilinen yedi izoformu vardır. Bunlar içerdikleri aminoasit sayılarına göre isimlendirilirler; 121,145, 148, 165, 183, 189, 206. RA'da VEGF 121'in VEGF 165'e oranla iki kat daha fazla arttığı ancak VEGF165'in RA'ya daha özgül olduğu gösterilmiştir (54).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan antiromatoid ilaçlar endotel hücre göçünü ve yeni damarlanmayı inhibe eder. Bu ajanlar, deksametazon, altın tuzu, klorakin, sülfasalazin, metotreksat, azotioprin, siklofosfamid, leflunomid, anti-TNF ve siklosporin A'dır. Bazı antibiyotikler anjiyogenezin VEGF inhibisyonu ile önlerler. Deoksipergualin ve klaritromisin

yeni damarlanmayı inhibe eder. Mevcut kullanılan antiromatoid ilaçlardan infliksimab sinovyal sıvı VEGF düzeyini ve vaskülarizasyonu azaltır (6).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF), çok sayıda proinflamatuvar molekül üretimini uyararak ve ilerleyici inflamasyon ve anjiyogenez vasıtasıyla RA'nın patogeneğinde önemli bir rolü olan sitokindir (55). MIF, doğal ve uyarılmış immün cevapların önemli bir modülatörüdür (56). MİF, TNF $\alpha$  ve interferon gama (IFN $\gamma$ ) gibi inflamatuvar uyarılara yanıt olarak aktive T lenfositlerden ve makrofajlardan salınır ve bu hücrelerin proinflamatuvar aktivitesini artırır (9,55,57). MİF, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, nitrik oksit ve siklooksijenaz-2 gibi çok sayıda proinflamatuvar molekülün üretimini artırır (55,58,59).

Bu moleküller RA'daki inflamasyonun patogeneğinde rol oynayan moleküllerdir. MİF, RA'nın sinovyal fibroblastlarında matrix metalloproteinazlarının salınımını artırarak RA'daki doku yıkımına katkıda bulunur (11,55,56). MİF, RA'lı hastaların serumunda ve sinovyal sıvısında bulunur. Yapılan çalışmalarda özellikle sinovyal sıvıdaki MİF düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkili bulunmuştur (11,57).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, VEGF ve IL-8 üretimini artırarak endotelial tüp oluşumunu artırarak anjiyogeneze neden olur (11). MİF, RA'da sinovyal fibroblastların proliferasyonuna neden olur. İnflamasyonlu dokuda sinovyal proliferasyonun hızlı oluşu metabolik ihtiyacı artırarak doku hipoksisine neden olur, bu hipoksik durum MİF'in yeniden ortaya çıkmasına ve MİF artışına neden olur.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün artması inflamasyonun daha da kötüye gitmesine ve anjiyogenezin uyarılmasına neden olur. MİF ve anjiyogenez, RA'daki sinovyal lezyonların daha da kötüye gitmesine neden olur (11).

Romatoid artrit bir mürin modeli olan kollajenle indüklenen artritte, anti-MİF antikollarının nötralizasyonu ile tedavinin başlangıcı geciktirdiği ve artrit sıklığını azalttığı görülmüştür (55).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, RA'lı hastalarda tanımlanan aterosklerotik plak gelişimine ve plak instabilizasyonuna etki eder ve bu hastalarda görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunur (59,60).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi RA'da potansiyel tedavi haline gelmiştir.

## **Tanı**

Romatoid artrit ile ilgili yapılan çalışmalarda ilk üç ayda hastaların %10-26'sında eklem erozyonu geliştiği bildirilmiştir (61). İki yıl içerisinde de %75'inde eklem erozyonu ve kalıcı hasar gelişmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir. Hastalığın başlangıcından tanıya kadar olan gecikme süresi ortalama dokuz aydır. Semptomlar başlangıçta sıklıkla nonspesifiktir.

Romatoid artrit tanısı esas olarak karakteristik klinik özelliklere ve diğer inflamatuvar hastalıkların dışlanmasına bağlıdır. 1987'de American College of Rheumatology (ACR), RA sınıflaması için kriterler yayınladı. Bu kriterler tanı koymada yol göstericidir. Ancak hastalığın erken döneminde bu kriterler tam karşılanmasa da tanı dışlanmaz (13).

**Tablo 4. Romatoid Artritte tanı kriterleri-1987 (American College of Rheumatology )**

1. Eklemlerde ve çevrelerinde en az bir saat süren sabah tutukluğu\*
2. Üç veya daha fazla eklemden yumuşak doku şişliği, artrit \*
3. PİF, MKF veya el bilek eklemlerinin artriti\*
4. Simetrik artrit olması\*
5. Deri altı nodülleri \*
6. Romatoid faktör pozitifliği
7. Radyolojik olarak el veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması

PİF: Proksimal interfalangeal, MKF: Metakarpofalangeal  
\*Bulguların en az altı haftadan beri devam etmesi gerekir (13,62).

## **Tedavi**

Romatoid artritte tedavinin amacı, ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük aktivitelerini sağlamaktır. RA'nın medikal tedavisi beş genel yaklaşımdan oluşmaktadır.

1. Lokal inflamasyonu azaltanlar: aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), basit analjezikler
2. Düşük doz oral glikokortikoidler
3. Hastalığın seyrini değiştirebilen antiromatizmal ilaç (DMARD): metotreksat, altın bileşikler, D-penisilamin, antimalaryaller ve sülfasalazin
4. Sitokin nötralize edici ajanlar
5. İmmünespresif ve sitotoksik ilaçlar (13).

## 6. Biyolojik ilaçlar

**Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar:** Etki mekanizması siklooksijenaz enzimlerinin aktivitesini engelleyerek prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan üretimini önlerler ve bunun sonucu olarak analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etki gösterirler (13). Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu gidermede etkilidirler, ancak akut faz yanıtını baskılamazlar, etkileri sadece alındıkları süre ile kısıtlıdır (14).

**Düşük doz glikokortikoidler:** İnflamasyonun belirti ve bulgularını baskırlar. Ağzdan ve eklem içi verilebilirler. Vaskülit ve iç organ tutulumu gibi komplikasyonlarda yüksek doz steroid kullanımı gerekebilir (14).

**Metotreksat:** Folik asit antagonisti olup aralıklı düşük dozda verilir. Agresif RA’lılarda, DMARD tedavisi başlanılacaklarda ilk tercih ilaçtır (13). Metotreksat oldukça etkili bir ilaç olup tek başına remisyona sağlamaz bu nedenle kombinasyon tedavisi gerekmektedir (9).

**Antimalaryal ilaçlar:** Non-erozif, hafif seyirli hastalığı olanlarda veya kombine tedavilerde kullanılır. Erozyonları azaltıkları gösterilememiştir (14).

**Sülfasalazin:** Etkinliği altın tuzları ve D-penisilamine eşdeğerdır. Erozyonu yavaşlatır (14).

**Antisitokin ajanlar:** TNF’yi bağlayan ve nötralize eden ajanlardır. RA’nın belirti ve bulgularını azaltmada, eklem hasarını yavaşlatmada etkin oldukları gösterilmiştir (13).

**Leflunomid:** İmmün süpresif tedavide kullanılan ajandır. Pirimidin sentezinde rol oynayan dihidroorotat enzimini baskılayarak aktive lenfositler üzerinde etki gösterir. Erozyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (14).

Azotioprin, siklosporin ve siklofosfamid RA tedavisinde kullanılan diğer immünsüpresif ilaçlardır. Romatoid vaskülit gibi eklem dışı tutulumlarda immünsüpresif tedavi gerekebilir (13).

## **PSÖRİATİK ARTRİT**

Psöriazis çeşitli boyutlarda dairesel, eritemli, skuamli plaklar ile karakterize, kronik, yineleyici inflamatuvar ve proliferatif deri hastalığıdır (63).

Psöriazis genetik, çevresel ve immunolojik faktörleri kombinasyonu ile oluşan, insanlarda en sık görülen T hücre-bağımlı inflamatuvar-otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir (64).

Psöriatik artrit (PsA), sıklıkla önemli fonksiyonel yetersizlik ve bozulmuş yaşam kalitesine yol açan, psöriazisle birlikte bulunan RF negatif inflamatuvar bir artrittir (64). Psöriazis genel populasyonun yaklaşık %2-3'ünü etkiler ve psöriazisli hastalar arasındaki PsA prevalansı %6-39 arasında değişmektedir (64).

RA'daki kadın üstünlüğünün aksine, PsA'da kadın ve erkekler eşit etkilenir. Ortalama PsA başlangıç yaşı 30-35 yıl arasındadır (64).

### **Patogenez**

Genetik, çevresel ve immunolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülse de PsA'nın etyopatogenezi tam net değildir. Psöriazis ve artrit arasındaki patojenik bağlantı her iki hastalık immün aracılı olsa da net değildir (65).

**1. Genetik faktörler:** PsA'lı hastaların %40'ından fazlasında birinci derecede akrabalarında cilt ya da eklem hastalığı bildirilmiştir. PsA populasyon çalışmalarında HLA-B13,B17,B27,B38,B39,DR4 ve DR7'nin sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir. Artritle komplike olan psöriaziste HLA-B7 ve B27 daha sık saptanmıştır (65). PsA'da klinik olarak HLA-B27 spinal hastalıkta, DR4 periferik artritle ilişkili bulunmuştur (64).

**2. Çevresel faktörler:** PsA'da nedensel faktörler arasında viral ve bakteriyel infeksiyonlar suçlanmıştır. Psöriatik plaklarda gram pozitif bakteriler karşı artmış humoral ve hücreli immünite gözlemlenmiştir. Ancak psöriatik plaklar sekonder olarak infekte olduklarından nedensel ilişki kurulamamıştır. Viral infeksiyonlar ile PsA arasındaki ilişkide doğrulanamamıştır (64).

**3. İmmünolojik faktörler:** PsA'nın patolojik özelliği; sinovyal hücre hiperplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vaskülarite artışıdır (65,66). Özellikle CD8+ T hücrelerin

önemli patojenik rolü vardır. Etkilenen dokularda cilt ve eklemlerde aktive T hücreleri gösterilmiştir (64).

Cilt ve sinoviyumdaki sitokinler monosit ve T hücre kökenli IL-1, IL-2, IL-10, IFN $\gamma$  ve TNF $\alpha$ 'dır. Bu sitokinler sinoviyal ve epidermal fibroblastların proliferasyon ve aktivasyonunu sağlar. TNF $\alpha$  temel sitokindir. Kemik rezorbsiyonunun uyarılması, kemik yapımının baskılanmasının sağlayarak eklem hasarı gelişiminde rol oynar (64).

### **Klinik Özellikleri**

Hastaların çoğunluğunda (%75), psöriazis lezyonları, artrit yıllar önce ortaya çıkar. %15'lik bir grupta deri ve eklem bulguları aynı anda ortaya çıkarken, %10'luk grupta artrit deri bulgularından önce başlar (66). PsA'da eklem tutulumu izole monoartrit yaygın destrüktif artrite uzanan bir kliniği vardır.

Psöriatik artrit beş klinik tipi vardır.

1. El ve ayakların DİF eklemlerini etkileyen, tırnaktaki psöriatik değişikliklerle beraber olan distal patern (%3-16)
2. Falanks ve metakarpal kemiklerde osteoliz ile seyreden, sıklıkla sakroileit ile beraber olan, destrüktif seyirli artrit mutilans (%5)
3. Romatoid artrite çok benzeyen, RA'dan farklı olarak sıklıkla DİF eklemleri tutan, pençe eli oluşumuna neden olan simetrik poliartrit paterni (%15)
4. Diz gibi büyük eklem tutulumu ile birlikte birkaç eklem tutulduğu asimetrik oligoartiküler patern (%15-40)
5. Periferik artrit ile birlikte veya tek başına sakroileit ve spondilit şeklinde seyreden spondilit dominant form (%20-40) (63,64,66)

### **Laboratuvar Bulguları**

Psöriatik artrit için tanısal laboratuvar testi yoktur. Akut faz göstergeleri, hastalık aktivitesi ile beraber artış gösterir. Kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen değerleri görülebilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon gösterir. Olguların %5-10'unda RF pozitifliği gözlenebilir. %10-14'ünde ANA pozitif olabilir. %20 olguda hiperürisemi gözlenebilir (66).

Psöriatik artritte anti-CCP pozitifliği %5,6-15,7 arasındadır (67,68,69). PsA'de anti-CCP pozitifliği poliartrit ile ve/veya erozyonların gelişmesi ile bağlantılıdır (67).

## **Psöriatik Artrit ve Anjiyogenez**

Psöriatik artrit kronik inflamasyon ve ilerleyici eklem hasarı ile karakterizedir. Psöriazis gelişiminde anjiyogenez merkezi bir rol oynar. Anjiyogenez endotel hücrelerinin proliferasyonunun başlaması, çoğalması ve stabilizasyonu ve damar oluşumunun hassas olarak kontrol edildiği bir süreçtir. PsA'da endotel hücre proliferasyonu ve anjiyogenezin uyarılması kronik inflamasyonun önemli bir bileşenidir.

