

Anti-CCP (Anti- Cyclic Citrullinated Peptide)

Romatoid Artrit (RA)

RA dünya popülasyonunun yaklaşık % 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Hastalığın etyolojisi hala bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişimini etkileyen birkaç risk faktörü tespit edilmiştir. Diğer bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. RA ile HLA-DR4 ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır (6,7). Enfeksiyöz ajanlar, oral kontraseptifler, sigara gibi etkenlerin de hastalığın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.

RA, eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyon ile karakterizedir. Parmak eklemlerinde şişlik ve ağrı ilk belirtidir. Daha sonra büyük eklemler özellikle diz, dirsek, omuz etkilenir. Çok sayıda aktive olmuş lökosit, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kartilajlarda hasara yol açar. Eklemlerde hiperplazi, inflamasyon gelişir. Deri altında romatoid nodüller oluşur. RA, sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organları da etkilenir (3).

Prevalans: % 1

RA vakalarının %75'i kadınlardır

En sık 35-45 yaş grubunda ve 65 yaş üzerindeki bireylerde görülür

Semptomlar:

Gece ve sabah eklem ağrıları

Eklemlerde sabah katılığı

Parmak eklemlerinde şişlik

Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

(American College of Rheumatology, 1987) (7):

1. Bir saatten uzun süren sabah katılığı
2. 3 veya daha fazla eklemden artrit
3. Metakarpofalangial ve proksimal interfalangial eklemlerde artrit
4. Simetrik eklem tutulumu
5. Deri altı romatoid nodüller
6. RA için tipik radyolojik değişiklikler
7. Romatoid Faktör pozitifliği

Tanı:

RA tanısı için 7 sınıflandırma kriterinden en az 4'ünün varlığı gereklidir.

Romatoid Artrit'in Laboratuvar Tanısı

RA tanısının erken konulması, tedavi ile eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Tipik semptomları olan hastalarda sıklıkla hastalığın ilk yılında tanı kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk döneminde klinik semptomlar belirgin değildir. Birçok hastada semptomlar atipik ilerleme gösterebilir ve RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için spesifik (sadece RA'te görülen) ve sensitif (RA'li her vakada görülen) serolojik testlere ihtiyaç vardır.

RA şüphesi olan vakalarda şimdiye kadar en yaygın kullanılan test Romatoid Faktördür (RF). RA'li hastaların % 79'unda RF pozitifdir (Tablo 1). RF, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir. RA yanında, sağlıklı kişilerde, çeşitli infeksiyonlarda ve diğer otoimmün hastalıklarda da sıklıkla yüksek serum düzeyleri saptanmaktadır (Tablo 2). Bu nedenle tanısız değeri düşüktür.

Bir süre önce RA'li hastaların %40-60'ında epidermal filaggrin'e karşı spesifik otoantikörler tanımlanmıştır. Bunlar anti-keratin antikörler (AKAs) ve anti-perinükleer faktör (APF)'dür. APF insan yanak mukoza hücrelerindeki keratohiyalin granüllerden ve AKAs ise rat özofagusundan izole edilmiştir. Bu otoantikörler indirekt immunflorasans teknik (IFT) ile tespit edilebilir. Fakat antijenik substratın elde edilip, depolanmasındaki ve floroskopik paternin değerlendirilmesindeki güçlükler nedeni ile pratikte kullanımı zordur (2,3,6,7).

Citrulline, filaggrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir. Son araştırmalarda citrulline'in filaggrindeki antijenik epitopun yapısal bir parçası olduğu gösterilmiştir. Sirküler peptid içeren citrulline antikörleri (anti-CCP (Anti- Cyclic citrullinated peptide)) RA için yeni ve RF'den çok daha spesifik bir parametre olarak bildirilmektedir. CCP'ye karşı antikörler çoğunlukla IgG sınıfındadır ve RA için %97 spesifiktir (Tablo 2). Hastaların % 79'unda hastalığın erken aşamasında tespit edilebilir (Tablo 1). Bu antikörler citrulline içeren sentetik peptitlerin geliştirilmesi sayesinde ELISA yöntemi ile kolayca tespit edilebilmektedir (2,3).