Erken ve uzun süreli artritli olan ( RA, PsA ) hastaların sinovyal sıvılarında VEGF ve TGF- $\beta$  gibi özgün büyüme faktörleri yüksek düzeyde bulunmaktadır (7). VEGF endotel hücreler için en özgün anjiyogenetik sitokindir.

Psöriatik hastalardaki psöriatik plaklarda ve PsA sinovyal membranındaki perivasküler alanlarda yüksek ekspresyon düzeyleri görülmüştür (7,8).

Bu ekspresyon inflamasyonun erken dönemlerinde görülür. PsA sürecinde hipoksiye yanıt olarak geliştiği düşünülmektedir (7). Sinovyal sıvıdaki artmış VEGF düzeyleri ile vasküler sinovyal morfoloji arasında yakın ilişki gösterilmiştir. PsA'lı hastaların serum VEGF düzeyi ile az sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda serum VEGF düzeyinin arttığı gösterilmiştir (70,71). Bir çalışmada serum VEGF düzeyi ile aktif PsA'sı olan hastalarda klinik ve laboratuvarın korele olduğu gösterilmiştir (8).

## **Tedavi**

Psöriatik artrit deforme edici, eroziv artrit seyredebilir. Bu nedenle erken dönemde tedavi edilmelidir.

**Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar:** Semptomatik yararları nedeni ile yaygın olarak kullanılır. Ancak bu ajanların tedavi edici özelliği yoktur.

**Kortikosteroidler:** Sistemik yüksek doz ilaç psöriatik lezyonların aktivasyonuna yol açabileceğinden düşük doz steroidler (10 mg/gün) kullanılabilir.

**Sulfasalazin:** Spondiliti ve RA benzeri eklem tutulumu olan hastalarda kullanılabilir.

**Metotreksat:** Hızlı bölünen dokulara etkilidir. Bu nedenle cilt ve eklem bulguları olan hastalarda etkindir.



**Siklosporin:** Cilt bulgularında etkin olup eklem tutulumunda tercih edilmemektedir.

**Leflunomid:** Cilt ve eklem bulguları üzerine etkili bir ilaçtır.

**Azotioprin:** Psöriatik plaklar üzerine pek etkisi yoktur. Ancak metotreksat ve siklosporin etkisiz olduğunda düşünülebilir.

**Tümör nekroz faktör alfa blokerleri:** Etanercept, infliksimab ve adalimumab kullanılmaktadır. Bu tedaviler DMARD tedavisine yanıtı olmayan hastalarda hastalık aktivitesinin baskılanmasında, yapısal hasarın önlenmesinde, fonksiyonu ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkili ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır (64,66).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2007 ve Aralık 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, ACR ölçütlerine göre RA tanısı konmuş 145 hasta alındı. Kontrol grubunu PsA tanısı ile izlenen 44 hasta ve bilinen bir hastalığı olmayan 73 kişi sağlıklı kontrol grubu oluşturdu.

Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 27.09.2007 tarihinde etik kurul onay belgesi alındı (Ek I). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: TÜBAP-909).

Çalışmaya alınan RA'lı hastalar ve kontrol grubundan çalışmaya katıldıklarına dair yazılı onay alınmıştır (Ek II). Değerlendirmeye alınan RA'lı hastaların yaş, cins, hastalık süreleri, ilaç kullanımları, hastalıkları ile ilgili diğer bilgiler ve primer hastalık dışındaki bilgiler hastalardan direk sözel bilgiyle ve dosyalarından hasta takip formuna kayıt edildi (Ek III).

Romatoid artritli hastaların hastalık aktivitelerinin tespiti için hastalık aktivite skorlaması "disease activity score" DAS28 kullanıldı. Romatoid artritli hastaların fonksiyonel kapasitelerinin tespiti sağlık değerlendirme anketi (health assessment questionnaire: HAQ) kullanılarak yapıldı (Ek IV). Kontrol grubunun yaş, cins, hastalık bilgileri kan alımı sırasında kayıt edildi.

### **Kan Analizi**

Çalışmaya katılan tüm olgulardan antekubital brakial venden 10 ml periferik kan örneği alındı. 4000 devirde 10 dakika kadar santrifüj edilerek elde edilen plazmalar -80°C’de saklandı. Ayrıca Romatoid artritli hastaların poliklinik kontrollerinde bakılan eş zamanlı RF, ESR, CRP, hemogram sonuçları kayıt edildi.

### **Human Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A ELİSA Yöntemi**

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Mikroplaktaki her bir çukura 50 µl standart eklendi.
- Her bir çukura 50 µl biotine konjugat eklendi. Oda sıcaklığında(18-25) üç saat bekletildi.
- Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- Herbir çukura 100 µl dilue Streptavidin –HRP eklendi. Oda sıcaklığında (18-25) bir saat bekletildi.
- Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- Her bir çukura 100 µl TMB Substrate solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 10 dakika bekletildi.
- Her bir çukura 100 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
- Biotek instruments 309 ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar elde edildi.

### **Human Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör ELİSA Yöntemi**

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Mikroplaktaki her bir çukura 100 µl standart eklendi. Oda sıcaklığında 2,5 saat bekletildi.
- Her bir çukura 100 µl biotin antikor eklendi. Oda sıcaklığında bir saat bekletildi.
- Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile dört kez yıkandı.
- Hazırlanan 100 µl streptavidin solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 45 dakika bekletildi. Plağın tamamı yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı.
- Her bir çukura 100 µl TMB One-Step alt reaktif eklendi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika bekletildi.
- Her bir çukura 50 µl reaksiyon durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.

-Biotek instruments 309 ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar değerlendirildi.

### **Anti-siklik Sitrülinlenmiş Peptid Antikorları ELİSA Yöntemi**

-Bütün kalibratörler, referans kontrolü, sulandırılmış pozitif ve negatif kontroller ve dilüe edilmiş hasta örnekleri talimatlara uygun olarak hazırlandı. Hazırlanan örneklerin her birinden 100 µl mikropłaktaki çukurlara eklendi. Oda ısısında 60 dakika bekletildi.

-Planın tamamı yıkama solüsyonu ile protokole uygun olarak yıkandı.

-Yıkama sonrası her bir çukura 100 µl konjugat solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

-Planın tamamı yıkama solüsyonu ile protokole uygun olarak yıkandı.

-Yıkama sonrası her bir çukura 100 µl substrat solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

-Herbir çukura 100 µl reaksiyonu durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.

-Biotek instruments 309 ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar değerlendirildi.

### **Kullanılan Kitler**

Anti-siklik sitrülinlenmiş peptid antikorları: ImmuLisa Anti-cyclic citrullinated peptides (CCP) antibody ELİSA kit (katalog no. 8001 Plus) kullanılmıştır.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör: Quantikine Human MIF Immunoassay (R&D Systems, Katalog number DMF00 SMF00 PDMF00) kullanılmıştır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü: Human VEGF-A BMS277 BMS277TEN kit (Bender MedSystems) kullanılmıştır.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki S0064 Minitab Release 13 (Lisans No: wcp1331.00197) programları kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, gruplara ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi, uygun durumda "Fisher's exact test" kullanıldı. Gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise veriler normal dağılıma uyduğu için

“eşlenmemiş t testi” kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin belirlenmesi için, “Pearson korelasyon testi” uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2007 ve Aralık 2008 tarihleri arasında RA tanısı ile izlenen, 108 kadın, 37 erkek toplam 145 hasta, ve PsA tanısı ile izlenen, 29 kadın, 15 erkek toplam 44 hasta alındı. Sağlıklı kontrol grubunu ise 43 kadın, 30 erkek toplam 73 hasta oluşturuyordu.

Romatoid artritli hastaların yaş ortalaması ( $53,8\pm 13,1$ ), PsA'lı hastaların yaş ortalamasından ( $49,1\pm 12$ ) yüksek olmakla birlikte farklılık anlamlı değildi ( $p=0,07$ ). Kontrol grubunun yaş ortalaması ise ( $52,6\pm 12,1$ ), PsA ve RA grubundan anlamlı farklı değildi ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan RA, PsA ve kontrol grubu olgularının yaş ve cins dağılımları Tablo 5'de görülmektedir.

**Tablo 5. Çalışmaya alınan romatoid artrit, psöriatik artrit ve kontrol grubu olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları**

	<b>Romatoid Artrit</b>	<b>Psöriatik Artrit</b>	<b>Kontrol Grubu</b>
<b>N (K/E)</b>	145 (108/37)	44 (29/15)	73 (43/30)
<b>Yaş</b>	$53,8\pm 13,1$	$49,1\pm 12$	$52,56\pm 12,1$

Romatoid artritlilerde ortalama hastalık süresi 10 yıl idi. RA'lı olguların 103'ü (%71,5) methotrexate kullanırken, 137 olgu (%95,1) steroid, 70 olgu (%48,6) sülfasalazin, 16 olgu (%11,1) leflunomid, 127 olgu (%87,6) NSAİİ ve 57 olgu (%39,6) antimalaryal ilaç kullanıyordu. RA'lı olguların hastalık süreleri ve tedavileri Tablo 6'de görülmektedir.

**Tablo 6. Romatoid artritli hastaların hastalık süreleri ve uygulanan tedavi yöntemleri**

	<b>Romatoid Artrit</b>
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	10,1±8,5
<b>Metotreksat kullanımı, n (%)</b>	103 (71,5)
<b>Steroid kullanımı, n (%)</b>	137 (95,1)
<b>TNF-<math>\alpha</math> kullanımı, n (%)</b>	18 (12,5)
<b>Leflunomid kullanımı, n (%)</b>	16 (11,1)
<b>Antimalaryal ilaç kullanımı, n (%)</b>	57 (39,6)
<b>NSAİİ kullanımı, n (%)</b>	127 (87,6)
<b>Sülfasalazin kullanımı, n (%)</b>	70 (48,6)
<b>Azotioprin kullanımı, n (%)</b>	6 (4,2)

Değerler ortalama±SD olarak verildi.

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktörü-alfa

### **Anti-Siklik Sitrüllinlenmiş Peptid Antikorları Sonuçları**

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitifliği RA'lı grupta (%69), PsA (%20,5) ve kontrol grubundan (%8,2) anlamlı yüksek bulundu (p değerleri <0,001). PsA grubunda ise anti-CCP pozitifliği (%20,5) kontrol grubundan (%8,2) yüksek olma eğilimindeydi, ancak farklılık anlamlı bulunmadı (p=0,055).

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları titreleri ise RA grubunda (0,86±0,71), PsA (0,50±0,44) ve kontrol grubundan (0,35±0,04) anlamlı yüksekti (p değerleri <0,001). PsA grubunda ise anti-CCP titreleri (0,5±0,44) kontrol grubuna (0,35±0,04) benzerdi (p=0,055). Anti-CCP'nin RA için özgüllüğü ise %87,2 olarak değerlendirildi.

Romatoid artrit, PsA ve kontrol grubunun anti-CCP pozitiflikleri ve ortalama anti-CCP titreleri Tablo 7'de görülmektedir. Şekil 2'de, grupların anti-CCP sıklıkları, Şekil 3'de ise anti-CCP titreleri görülmektedir.

**Tablo 7. Romatoid artrit, psöriatik artrit ve sağlıklı kontrol grubu olguların anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitiflik oranları ve anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları titreleri**

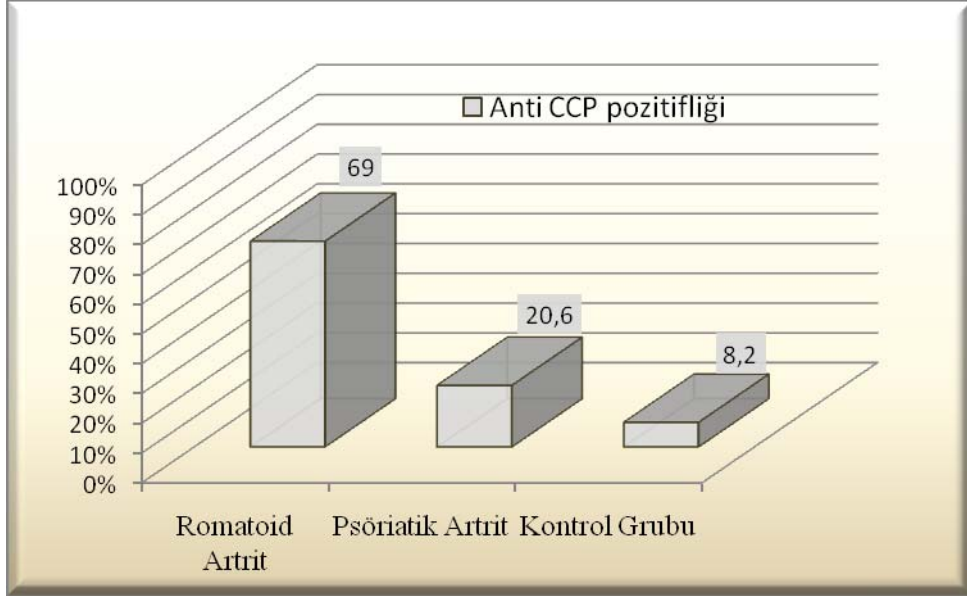
	<b>Romatoid artrit</b>	<b>Psoriatik artrit</b>	<b>Kontrol</b>
<b>N</b>	145	44	73
<b>Anti-CCP pozitifliği, n (%)</b>	100 (69)*	9 (20,6)	6 (8,2)
<b>Anti-CCP titresi (units/ml)</b>	0,86±0,71*	0,5 ± 0,44	0,35±0,04

Anti-CCP pozitiflik oranları chi-square testiyle karşılaştırıldı.

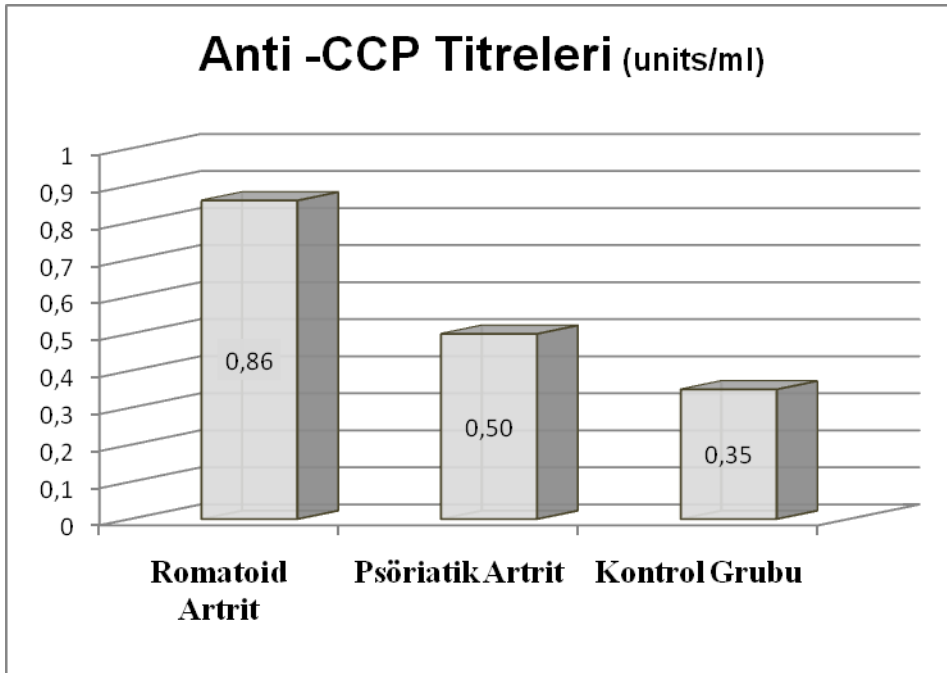
Anti-CCP titreleri ise veriler normal dağılıma uyduğu için, ortalamalar tek yönlü varyans analizi ve posthoc karşılaştırma testleriyle karşılaştırıldı. Değerler ortalama ±SD olarak verildi.

(\*): p<0.001, RA grubu PsA ve kontrolden farklı.

**Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid



Şekil 2. Grupların anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoları pozitiflik sıklıkları



Şekil 3. Grupların ortalama anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoları titreleri

### Anti-siklik Sitrüllinlenmiş Peptid Antikoları Pozitif ve Negatif Romatoid Artritlilerin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmada anti-CCP pozitifliği saptanan 100 RA'lı olgunun klinik, biyokimyasal özellikleri, anti-CCP'si negatif olan 45 olgunun özellikleri ile karşılaştırıldı. Anti-CCP pozitif



grupta kadın cins (%77) oranı ve RF pozitifliği (%68) anti-CCP negatif gruptan farklı bulunmadı (p değerleri 0,3 ve 0,49).

Anti-nükleer antikor pozitifliği ise anti-CCP pozitif grupta %8,7 olarak bulunurken, anti-CCP'lilerde pozitiflik saptanmadı (p=0,054). Anti-CCP pozitif ve negatif gruplar arasında sigara içimi, eklem dışı organ tutulumu, hepatit B ve C sıklığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p değerleri >0,05). Steroid, TNF blokeri, methotrexate, antimalaryal ilaç, leflunomid ve sülfasalazin kullanımı yönünden de anti-CCP pozitif ve negatif gruplar arasında farklılık yoktu (tüm p değerleri >0,05).

Hipertansiyon gruplar arasında benzer oranda saptanırken, diyabetes mellitus sıklığı anti-CCP pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı oranda daha düşüktü (%6'ya karşın %17,8, p=0,035). Anti-CCP pozitif ve anti-CCP negatif grupların genel klinik özellikleri ve ilaç kullanımları Tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitif ve negatif grupların genel klinik özellikleri ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması**

	Anti-CCP pozitif Romatoid artrit	Anti-CCP negatif Romatoid artrit	p
N	100	45	-
Cins (Kadın), n (%)	77 (77)	31 (68,9)	0,3
RF pozitifliği, n (%)	68 (68)	28 (62,2)	0,49
Anti-nükleer antikor pozitifliği, n (%)*	7 (8,7)	0	0,054
Sigara içimi, n (%)	17 (17)	10 (22,2)	0,77
Eklem dışı organ tutulumu, n (%)	15 (15)	9 (20)	0,39
Steroid kullanımı, n (%)	95 (95)	43 (95,6)	0,34
TNF- $\alpha$ blokeri kullanımı, n (%)	17 (17)	5 (11,1)	0,36
Methotrexate kullanımı, n (%)	79 (79)	41 (91,1)	0,14
Anti-malaryal ilaç kullanımı, n (%)	41 (41)	13 (28,9)	0,16
Leflunomid kullanımı, n (%)	13 (13)	3 (6,7)	0,39
Sülfasalazin kullanımı, n (%)	52 (52)	19 (42,2)	0,52
Hipertansiyon, n (%)	39 (39)	19 (42,2)	0,73
Diyabetes mellitus, n (%)	<b>6 (6)</b>	<b>8 (17,8)</b>	<b>0,035</b>
Hepatit B pozitifliği, n (%)	5 (5)	1 (2,3)	0,67
Hepatit C pozitifliği, n (%)	2 (2)	0	0,98

Anti-CCP pozitiflik oranları chi-square testiyle karşılaştırıldı.

**Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid, **TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör  $\alpha$ , **RF:** Romatoid faktör

\*135 hastanın antinükleer antikor sonuçları var.

Çalışmada anti-CCP pozitifliği saptanan 100 RA'lı olgunun anjiyogenez parametreleri, hemogram ve biyokimyasal özellikleri, anti-CCP negatif olan 45 olgunun özellikleri ile karşılaştırıldı. Anti-CCP pozitif hastaların yaş ortalaması (53,5 $\pm$ 13,9) ile anti-CCP negatif hastaların yaş ortalaması (54,4 $\pm$ 11,2) arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,72).

AntiCCP pozitif hastaların hastalık süresi ortalaması (9,6±8,4) ile anti-CCP negatif hastaların hastalık süresi ortalaması (11,3±8,8) arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,26).

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoru pozitif RA'lı hastaların VEGF ortalaması (533,9±385,7) ile anti-CCP negatif RA'lı hastaların VEGF ortalaması (442,1±177,4) arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,27). Anti-CCP pozitif RA'lı hastaların MİF ortalaması (4,6±2,7) ile hastalarla anti-CCP negatif RA'lı hastaların MİF ortalaması (4,3±2,9) arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,63). Şekil 4 ve 5'te VEGF ve MİF ortalamaları görülmektedir. Anti-CCP pozitif RA'lı grupla, anti-CCP negatif RA'lı hastaların CRP (p=0,34), ESH (p=0,94), lökosit (p=0,51), hemoglobin (p=0,9), trombosit (p=0,39) düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Anti-CCP pozitif ve negatif gruplar arasında metotreksat dozu, steroid kümülatif dozu, antimalaryal ilaç kullanım süresi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p değerleri >0,05). Anti-CCP pozitif ve negatif gruplar arasında HAQ skoru ve DAS28 gibi hastalık aktivite ölçütleri arasında anlamlı farklılık yoktu (tüm p değerleri >0,05). Anti-CCP pozitif ve negatif grupların anjiyenez parametrelerinin, biyokimyasal özelliklerinin ve ilaç kullanımlarının karşılaştırması tablo 9'da görülmektedir.

**Tablo 9. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoru pozitif ve negatif grupların anjiyenez parametrelerinin, biyokimyasal özelliklerinin ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması**

	Anti CCP pozitif	Anti CCP negatif	P
N	100	45	
Yaş (yıl)	53,5±13,9	54,4±11,2	0,72
Hastalık süresi (yıl)	9,6±8,4	11,3±8,8	0,26
MİF* (pg/ml)	4,6±2,7	4,3±2,9	0,63
VEGF* (pg/ml)	533,9±385,7	442,1±177,4	0,27
ESR (mm/h)	41,2±26,5	40,8±26,6	0,94
CRP (mg/dl)	1,9±2,8	2,8±5,6	0,34
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	9347,2±3029,5	8980,7±3162,7	0,51
Hemoglobin (mg/dl)	11,9±1,4	11,9±1,7	0,9
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	330173±111272	313555±100301	0,39
Metotreksat dozu (mg)	8,9±5,3	10,11±4,2	0,12
Steroid kümülatif doz (g)	12,67±15,4	11,42±14,6	0,65
Antimalaryal kullanım süresi (ay)	26,2±45,5	14±41,1	0,12
HAQ skoru	0,9±0,7	0,9±0,8	0,68
DAS28	4,1±1,4	3,9±1,5	0,65

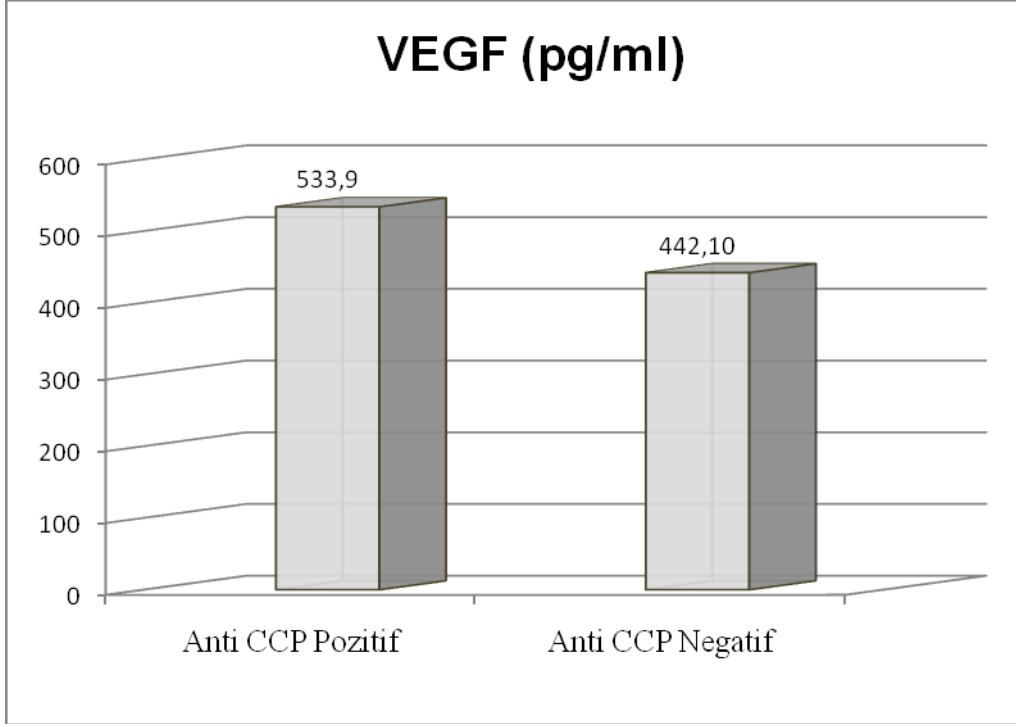
Veriler ortalama±SD olarak verildi. Verilerin tümü normal dağılıma uydukları için grupların ortalamaları eşlenmemiş t testi ile karşılaştırıldı.

\*100 hastada VEGF ve MIF bakıldı.

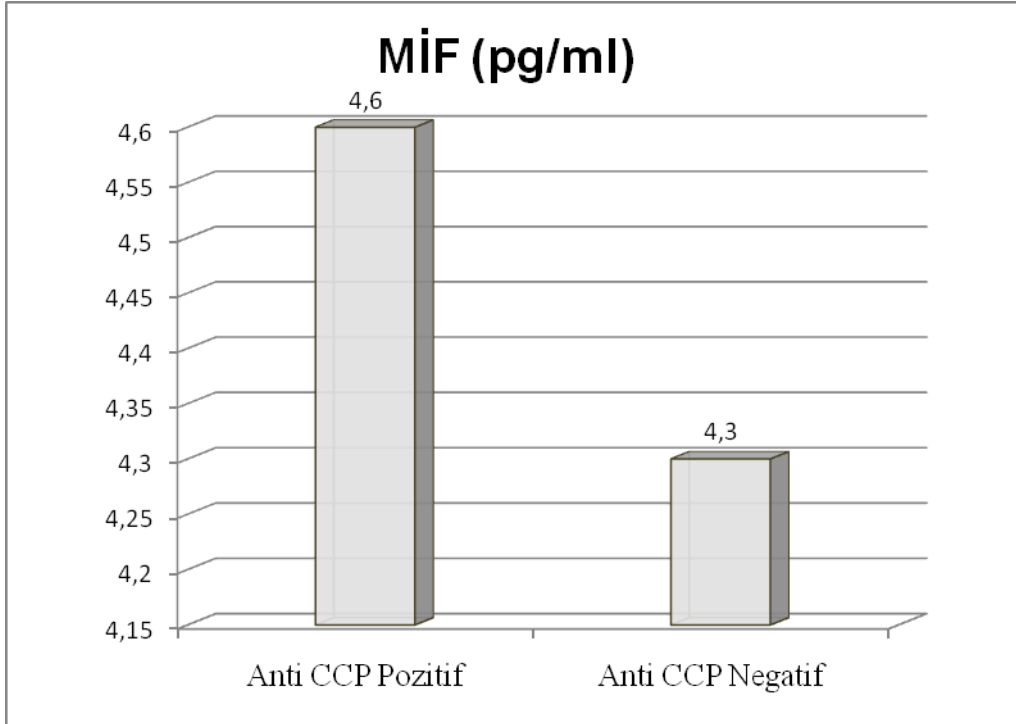
**ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MİF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör,

**VEGF:** Vasküler endotelial growth faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid,

**DAS28:** Disease activity score, **HAQ:** Health assessment questionnaire



**Şekil 4. Romatoid artritli hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitif / negatif durumuna göre vasküler endotelial büyüme faktörü değerleri.**



**Şekil 5. Romatoid artritli hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitif / negatif durumuna göre makrofaj migrasyon inhibitör faktör değerleri**

## Romatoid Artritlilerde Anti-siklik Sitrüllinlenmiş Peptid Antikorları Titresi ile Klinik Bulgular ve Anjyogenez Parametreleri Arasındaki İlişki

Romatoid artritliler arasında anti-CCP titresinin VEGF ( $r=0,16$ ,  $p=0,11$ ), MİF ( $r=-0,08$ ,  $p=0,43$ ), RF ( $r=-0,65$ ,  $p=0,44$ ) düzeyleri ve DAS28 ( $r=0,01$ ,  $p=0,92$ ), HAQ skorları ( $r=0,09$ ,  $p=0,27$ ) ve ESR ( $r=-0,5$ ,  $p=0,54$ ), CRP ( $r=-0,06$ ,  $p=0,51$ ) düzeyleri gibi hastalık aktivitesi ölçütleri ile anlamlı korelasyonu saptanmadı.

Romatoid artritliler arasında MİF titresinin anti-CCP ( $r=0,08$ ,  $p=0,43$ ), VEGF ( $r=0,05$ ,  $p=0,62$ ), RF ( $r=0,16$ ,  $p=0,103$ ) düzeyleri ve DAS28 ( $r=0,28$ ,  $p=0,78$ ), HAQ skorları ( $r=0,72$ ,  $p=0,48$ ) ve ESR ( $r=0,01$ ,  $p=0,9$ ), CRP ( $r=0,44$ ,  $p=0,66$ ) düzeyleri gibi hastalık aktivitesi ölçütleri ile anlamlı korelasyonu saptanmadı.

Romatoid artritliler arasında VEGF titresinin anti-CCP ( $r=0,15$ ,  $p=0,11$ ), MIF ( $r=0,05$ ,  $p=0,62$ ), RF ( $r=0,16$ ,  $p=0,1$ ), düzeyleri ve DAS28 ( $r=0,12$ ,  $p=0,21$ ), HAQ skorları ( $r=0,67$ ,  $p=0,5$ ) ve ESR ( $r=0,2$ ,  $p=0,06$ ), CRP ( $r=0,12$ ,  $p=0,22$ ) düzeyleri gibi hastalık aktivite ölçütleri ile anlamlı korelasyonu saptanmadı. Tablo 10'da RA'lı hastalarda anti-CCP titreleri ile VEGF, MIF ve diğer hastalık aktivitesi ölçütlerinin ilişkisi görülmektedir.

**Tablo 10. Romatoid artritli hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları düzeyinin, vasküler endotelyal büyüme faktörü, makrofaj migrasyon inhibitör faktör ve diğer aktivite ölçütleri ile ilişkisi**

	DAS28	HAQ skoru	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	RF	VEGF (pg/ml)	MİF (pg/ml)	AntiCCP titresi
Yaş	-0,070 0,403	<b>0,188*</b> <b>0,024</b>	0,031 0,717	0,121 0,150	0,049 0,558	-0,017 0,870	0,033 0,745	0,011 0,893
Anti-CCP (units/ml)	0,009 0,916	0,09 0,274	-0,056 0,508	-0,051 0,544	-0,065 0,435	0,159 0,114	-0,08 0,434	
MİF (pg/ml)	-0,28 0,784	0,72 0,480	0,44 0,666	-0,013 0,900	0,164 0,103	-0,050 0,620		
VEGF (pg/ml)	0,126 0,214	-0,067 0,507	0,124 0,222	0,192 0,058	0,161 0,109			
RF	0,006 0,940	-0,012 0,887	-0,019 0,826	0,015 0,857				
ESR (mm/h)	<b>0,658**</b> <b>0,000</b>	<b>0,366**</b> <b>0,000</b>	<b>0,498**</b> <b>0,000</b>					
CRP (mg/dl)	<b>0,315**</b> <b>0,000</b>	<b>0,201*</b> <b>0,016</b>						
HAQskoru	<b>0,647**</b>							

Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Üstteki değerler "r" katsayısını, alttakiler ise p değerini göstermektedir. **Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid, **MİF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **VEGF:** Vasküler endotelyal growth faktör, **RF:** Romatoid faktör, **ESR:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein **DAS28:** Disease activity score, **HAQ:** Health assessment questionnaire

### **Romatoid Artritli Hastalarda Romatoid Faktör, Anti-siklik Sitrüllinlenmiş Peptid antikorları Her İkisi Pozitif Olan Olgular ve Özellikleri**

Romatoid artritli olgularımızın 68 inde (% 46,9) her iki antikor da pozitif bulunurken, 17'sinde (%11,7) her iki antikor da negatif bulundu. RA'lı 28 olguda (%19,3) RF pozitif saptanırken anti-CCP negatifti. 32 olguda (%22,1) ise RF negatif bulunurken anti-CCP pozitif bulundu. Tablo 11'de RA'lı olgulardaki RF ve anti-CCP pozitif olguların dağılımı görülmektedir.

**Tablo 11. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör ve anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitif olguların dağılımı**

	<b>RF negatif</b>	<b>RF pozitif</b>
<b>Anti-CCP negatif</b>	17 (11,7)	28 (19,3)
<b>Anti-CCP pozitif</b>	32 (22,1)	68 (46,9)

**RF:** Romatoid Faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid

Her iki antikoruda pozitif olan olguların özellikleri diğerleri ile karşılaştırıldığında bu grupta ANA pozitifliğinin anlamlı yüksek olduğu (%12,9'a karşın %0,0 p=0,002), HBsAg pozitifliği (%7,4'e karşın %1,3, p=0,07) ve serum VEGF düzeylerinin (570,6±440,9'a karşın 447,6±190,3, p=0,06) ise yüksek olma eğiliminde olduğu gözlemlendi.

### **Anti-siklik Sitrüllinlenmiş Peptid Antikorları Pozitif ve Negatif Psöriatik Artritlilerin Farklılıkları**

Psöriatik artritli 9 hastanın anti-CCP'si pozitif bulunurken 35 olgunun anti-CCP'si negatif bulundu. Anti-CCP'si pozitif olguların cins dağılımları negatiflerden farklı değildi. Anti-CCP pozitif PsA'lıların VEGF düzeyleri negatiflerden anlamlı yüksek bulunurken (p=0,015), MİF düzeyleri de yüksek olma eğilimindeydi (p=0,085). Anti-CCP'si pozitif olan PsA'lı olguların 7'si (%71,7) poliartiküler eklem tutulumuna sahipti. Anti-CCP pozitif PsA'lı hastalar ile anti-CCP negatif PsA'lı hastaların anjiogenez parametreleri ile ilişkisi tablo 12'de görülmektedir.

**Tablo 12. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoları pozitif ve negatif olan Psöriatik artritlilerin anjiyogenez parametreleri ile ilişkisi**

	<b>Anti-CCP pozitif Psöriatik artrit</b>	<b>Anti-CCP negatif Psöriatik artrit</b>	<b>P</b>
<b>N (K/E)</b>	9 (6/3)	35 (23/12)	-
<b>Yaş (yıl)</b>	54,2±8,4	47,7±12,5	0,15
<b>VEGF (pg/ml)</b>	<b>860,4±426,4</b>	<b>320,1±100,7</b>	<b>0,015</b>
<b>MIF (pg/ml)</b>	4,4±3,4	2,5±24	0,085

Verilerin tümü normal dağılıma uydukları için grupların ortalamaları eşlenmemiş t testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama±SD olarak verildi.

**MIF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **VEGF:** Vasküler endotelial growth faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid

### **Psöriatik Artritlilerde Anti-siklik Sitrüllinlenmiş Peptid Antikoları Titresinin ilişkili Olduğu Faktörler**

Psöriatik artritlilerde anti-CCP titresi, yaş ( $r=0,31$ ,  $p=0,04$ ), MIF ( $r=0,33$ ,  $p=0,037$ ) ve VEGF ( $r=0,89$ ,  $p=0,001$ ) ile anlamlı korele bulundu. PsA'lı hastalarda anti-CCP titresinin VEGF ve MIF düzeyi ile ilişkisi Tablo 13'te görülmektedir.

**Tablo 13. Psöriatik artritlilerde anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoları titresinin vasküler endotelial büyüme faktörü ve makrofaj migrasyon inhibitör faktörü düzeyi ile ilişkisi**

	<b>Anti-CCP titresi</b>	<b>VEGF(pg/ml)</b>	<b>MIF(pg/ml)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>0,311</b> <b>0,040</b>	0,270 0,097	-0,147 0,373
<b>MIF(pg/ml)</b>	<b>0,335</b> <b>0,037</b>	0,262 0,107	
<b>VEGF (pg/ml)</b>	<b>0,891</b> <b>0,000</b>		

Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Üstteki değerler "r" katsayısını, alttakiler ise p değerini göstermektedir.

**MIF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **VEGF:** Vasküler endotelial growth faktör

**Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid

### **Kontrol Grubunda Anti-siklik Sitrülinlenmiş Peptid Antikorları Titresinin İlişkili Olduğu Faktörler**

Kontrol grubunda da anti-CCP titresini VEGF ile korele idi ( $r=0.89$ ,  $p=0.001$ ). Kontrol grubunun anti-CCP titresinin VEGF ve MIF düzeyi ile ilişkisi tablo 14’de görülmektedir.

**Tablo 14. Kontrol grubunda anti-siklik Sitrülinlenmiş peptid antikorları titresinin vasküler endotelyal büyüme faktörü ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeyi ile ilişkisi**

	<b>Anti-CCP (units/ml)</b>	<b>VEGF (pg/ml)</b>	<b>MIF (pg/ml)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	0,042 0,725	-0,128 0,412	0,105 0,503
<b>MIF (pg/ml)</b>	0,271 0,079	0,104 0,506	
<b>VEGF (pg/ml)</b>	<b>0,888</b> <b>0,000</b>		

Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Üstteki değerler “r” katsayısını, alttakiler ise p değerini göstermektedir.

**MIF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **VEGF:** Vasküler endotelyal growth faktör

**Anti-CCP:** Anti-siklik sitrülinlenmişpeptid

### **Romatoid Artritlilerde Romatoid Faktör Pozitif ve Romatoid Faktör Negatif Olguların Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Çalışmada RF pozitifliği saptanan 96 RA’lı olgunun klinik, biyokimyasal özellikleri, RF’si negatif olan 49 olgunun özellikleri karşılaştırıldı. RF pozitif grupta kadın cins (%72,9) oranı RF negatif grup kadın cins (%77) oranından farklı bulunmadı ( $p=0,55$ ). RF pozitif RA’lı grupta eklem dışı organ tutulumu diğerlerine anlamlı oranda yüksek bulundu (%21,9 ve %4,1,  $p=0,006$ ). FANA pozitifliği RF pozitif grupta %4,9 olarak bulunurken, RF negatiflerde pozitiflik saptanmadı. RF pozitif ve negatif olguların özelliklerinin karşılaştırıldığında FANA pozitifliği RF pozitiflerde daha sık olma eğilimindeydi ( $p=0,09$ ). RF pozitif ve negatif gruplar arasında sigara içimi, diabetes mellitus, hipertansiyon, hepatit B, hepatit C sıklığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p değerleri  $>0,05$ ). RF pozitif ve negatif gruplar arasında TNF- $\alpha$  blokeri, metotreksat kullanımı yönündende anlamlı farklılık yoktu (tüm p değerleri  $>0,05$ ). RF pozitif ve negatif grupların genel klinik özellikleri ve ilaç kullanımları Tablo 15’te görülmektedir.

**Tablo 15. Romatoid artritlilerde romatoid faktör pozitif ve negatif olguların klinik özellikleri ve ilaç kullanımlarının karşılaştırması**

	<b>RF pozitif</b>	<b>RF negatif</b>	<b>P</b>
<b>n (%)</b>	96 (66,2)	49 (33,8)	
<b>Cins (Kadın), n (%)</b>	70 (72,9)	38 (77,5)	0,55
<b>Eklem dışı organ tutulumu, n (%)</b>	<b>21(21,9)</b>	<b>2 (4,1)</b>	<b>0,006</b>
<b>FANA pozitifliği n (%)*</b>	7 (4,9)	0 (0,0)	0,09
<b>Sigara içimi, n (%)</b>	21 (18,8)	6 (4,2)	0,37
<b>TNF-<math>\alpha</math> blokeri kullanımı n (%)</b>	13 (9)	5 (3,5)	0,58
<b>Metotreksat kullanımı, n (%)</b>	69 (47,9)	34 (23,6)	0,18
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	42 (29,2)	16 (11,1)	0,13
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	8 (5,6)	6 (4,2)	0,55
<b>Hepatit B, n (%)</b>	6 (4,2)	0	0,1
<b>Hepatit C, n (%)</b>	2 (1,4)	0	0,55

RF pozitiflik oranları chi-square testiyle karşılaştırıldı.

**FANA:** Flueresan antinükleer antikor, **TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör- alfa, **RF:** Romatoid faktör

\*135 hastanın FANA sonucu var.

Romatoid faktör pozitif RA'luların yaşları negatiflerden anlamlı yüksek bulunurken ( $p=0,049$ ), VEGF anlamlı olmamakla birlikte yüksek olma eğilimindeydi ( $p=0,1$ ).

Romatoid faktör pozitif RA'lı hastalarla RF negatif RA'lı hastaların MİF düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,92$ ). RF pozitif RA'lı grupta, RF negatif RA'lı hastaların CRP ( $p=0,69$ ), ESR ( $p=0,9$ ), düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. RF pozitif ve negatif gruplar arasında steroid kümülatif dozu yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,47$ ). RF pozitif ve negatif gruplar arasında HAQ skoru ve DAS28 gibi hastalık aktivite ölçütleri arasında anlamlı farklılık yoktu (tüm  $p$  değerleri  $>0,05$ ). RA'lı hastalarda RF negatif ve pozitif olguların anjiyogenez parametrelerinin, biyokimyasal özelliklerinin ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırması Tablo 16'da görülmektedir.



**Tablo 16. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör negatif ve pozitif olguların anjiyogenez parametrelerinin, biyokimyasal özelliklerinin ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırması**

	<b>RF pozitif</b>	<b>RF negatif</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	<b>55,32±12,5</b>	<b>50,8±14,0</b>	<b>0,049</b>
<b>MİF* (pg/ml)</b>	4,55±2,6	4,49±2,89	0,92
<b>VEGF* (pg/ml)</b>	553,76±403,78	433,29±192,73	0,1
<b>ESR (mm/h)</b>	41,09±27,18	41,15±27,18	0,99
<b>CRP (mg/dl)</b>	2,4±4,34	2,0708±3,11	0,69
<b>Steroid kümülatif doz (g)</b>	11,5±12,2	13,8±19,8	0,47
<b>HAQ skoru</b>	0,88±0,76	0,92±0,1	0,8
<b>DAS28</b>	4,08±1,46	4,03±1,4	0,87

Verilerin tümü normal dağılıma uydukları için grupların ortalamaları eşlenmiş t testi ile karşılaştırıldı.

Veriler ortalama±SD olarak verildi.

\*100 hastada VEGF ve MIF bakıldı

**MİF:** Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **VEGF:** Vasküler endotelyal growth faktör, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **DAS28:** Disease activity score, **HAQ:** Health assessment questionnaire

### **Çalışmaya Alınan Gruplarda Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Düzeyleri**

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeyleri RA grubunda (4,53±2,7), PsA (2,85±2,6) ve kontrol grubundan (1,2±2,3) anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,002 ve <0,001). PsA lilerde MIF düzeyleri (2,85±2,6) kontrol grubundan (1,2±2,3) anlamlı yüksek bulundu (p=0±013).

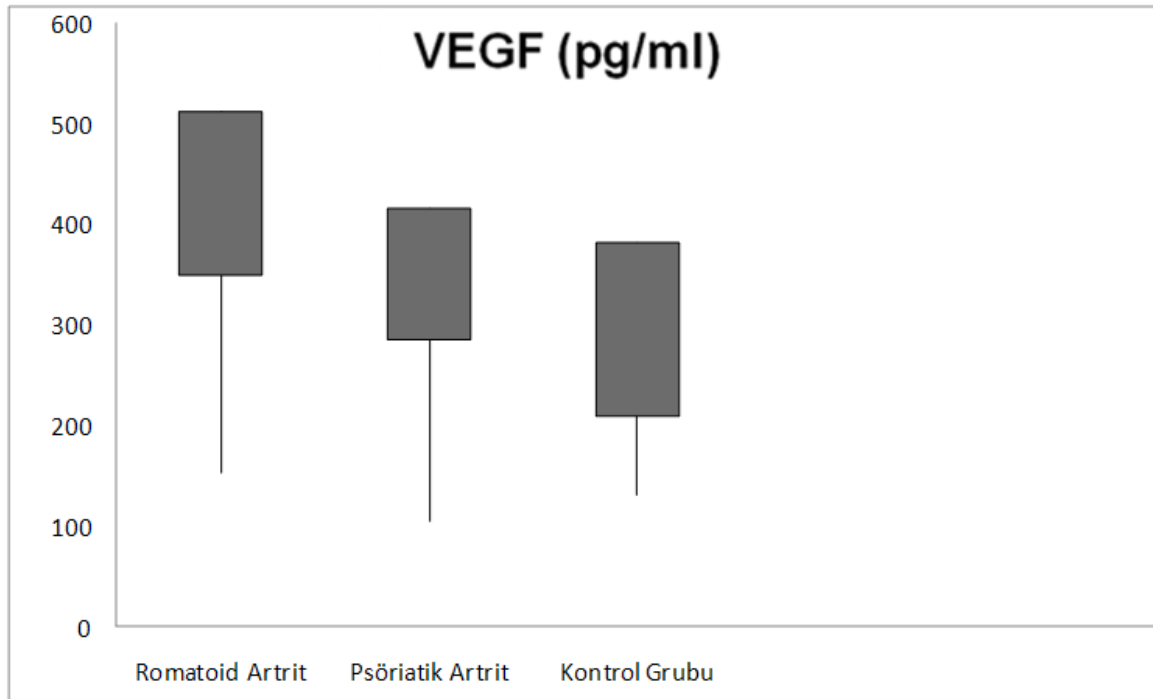
Vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeyleri RA grubunda (512,8±350,3) kontrol grubundan (381,3±208,4) anlamlılık sınırında yüksek bulundu (p=0,05). PsA'luların VEGF düzeyleri ise (417,1±284,8), RA (512,8±350,3) ve kontrol grubundan (381,3±208,4) farklı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,23 ve 0,86). RA, PsA ve kontrol grubu olguların serum ortalama MIF ve VEGF düzeyleri Tablo 17'de ve Şekil 5 ve 6'da görülmektedir.

**Tablo 17. Romatoid artrit, Psöriatik artrit ve kontrol gruplarının makrofaj migrasyon inhibitör faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyleri**

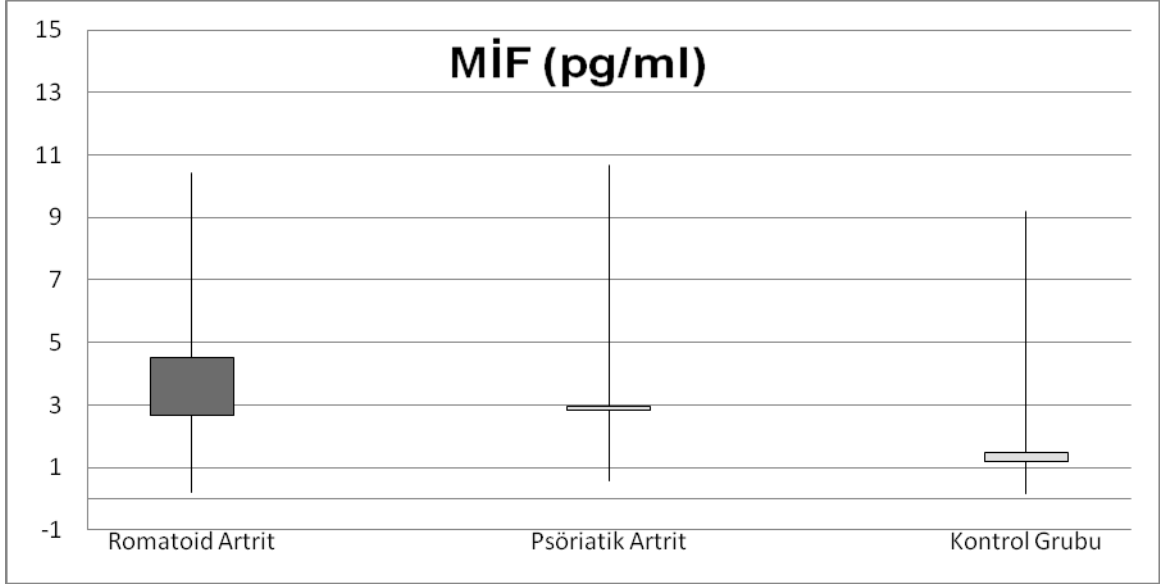
	<b>Romatoid artrit</b>	<b>Psöriatik artrit</b>	<b>Kontrol</b>
<b>MİF (pg/ml)</b>	<b>4,53±2,7</b>	<b>2,85±2,6</b>	1,2±2,3
<b>VEGF (pg/ml)</b>	<b>512,8±350,3</b>	417,1±284,8	381,3±208,4

Normal dağılıma uyan parametrelerin ortalamaları tek yönlü varyans analizi ve posthoc Tukey karşılaştırma testleriyle karşılaştırıldı. Değerler ortalama±SD şeklinde verildi.

**MİF**: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **VEGF**: Vasküler endotelial büyüme faktör.



**Şekil 6. Romatoid artrit, Psöriatik artrit ve kontrol gruplarının vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyleri**



**Şekil 7. Romatoid artrit, psöriatik artrit ve kontrol gruplarının makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeyleri**

## TARTIŞMA

Romatoid faktör (RF), RA sınıflandırma kriterleri içerisinde yer alan, yıllardır kullanılan önemli bir antikordur. RF sıklığının farklı çalışmalarda RA'lı hastaların %60 ile %90 arasında değişen oranlarda pozitif olduğu bildirilmektedir. RF, RA tanısında yaygın olarak kullanılmasına karşın, tanısal değerini düşüren ve yeni laboratuvar testlerinin araştırılmasına yol açan en önemli neden özgüllüğünün kısmen düşük olmasıdır. RF, başta sistemik lupus eritamatozus, sjögren sendromu, skleroderma gibi kollajen doku hastalıkları yanında hepatit B ve C gibi kronik infeksiyonlar, sigara içimi ve ileri yaş gibi birçok durumda pozitif olabilir. Bu durum da RF'nin RA için özgüllüğünü düşürür (26)

Çalışmamızda RA'lı olgularımızda da anti-CCP sıklığının %69 olduğunu saptadık. Anti-CCP nin RA için özgüllüğü ise %87,2 olarak belirlendi. RA grubumuzda saptadığımız RF pozitifliği ise hemen hemen anti-CCP'ye benzer %66,2 olarak bulundu.

Literatürde çok sayıda çalışmada anti-CCP antikorlarının RA için duyarlılık ve özgüllükleri farklı antikor türleri kullanılarak test edilmiştir (4,39,41,72). Bizim de değerlendirdiğimiz ikinci kuşak anti-CCP2 antikorlarının duyarlılığı %64-89, özgüllüğü ise %88-99 arasında değişmektedir (29-31,48).

Aynı gruplarda çalışılan RF duyarlılığı %59-79, özgüllüğü ise %80-84 arasında değişmektedir (29-32,48,73,). Çalışma sonuçlarımız literatürdeki duyarlılık ve özgüllük oranlarına uyumlu olmakla birlikte, bu sıklıkların alt sınırındaydı.

Ülkemizde RA'nın diğer Batı ülkelerine nazaran daha hafif seyrettiği önerilmektedir. Türkiye kaynaklı çalışmaların birinde anti-CCP pozitifliğinin RF pozitif olgularda %81 olduğu, ancak RF negatiflerde ise sadece %20 anti-CCP pozitifliği olduğu bildirilmiştir (67). Konuyla ilgili diğer bir çalışmada Korkmaz ve ark. (47) erken RA'lılarda %75, geç dönem

RA' lılarda ise %64 oranında anti-CCP pozitifliği bildirmişlerdir. Bu oranlar genel olarak dikkate alındığında çalışma sonuçlarımıza benzer, Batı kaynaklı verilerin alt sınırına karşılık gelmektedir. Ancak bu çalışmaların alt sonuçları olan RF pozitif ve negatif olgulardaki anti-CCP farklılığı ve erken, geç dönem olgular arasındaki anti-CCP sıklığı farkını biz çalışmamızda saptamadık.

Çok sayıda olgumuzda hem RF hem de anti-CCP pozitifliği vardı. Ancak önemli sayıda hastamızda ya anti-CCP ya da RF pozitifliği vardı. İnanç ve ark.'nın (67) çalışmasında %50 olguda anti-CCP ve RF pozitif bulunurken, %30 olguda her iki antikor da negatif bulunmuştu. Çalışmamızda her iki antikoru pozitif olduğu olgu oranı İnanç ve ark.'na (67) benzer bulunurken (%46,9) her ikisinin de negatif olduğu olgu oranı daha düşüktü (%11,7).

Sonuçta RA tanısında her iki antikoru benzer duyarlılık oranları vermesine karşın, sadece %50 olguda sonuçlar kesiştiği için oldukça önemli bir grup hastada sadece tek antikor pozitifliği olabilir ve RF negatif olan ama RA kliniği bulunan olgularda anti-CCP'de istenilmelidir. Bazı çalışmalarda erken dönemde RA'lılarda anti-CCP pozitifliğinin daha belirgin olduğu belirtilmekle birlikte çalışma sonuçlarımızda erken ve geç dönem olgular arasında anti-CCP pozitifliği yönünden anlamlı farklılık saptamadık.

Çalışmamızda anti-CCP pozitif RA'lılarda ANA pozitifliğinin sık olma eğiliminde olduğunu saptadık. Otoantikor üretiminin sık olduğu bir hastalık grubunu yansıtmaması açısından anti-CCP'nin kısmen ANA ile ilişkili olması zaten beklenen bir bulgudur. Diğer ilginç bir bulgumuz ise anti-CCP pozitif olgularda diyabetes mellitus sıklığının anlamlı az olması idi. Literatürde konuyla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte buna benzer bir bulgu mevcut değildir. Sadece son olarak bildirilen küçük bir çalışmada anti-CCP pozitif olgularda RA'da sık rastlanılan ve eklem dışı tutulum ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olan CD4+ CD28- T hücrelerle ilişkili olmaksızın artmış subklinik ateroskleroz artışı bildirilmektedir (74). Ancak bu çalışmada diyabet değerlendirmeye alınmamıştır ve sonuçlar en azından diyabetin aterosklerotik bir risk faktörü olması yönünden bulgularımızla çelişmektedir. Sonuçta diyabet, anti-CCP ilişkisi verimizin başka çalışmalarla irdelenmesi gerektiğini önerebiliriz.

Çalışmamızda anti-CCP pozitifliğinin başka klinik özellikler, hastalık aktivitesi, HAQ skoru ile değerlendirilen fonksiyonel kısıtlılık veya eklem dışı organ tutulumu ile ilişkisini saptayamadık.

Eklem tutulumu RA'nın en belirgin özelliğidir ve hastanın hekime başvurmasının en önemli nedenidir (6,20). Ancak, RA seyrinde eklem dışındaki organlar da etkilenebilir, bazen

RA eklem dışı organ tutulum bulguları ile başlayabilir. Ülkemizden bildirilen bir seride RA'lı hastaların %38,4'ünde eklem dışı tutulum olduğu gösterilmiştir (47). Hastalığın başlıca eklem dışı organ tutulum bulguları deri altı nodülleri, hematolojik anormallikler, Felty sendromu, intertisyel akciğer hastalığı, plevral tutulum, bronşiolitis obliterans, parankimal pulmoner nodüller, perikardit, sklerit, episklerit, polinöropati, mononöritis multipleks, böbrek tutulumu, deri ülserleri olarak sıralanabilir (6). İnanç ve ark.'nın (67) çalışmasında ise anti-CCP pozitif olgularda daha ağır hastalık ve daha belirgin fonksiyonel kısıtlılık bildirilmektedir. Korkmaz ve ark.(47) nın çalışmasında ise anti-CCP titresini ile eklem dışı tutulum bulguları arasında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ilişki saptanamamıştır. Benzer şekilde De Rycke ve ark.(48) anti-CCP pozitifliğinin eklem dışı organ tutulumu ile ilişkili olmadığını, RF pozitifliğinin ilişkili olduğunu gözlemişlerdir. Biz RF pozitifliği ile de ilişki saptamadık.

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitifliğinin genetik olarak RA gelişimi ile ilişkili bulunan HLA-DR1 alleli ile ilişkili olduğu da önerilmektedir (75,76). Ancak, Correa ve ark. (77) anti-CCP pozitifliğinin eklem dışı tutulum, HLA-DR1, aktif hastalık ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir.

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorlarının önemli derecede klinik aktiviteyi belirlemede önemli rolleri olduğu önerilmiştir (29). Pinheiro ve ark. (78) anti-CCP pozitifliği ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada (79) anti-CCP titresinin ESR, CRP titreleri ve şiş eklem sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada da (80) erken RA'lı olgularda anti-CCP pozitifliği ile CRP, ESR ve DAS28 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak çalışmamızda anti-CCP pozitifliği veya titresini ile ESR, CRP veya DAS28 skoru ölçülen aktivite parametrelerinin hiçbirisi arasında ilişki saptamadık. Çalışmamızın nisbeten daha uzun süreli, eski hastaları daha yoğun içermesinin hastalık aktivitesi ile ilişkiyi azaltabileceği düşünülebilir. Ancak daha erken hastaları ayrı bir grup olarak ele aldığımızda da anti-CCP pozitifliğinin aktivite ölçütleri ile ilişkili olmadığını saptadık.

Hastalık aktivitesinin yanı sıra RA'lı hastalarda radyolojik hasarın da RF gibi anti-CCP ile ilişkili olduğu önerilmektedir (3). Erken RA'lıları içeren bir çalışmada 6 aylık izlem sonunda anti-CCP pozitif olgularda daha fazla radyolojik hasar geliştiği gözlenmiştir (3). Farklı çalışmalarda RF pozitifliğinin RA'lılarda radyolojik hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmamızda radyolojik bulguları değerlendirmedik.

Romatooid artritli hastalarda RF pozitifliği ile de anlamlı olmamakla birlikte ANA pozitifliği eğiliminde artış olduğunu gözledik. Bunun yanında RF pozitif RA'lılarımızda

ortalama yaşında anlamlı yüksek olduğunu saptadık. RF pozitifliğinin zaten sağlıklı toplumda da yaşla ilişkili olarak artmış olduğu bilinmektedir. RF pozitif grupta anlamlı olmamakla birlikte diğer dikkat çekici bir bulgu VEGF düzeylerinin bu grupta daha yüksek olma eğiliminde olmasıydı. Literatürde RF ile VEGF ilişkisine dair bir bilgi bulunmamaktadır. MİF düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu. RF pozitif RA'lı olgularımızda eklem dışı organ tutulumu da RF negatif olgulardan anlamlı yüksekti. Literatürde de verilerin çoğunluğu bunu desteklemektedir. Ancak anti-CCP pozitifliği ile böyle bir ilişki saptamamıştık. Sonuçta eklem dışı organ tutulumu yönünden RF varlığının önemli olduğunu, anti-CCP nin çok yol gösterici olmadığını önerebiliriz.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör RA'daki destrüktif inflamatuvar süreçte rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir (11,57,60). MİF T hücreleri aktive eder ve makrofajların TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri salınımını sağlar (60,81,82). Bu roller RA'daki inflamasyondaki rolünü gösterir. Aynı zamanda MİF sinovyal fibroblastları aktive ederek sitoplazmik fosfolipaz A2, siklooksijenaz-2 ve matriks metalloproteinaz (MMP)-1 ve MMP-3 üretmelerini sağlar (83,84) ve sonuçta MİF RA'daki destrüktif sürece önemli katkıda bulunur. MİF aynı zamanda anjiyogenezi indükler ve VEGF ve IL-8 oluşumunu artırarak endotelial tüp oluşumunu uyarır (85). MİF malign hücrelerde de VEGF üretimini uyarır (86,87). RA'da sinovyal sıvıda MİF düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu RA sinovyal fibroblastlarında anjiyogenik faktörleri uyardığı gösterilmiştir (11). Sonuçta MİF, RA'daki inflamasyon ve anjiyogenezde önemli bir sitokindir. Son dönemde inflamasyonun aterosklerozda da önemli rolü olduğu gösterilmiştir (9).

Romatoid artritli hastalardaki çalışmalarda da ateroskleroz eğiliminin arttığı, ateroskleroz komplikasyonlarının sık olduğu bildirilmektedir (88). Yeni çalışmalarda RA'daki ateroskleroz eğiliminde anjiyogenez ve inflamasyon ilişkisinde de önemli rol oynayan MİF'in rolü olduğu önerilmektedir (9). Çalışmamızda serum MİF düzeylerinin RA grubunda PsA ve kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Ancak diğer çalışmaların tersine MİF düzeylerinin hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlılık parametreleri ile ilişkisini saptamadık. Aynı zamanda hem anti-CCP hem de RF ile de MIF düzeyleri ilişkili değildi. Sonuçta MİF düzeylerinin muhtemelen RA'da hastalık aktivitesinden bağımsız olarak artmış olduğunu önerebiliriz. Ancak çalışmamızda MİF düzeylerinin RA'da daha önceki çalışmalara ters olarak VEGF düzeyleri ile de ilişkili olmadığını saptadık.

Çalışmamızda önemli bir anjiyogenez parametresi olan VEGF'nin de RA'lılarda kontrole göre artma eğiliminde olduğunu saptadık. Ancak VEGF'de hem MİF hem de anti-

CCP ve RF ile ilişkili değildi. Önceki çalışmalarda VEGF, MİF ile korele bulunmuştu (11). Anti-CCP'nin farklı sitokinlerle ilişkisini belirleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Anti-CCP pozitifliğinin belirli sitokin alt grupları ile ilişkili olduğu önerilmektedir (89). Ancak üstte bahsettiğimiz çalışmasında Correa ve ark. (77) RA'lı hastalarda anti-CCP pozitifliği ile belirgin bir inflamatuvar sitokin altgrubu arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımıza benzemektedir.

Ancak farklı olarak, Hueber ve ark. (90) çalışmasında ise TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-13 ve IL-15 gibi sitokinlerin yüksek olduğu RA subgrubunda sitrülline epitoplara karşı antikorların daha sık olduğu gözlenmiştir. Ancak Hueber ve ark. (90) ün çalışması özellikle erken RA'lı hasta grubunu içeren bir çalışma olması bakımından çalışmamızdan farklıydı. Bu çalışmada özellikle erken RA'lı grupta anti-CCP pozitifliği ile yüksek proinflamatuvar sitokin ilişkisi dikkati çekmekteydi. Sonuçta anti-CCP'nin özgül sitokin sistemiyle ilişkisi ve bu hastalarda farklı hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda PsA'lılarda da kontrole göre artma eğiliminde %20,5 anti-CCP pozitifliği saptadık. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada PsA'lılarda anti-CCP pozitifliğinin %12,5 olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada anti-CCP pozitif olguların hepsi simetrik poliartrit alt tipinde olan PsA'lı olgulardı (67). Çalışmamızda da PsA'lı olguların çoğunun (%71,7) poliartiküler eklem tutulumuna sahip olduğunu gözlemledik. Konuyla ilgili diğer bir çalışmada PsA grubunda %5,6 anti-CCP pozitifliği bildirmektedir. Bu çalışmada anti-CCP pozitifliğinin PsA'lı olgularda HLA-DRB1 ortak epitop, eroziv hastalık, şiş eklem sayısı ve DMARD kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68). Çalışmamızda PsA'lı olgularda daha sık anti-CCP pozitifliği saptadık. Ancak PsA grubunda demografik özellikler dışında klinik özellikleri tam değerlendiremedik.

Diğer bir çalışmada ise PsA grubunda bizim verilerimize biraz daha yakın %15,7 oranında anti-CCP pozitifliği bildirilmektedir (91). Bu İtalyan çalışmasında anti-CCP pozitifliği beklendiği şekilde özellikle simetrik poliartrit olan grupta oldukça belirgindi. Belçika kaynaklı bir seride ise PsA'lılarda anti-CCP pozitifliğinin %7,8 olduğu saptanmıştır ve kontrol grubuna göre artmış orandadır (92). Sonuçta serimizde PsA'lı olgularda anti-CCP pozitifliği diğer Batı kaynaklı serilerden fazla görülmektedir.

Psöriatik artrit anjiyogenezin patogenezinde önemli rol oynadığı bir hastalıktır ve histopatolojik olarak eklemde anjiyogenezin belirgin artmış olması RA'dan en önemli farklılığını oluşturur. Psöriasis ve PsA çalışmalarında VEGF düzeylerinin artmış olduğu



bildirilmektedir (7,70,71). Ancak literatürde PsA'lılarda MİF düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda PsA grubunda MİF düzeyleri RA grubundan anlamlı olarak düşük olmakla birlikte kontrol grubundan anlamlı yüksekti. Sonuçta PsA'daki artmış anjiyogeneze MİF'in rolünün olduğunu söyleyebiliriz. Ancak dikkat çekici bulgumuz PsA'da VEGF'nin kontrol grubundan farksız oluşuydu. Fink ve ark. (8) çalışmalarında VEGF düzeylerinin aktif PsA ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışma oldukça az sayıda hasta içermektedir. Psöriatik artrit grubumuzda RA'lılardan farklı olarak anti-CCP titrelerinin MİF ile zayıf, ama VEGF ile oldukça iyi korele olduğunu gözlemledik.

Sonuçta PsA olgularımızda RA'dan farklı olarak anti-CCP varlığı anjiyogenez ile ilişkili olabilir. Ancak bu konuda başka bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Sadece serum sitokin düzeyleri ile anti-CCP'nin böyle bir ilişkisini söylemek için erken olmakla birlikte PsA'da sitrülline epitoplara karşı antikor oluşum sürecinin RA'dan daha belirgin olan anjiyogenez ile ilişkisi konusu detaylı araştırılmalıdır.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen 145 RA'lı, 44 PsA'lı ve kontrol grubu olarak 73 sağlıklı kişi alındı. Çalışmada RA'lı hastalarda anti-CCP antikor pozitifliği ve bunların anjiyogenez parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Anti-CCP titreleri ise RA grubunda ( $0,86\pm 0,71$ ), PsA ( $0,50\pm 0,44$ ) ve kontrol grubundan ( $0,35\pm 0,04$ ) anlamlı yüksekti (p değerleri  $< 0,001$ ).
2. Anti-CCP pozitif RA'lı hastalarla anti-CCP negatif RA'lı hastaların VEGF ve MIF düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu.
3. Anti-CCP pozitif RA'lı grupta, anti-CCP negatif RA'lı hastaların CRP (p=0,34), ESR (p=0,94), lökosit (p=0,51), hemogloblin (p=0,9), trombosit (p=0,39) düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.
4. Romatoid artritli hastalarda anti-CCP pozitif ve negatif gruplar arasında HAQ skoru ve DAS28 gibi hastalık aktivite ölçütleri arasında anlamlı farklılık yoktu (tüm p değerleri  $> 0,05$ ).
5. Anti-CCP pozitif PsA'luların VEGF düzeyleri negatiflerden anlamlı yüksek bulunurken (p=0,015), MIF düzeyleri de yüksek olma eğilimindeydi (p=0,085).
6. PsA'lılarda anti-CCP titresi, yaş (r=0,31, p=0,04), MIF (r=0,33, p=0,037) ve VEGF (r=0,89, p=0,001) ile anlamlı korele bulundu.
7. Romatoid artrit grubunda MIF düzeyleri, PsA ve kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,002 ve  $< 0,001$ ).
8. Romatoid artrit grubunda VEGF düzeyleri kontrol grubundan anlamlılık sınırında yüksek bulundu (p=0,05).

## ÖZET

Çalışmamızda, öncelikle romatoid artrit tanısıyla izlenen hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları sıklığını belirlemeyi hedefledik. Ayrıca anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorlarının romatoid artrit klinik özellikleri, romatoid faktör statüsü, eklem dışı organ tutulum bulguları, eklem harabiyeti ve fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkisini saptamayı amaçladık. Bununla birlikte anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorlarının romatoid artritteki anjiyogenezle ilişkisini tespit etmek için önemli anjiyogenez, inflamasyon parametreleri olan makrofaj migrasyon inhibitör faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü değerlendirmesi amaçlandı. Anjiyogenezin patogenezinde önemli rol oynadığı psöriyatik artritli olguları da çalışmada değerlendirmesi amaçladı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülen çalışmaya, romatoid artrit tanısıyla izlenen 145 hasta, Psöriyatik artrit tanısı ile izlenen 44 hasta ve kontrol grubu olarak 73 sağlıklı birey alındı. Romatoid artrit hastaların klinik özellikleri kaydedilerek, tam kan sayımları ve akut faz parametreleri değerlendirildi. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda ELİSA yöntemi ile anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları düzeyleri bakıldı. Romatoid artrit hastaların 100'ünde, psöriyatik artritli hastaların 41'inde, sağlıklı kontrol grubunun 43'ünde ELİSA yöntemi ile vasküler endotelial büyüme faktörü ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeyleri bakıldı.

Romatoid artritli hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorları pozitifliği, psöriyatik artritli ve kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu (p değerleri <0,001).

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitif romatoid artritli grupta romatoid faktör pozitifliği anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları negatif gruptan farklı bulunmadı ( $p = 0,49$ ).

Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitif ve negatif gruplar arasında eklem dışı organ tutulumu yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Romatoid artritli hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitif ve anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları negatif hastaların vasküler endotelyal büyüme faktörü ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu (Tüm  $p$  değerleri  $> 0,05$ ).

Romatoid artritli hastaların anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitif ve negatif grupları arasında sağlık değerlendirme anketi skoru ve hastalık aktivite skoru 28 gibi hastalık aktivite ölçütleri arasında anlamlı farklılık yoktu (tüm  $p$  değerleri  $> 0,05$ ).

Çalışmamızda romatoid artritli olgularımızda da anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları sıklığının %69 olduğunu saptadık. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları romatoid artrit için özgüllüğü ise %87,2 olarak belirlendi. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitifliğinin klinik özellikler, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anketi skoru ile değerlendirilen fonksiyonel kısıtlılık veya eklem dışı organ tutulumu ile ilişkisini saptayamadık. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitifliğinin anjiogenez parametreleri ile ilişkisini saptayamadık. Romatoid artritli hastaların çoğunda hem romatoid faktör hem de anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları pozitifliği vardı. Ancak önemli sayıda hastamızda ya anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları ya da romatoid faktör pozitifliği vardı. Bu nedenle romatoid faktör negatif olan ancak kliniği romatoid artrit ile uyumlu olan hastalarda anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları düzeyi bakılması tanı koymada katkısı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikorumları, vasküler endotelyal büyüme faktörü, makrofaj migrasyon inhibitör faktör, anjiogenezis

# **THE FREQUENCY OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED (ANTI-CCP) ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICAL FEATURES AND THE PARAMETERS OF ANGIOGENESIS**

## **SUMMARY**

In our study, we aimed to evaluate the prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Likewise, we aimed to assess the relation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with the clinical features and status of rheumatoid arthritis, as well as with extra articular manifestations, articular damage and functional disability. Macrophage migration inhibitory factor and vascular endothelial growth factor as crucial parameters of angiogenesis and inflammation were evaluated to identify the role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies during the angiogenesis in rheumatoid arthritis. Patients with psoriatic arthritis were also included in this study since angiogenesis is important in its pathogenesis.

Hundredfortyfive patients with rheumatoid arthritis, 44 patients with psoriatic arthritis and 73 healthy subjects were included in this study conducted in the Rheumatology Department of the Division of Internal Medicine, Trakya University Faculty of Medicine. The clinical features of the patients with rheumatoid arthritis were recorded and total blood counts and the acute phase parameters were obtained. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were detected with ELISA method in all patients and healthy controls. Vascular endothelial growth factor and macrophage migration inhibitory factor levels were evaluated with ELISA

method in 100 patients of the rheumatoid arthritis group, 41 psoriatic arthritis of the group and 43 of the healthy controls.

Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positivity was significantly higher in rheumatoid arthritis group than both the psoriatic arthritis and control groups (p values <0,001).

No significant difference was found between the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positive and negative groups regarding the rheumatoid factor positivity (p =0,49).

There was no difference between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positive and negative rheumatoid arthritis patients regarding the extra articular manifestations (p >0,05).

Vascular endothelial growth factor and macrophage migration inhibitory factor levels were similar in anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positive and negative rheumatoid arthritis patients (all p values>0,05).

No significant difference was found between the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positive and negative rheumatoid arthritis patients regarding the health assessment questionnaire score and disease activity score 28 (all p values > 0,05).

The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients was found to be 69%. The specificity of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis was found to be 87,2%. No relation was found between the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positivity and the clinical features, disease activity, functional disability with health assessment questionnaire scores and the extra articular manifestations. No relation was found between the parameters of angiogenesis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positivity. Both rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies was observed to be positive in most of the patients with rheumatoid arthritis. Either rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies was observed to be positive in an important number of our patients. For this reason, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies would be important in the diagnosis of patients presenting with the clinical findings of rheumatoid arthritis but rheumatoid factor negative.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies ,Vascular endothelial growth factor, macrophage migration inhibitory factor, angiogenesis

## KAYNAKLAR

1. Zendman AJW, Van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):20-5.
2. Vossenaar ER, Van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6(3):107-11.
3. Kroot EJA, de Jong BAW, van Leeuwen, Swinkels H, Van Den Hoogen FHJ, Van't Hof M 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.
4. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, Van Den Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
5. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):427-30.
6. Turesson C, Matteson EL, Steiner G, Serre G, Szekanecz Z, Koch AE. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds). *Rheumatology* 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008.p.751-915.
7. Veale D, Fitzgerald O. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(4):523-35.
8. Fink AM, Cauza E, Hassfeld W, Dunky A, Bayer PM, Jurecka W et al. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(2):305-8.
9. Morand EF, Leech M, Bernhagen J. MIF: a new cytokine link between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(5):399-410.

10. Kimura K, Hashiguchi T, Deguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H et al. Serum VEGF-As a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;194(1):182-8.
11. Kim HR, Park MK, Cho ML, Yoon CH, Lee SH, Park SH et al. Macrophage migration inhibitory factor upregulates angiogenic factors and correlates with clinical measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(5):927-36.
12. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):845-51.
13. Lipsky PE (Çeviri: Kozanoğlu E, Canatroğlu A). Harrison İç hastalıkları prensipleri cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2004:1928-37.
14. Hamuryudan V. Kas iskelet ve kollajen doku hastalıkları. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç hastalıkları'ında. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003.p.2702-13.
15. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang-Miller A, Hunder AA et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):43-54.
16. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, Ollier WER, Carthy D, Silman AJ. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis* 1994;53(2):137-9.
17. Toussiro E, Wendling D, Tiberghien P, Luka J, Roudier J. Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virüs glicoprotein gp 110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59;533-8.
18. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):835-41.
19. Çukurova N. Romatoid artritli hastalarda kalp tutulumunu belirlemede plazma beyin natriüretik peptit düzeylerinin önemi (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2007.
20. Gümüşdiş G. Romatizmal hastalıklar. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, Klinik romatoloji el kitabı'ında. 1. Baskı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.209-29.
21. Highton J, Hung N, Hessian P, Wilsher M. Pulmoner rheumatoid nodules demonstrating features usually associated with rheumatoid synovial membrane. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:811-4.
22. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):631-45.



23. Ghavami A, Genevay S, Fulpius T, Gabay C. Etanercept in treatment of Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1090-1.
24. Köker İ. Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu ve tanısal yöntemlerin karşılaştırması (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2005.
25. Cunnane G, Whitehead AS. Amyloid precursors and amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999;13(4):615-28.
26. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(3):246-53.
27. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):55-72.
28. Nell VPK, Machold K.P, Stamm T.A, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1731-6.
29. Choi SW, Lim MK, Shin DH, Park JJ, Shim SC. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antiflaggrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2005;20(3):473-8.
30. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;30:62(9):870-4.
31. Vallbrachth I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anticyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1079-84.
32. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47(9):1089-93.
33. Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E, Seitz M, Tiercy JM, Roux –Lombard P et al. Association of rheumatoid factors and anti-flaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(10):1082-8.
34. Vasiliauskiene L, Wiik A, Hoier-Madsen M. Prevalance and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):459-66.
35. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies aganist cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2741-9.
36. Goldbach-Mansky R, Lee J, MacCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2(3):236-43.
37. Nielen MMJ, van Shaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):380-6.

38. Quinn M, Emery P. Are early arthritis clinics necessary?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):1-17.
39. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM*. 2007;100(4):193-201.
40. Venrooij WJ, Zendman AJW, Pruijijn GJM. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev* 2006;6(1):37-41.
41. van Boekel MAM, Vossenaar ER, van den Hoogen FHJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4(2):87-93.
42. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44(4):339-63.
43. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2005;44(11):1122-6.
44. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TWJ. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1-CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1510-2.
45. Jansen LMA, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, de Koning MHMT, Dijkmans BAC. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1691-5.
46. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(6):358-64.
47. Korkmaz C, Us T, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39(10):961-5.
48. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA, Kruithof E, Union A, Meheus L 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.
49. Folkman J (Çeviri: Bakır K). Harrison iç hastalıkları prensipleri cilt 1. İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri;2004:517-30.
50. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H. Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotel büyüme faktörü, ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. *C.Ü Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26(4): 181-4.
51. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1346-8.

52. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin for metastatic colorectal cancer N Engl J Med 2004;350(23):2335-42.
53. Güran Ş, Fen T, Tunca Y. Anjiyogenezis ve antianjiyogenik ilaçların kanser tedavisindeki rolü. T Klin Tıp Bilimleri 2004;24:380-2.
54. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004;56(4):549-80.
55. Pakozdi A, Amin MA, Hass CS, Martinez RJ, Haines GK, Santos LL et al. Macrophage migration inhibitory factor: a mediator of matrix metalloproteinase-2 production in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2006;8(4):132.
56. Popa C, van Lieshout AWT, Roelofs MF, Moespot AG, van Riel PLCM, Calandra T et al. MIF production by dendritic cells is differentially regulated by Toll-like receptors and increased during rheumatoid arthritis. Cytokine 2006;36(1-2):51-6.
57. Morand EF, Leech M, Weedon H, Mertz C, Bucala R, Smith MD. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: clinical correlations. Rheumatology (Oxford) 2002;41(5):558-62.
58. Onodera S, Nishihira J, Koyama Y, Majima T, Aoki Y, Ichiyama H et al. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates the expression of interleukin-8 messenger RNA in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2004;50(5):1437-47.
59. Sampey AV, Hall PH, Mitchell RA, Metz CN, Morand EF. Regulation of synoviocyte phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor. Arthritis Rheum 2001;44(6):1273-80.
60. Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in rheumatoid arthritis: evidence for pro-inflammatory function and regulation by glucocorticoids. Arthritis Rheum 1999;42(8):1601-8.
61. Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk arthritis register with a review of the literature. II. Outcome at three years. Rheumatology (Oxford) 2000;39(9):939-49.
62. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659-72.
63. James WD, Berger TG, Elston DM (Çeviri: Aydemir EH). Andrews' deri hastalıkları klinik dermatoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008:191-206.
64. Bilgen ŞA. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2008:1:49-55.
65. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. J Immun Based Ther Vaccines 2005;3:6.

66. Kabasakal Y. Spondilartritler: Psöriatik artrit. Doğanavşargil E, Gümüşiş G (Editörler).Klinik romatoloji'de. İzmir: İzmir Güven Kitabevi;2003:524-31.
67. İnanç N, Dalkılıç E, Kamalı S, Günal-Kasapoğlu E, Elbir Y, Direskeneli H et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):17-23.
68. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(8):1056-60.
69. Alenius GM, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):398-400.
70. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marme D, Feldman M, Maini RN et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2055-64.
71. Drouart M, Saas P, Billot M, Cedoz JP, Tiberghien P, Wendling D et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropaties. *Clin Exp Immunol* 2003;132(1):158-62.
72. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146(11):797-808.
73. 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.
74. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):724-5.
75. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozigosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1992;89(6):2033-9.
76. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund E, Van Venrooij WJ et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R303-8.
77. Correa PA, Tobon GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. *Biomedica* 2004;24(2):140-52.
78. Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silvia M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2003;139(3):234-5.

79. Kastbom A, Stranberg 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.
80. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. 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.
81. Morand EF, Bucala R, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor: an emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):291-9.
82. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1994;179(6):1895-902.
83. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up regulates expression matrix metalloproteinases synovial fibroblasts rheumatoid arthritis. *J Biol Chem* 2000;275(1):444-50.
84. Mitchell RA, Metz CN, Peng T, Bucala R. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glukokortikoid action. *J Biol Chem* 1999;274(25):18100-6.
85. Chesney J, Metz C, Bacher M, Peng T, Meinhardt A, Bucala R. An essential role for Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in angiogenesis and growth factor of a murine lymphoma. *Mol Med* 1999;5(3):181-91.
86. Ren Y, Law S, Huang X, Lee PY, Bacher M, Srivastava G et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates angiogenic factor expression and correlates with differentiation and lymph node status in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg* 2005;242(1):55-63.
87. Hira E, Ona T, Dhar DK, El-Assal ON, Hishikawa Y, Yamanoi A et al. Overexpression of macrophage migration inhibitory factor induces angiogenesis and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103(3):588-98.
88. Pamuk ON, Ünlü E, Çakır N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(12):2447-52.
89. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(12):2336-46.
90. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, Kidd BA, Drijfhout JW, Fries JF et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):712-9.

- 91.** Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(3):511-5.
- 92.** Vander Cruyssen B, Hoffman IEA, Zmierczak H, Van Den Berghe M, Kruithof E, De Rycke L et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1145-9.

## **EKLER**



# Ek 1

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:18

Karar Tarihi:27.09.2007

16-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 27.09.2007 tarihinde; "Romatoid Artritli Hatalarda Anti-CCP Antikorlarının Klinik Bulgular ve Anjiyogenez Parametreleri ile İlişkisi" adlı TÜTFEK 2007/156 protokol no.lu Dr. Yeliz ÖZKAYA EKER'in tez çalışmasını tekrar incelemek üzere toplandı. Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ izinli olması nedeniyle katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılacağı, Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK'un yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırma bütçesinin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılmasının UYGUN olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı - EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile ilişki

\*\* Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA  
Dekan

Posta Adresi:  
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73  
Faks: (0284) 235 76 52  
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr  
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr



## Ek 2

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Romatoid Artritli Hastalarda Anti-CCP Antikorları Sıklığı, Anti-CCP Antikorlarının Klinik Bulgular ve Anjiyogenez Parametreleri ile İlişkisi'dir. Bu araştırmanın amacı, öncelikle Trakya bölgesindeki populasyona hitap eden merkezimizde romatoid artit (RA) tanısı ile izlenen hastalarda anti-CCP sıklığını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca anti-CCP antikorlarının RA klinik özellikleri, RF statüsü, eklem dışı tutlum bulguları, eklem harabiyeti ve fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Bununla birlikte çalışmada önemli anjiyogenez, inflamasyon parametreleri olan MIF ve VEGF'yi değerlendirmeyi, bunların anti-CCP antikorları ve klinik ateroskleroz komplikasyonları varlığı ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmada sizden 20 cc venöz kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız için gerekli öngörülen süre 30 dakikadır.

Bu araştırma ile ilgili olarak çalışmaya katılmak ve kan vermek sizin sorumluluklarınızdır. Bu çalışmada sizin için risk ve rahatsızlık söz konusu değildir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284-235-76-41 (4608) no.lu telefondan Doç.Dr. Ömer Nuri Pamuk'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan

çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Yeliz Özkaya Eker

Görevi: Araştırma Görevlisi Doktor

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel.-Faks:0537-612-98-21

### Ek 3

#### Romatoid artrit -Anti-CCP

**Adı-Soyadı:**

Yaş/Cins:

Telefon:

Adres:

Dosya-Otomasyon no::

Meslek:

Eğitim:

Sigara:

Aile öyküsü:

İlave hastalık öyküsü (diyabeti hipertansiyon, malignite, strok, AMI, KBY gibi):

Hastalığın başlangıç yılı:

Başlangıçta tutulan eklemler:

**İlaç öyküsü** (kullanım süreleri ve dozları, şu anda alıp almadığı):

MTX:

Sülfasalazin:

Steroid:

Leflunomid:

Antimalaryal ilaç:

NSAID:

TNF blokeri:

**Ekstraartiküler tutulum** (mümkünse hangi yöntemle saptandığı):

SC nodül:

Sekonder sjögren sendromu:

RA-AC tutulumu:

Sekonder amiloidoz:

Romatoid vaskülit:

Kardiyak tutulum:

**EI grafi bulguları:**

**Biyokimyasal parametreler**

(ESR, CRP ve RF için mümkünse ilk tanıdaki, en son güncel değer ve en yüksek ve düşük değerleri yazalım)

ESR					
CRP					
RF					
WBC					
Lenfosit					
Monosit					
Nötrofil					
Hemoglobin					
Hematokrit					
Trombosit					
MCV					
MPV					
T.kolesterol					
HDL					
LDL					
Trigliserid					
Glikoz					
VEGF					
MİF					
Anti-CCP					

HAQ:

DAS28:

## Ek 4

### Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability-Discomfort skalası

Adı-Soyadı:

Tarih:

Yaş/Cins:

(Geçen haftaki durumunuzu göz önüne alarak aşağıdaki soruları cevaplandırınız)

	Hiç zorluk çekmeden (1)	Biraz zorluk çekerek (2)	Çok fazla zorluk çekerek (3)	Kesinlikle yapamam (4)
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?				
Saçınızı sabunlayabiliyor musunuz?				
Sandalyeden kendi başınıza kalkabiliyor musunuz?				
Yatağa girip çıkabiliyor musunuz?				
Tabaktaki etinizi kesebilir misiniz?				
Dolu bir bardağı ağızınıza kadar götürebilir misiniz?				
Bir süt kutusunu kendi başınıza açabilir misiniz?				
Sokakta düz yolda yürüyebilir misiniz?				
5 basamaklı bir merdiveni çıkabilir misiniz?				

**Üstte tanımlanan işleri yapabilmek için aşağıdaki aletlerden genellikle hangilerini kullanırsınız?**

- ( ) Baston ( ) Walker ( ) Koltuk değneği ( ) Tekerlekli sandalye  
( ) Özel yapılmış aletler ( ) Giyinmeyi kolaylaştırıcı aletler (düğme kancası, uzun ayakkabı çekeceği)  
( ) Özel yapılmış sandalye ( ) Diğer:

	Hiç zorluk çekmeden (1)	Biraz zorluk çekerek (2)	Çok fazla zorluk çekerek (3)	Kesinlikle yapamam (4)
Kendi kendinize yıkanıp kurulanabiliyor musunuz?				
Banyo küvetine kendi başınıza girebiliyor musunuz?				
Tuvalete kendi başınıza oturup kalkabiliyor musunuz?				
Başınızın üstündeki bir yükseklikten yaklaşık 2.5 kg lık bir nesneye ulaşip, onu aşağıya alabiliyor musunuz?				
Yerden elbiselerinizi eğilip alabiliyor musunuz?				
Araba kapısını açabiliyor musunuz?				
Önceden açılmış konserve kapağını açabiliyor musunuz?				
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?				
Bir iş yapmak için dışarıya ya da bakkala gidebiliyor musunuz?				
Bir arabaya inip binebiliyor musunuz?				
Bahçe işleri, elektrikli süpürge ile evi süpürme gibi işleri yapabiliyor musunuz?				

**Üstte tanımlanan işleri yapabilmek için aşağıdaki aletlerden genellikle hangilerini kullanırsınız?**

- ( ) Yükseltilmiş tuvalet oturağı ( ) Banyo küvet oturağı  
( ) Kavanoz açacağı (önceden açılmamış) ( ) Kavanoz açacağı (önceden açılmış)  
( ) Banyo küvet tutunacağı ( ) Uzanmak için uzun kollu alet  
( ) Diğer:

**Üstte tanımlanan hangi tür aktiviteleri yaparken genellikle başka birisinden yardım alırsınız?**

- ( ) Hijyen ( ) Ulaşma ( ) Sıkmak ve birşeyleri açma ( ) Ev ve ev çevresi işleri

**Geçen haftayı dikkate alacak olursak hastalığınız nedeni ile ne kadar ağrı çektiğinizi gösterebilir misiniz? (0-100 skala).**