RA'de Oluşan Otoantikörler

Non-Spesifik Otoantikörler

- Romatoid Faktör
- RA33/A2-hnRNP
- Calpastatin
- ANA
- Kollajen tip II
- Fibronektin
- Kardiolipin
- ANCA

Spesifik Otoantikörler

- Heavy Chain Binding Protein (p68)
- Sa protein
- Glukoz-6-fosfat izomeraz
- Citrulline içeren proteinler
 - Anti-Perinükleer Faktör
 - Anti-Keratin Antikör
 - Anti-Filaggrin
 - Anti-CCP (Cyclic citrullinated peptide)

Romatoid Faktör (RF)

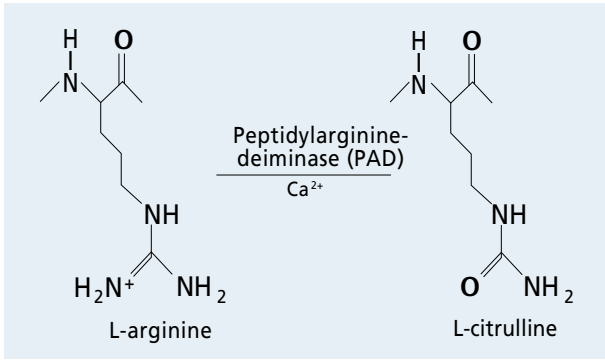
RF ilk olarak yaklaşık 75 yıl önce tanımlanmış ve o günden beri çok sayıda çalışmada spesifitesi, yapısı, insidansı araştırılmıştır. RF antikörleri RA'li hastaların % 79'unda bulunur. Fakat RA yanında diğer otoimmün hastalıklarda (örneğin; Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin; hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda (%3-5) ve yaşlı sağlıklı kişilerde de (%30-40) görüldüğü için spesifikliğı sınırlıdır. RF, düşük spesifitesine rağmen RA'te tanısız marker olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. RF IgG molekülünün Fc bölgesine karşı direk olarak gelişen otoantikörlerdir. Her immünglobulin sınıfında (IgG, IgM, IgA) bulunur. IgG RF kendi kendine bağlanma kapasitesine sahiptir ve böylece çok büyük immun komplekslerin oluşumuna neden olur. RF'nin, RA semptomları ile direkt ilişkili olup olmadığı açık değildir. Fakat agresif eklem inflamasyonu olan vakalarda sıklıkla rastlanmaktadır.

RF titreleri inflamasyonun şiddeti ile lineer ilişkilidir. Bazı raporlar artmış IgA-RF seviyelerinin hastalık aktivitesini ölçmede bir parametre olabileceğini göstermektedir (3,7).

Tanımı	: IgG'ye karşı otoantikörler
Antijen	: IgG'nin Fc bölgesinin CH2 ve CH3 domeni
Sensitivite	: % 79
Spesifite	: % 62
	Romatizmal ve romatizmal olmayan hastalıkların yanında sağlıklı kişilerde de görülür.
	< 60 yaş sağlıklı kişilerde: %1-5
	> 60 yaş sağlıklı kişilerde: %5-30

Anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide)

Citrulline, arginin artıklarının translyasyon sonrası enzimatik değışikliği ile oluşan ve filaggrin molekülünde yer alan bir aminoasittir. Filaggrin (filamentleri agrege eden protein) epitelyal hücrelerde iskelet yapılarının organizasyonunda yer alır ve profilaggrinden sentezlenir. İnsan yanak mukozasının keratohiyalin granüllerinde bulunan profilaggrin, hücre farklılaşması esnasında proteolitik olarak çeşitli filaggrin alt yapılarına ayrılır. Bu esnada protein defosforile olur ve bazı arginin artıkları peptidylarginine deiminase enzimi ile citrulline'e dönüşür (Şekil 1)(3).



Şekil 1: Peptidyl-arginine'in, peptidyl-citrulline'e enzimatik dönüşümü.

Citrulline otoantikoru RA için **çok spesifik** antikorlardır. %97 spesifite, % 80 sensitiviteye sahiptirler. RF ile birlikte kullanıldığı zaman spesiflik %99.6'e ulaşır ve RA ile diğer **romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısında** kullanılabilir (1). Anti-CCP antikorlarının **RA erken tanısında** da önemi büyüktür. Hastaların % 79'unda hastalığın erken aşamasında serum düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir. RA için erken tanı, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve tedavide kullanılan agresif farmakolojik ilaçlardan uzak durulması açısından çok önemlidir. Erken tedavi ile eklem hasarı geciktirilebilir ve hastalığın doğal seyri düzeltilebilir. Anti-CCP antikorlar **hastalığın ne şekilde ilerleyeceğini tahmin etmede** önemlidir. Anti-CCP antikorları pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre eklem hasarı (radyolojik olarak tespit edilebilen) daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır (1, 3).

	Anti-CCP pozitif	RF IgM pozitif
Yeni tanı konmuş RA	%79 (n=455)	%76 (n=455)
En az 2 yıldır RA	%80 (n=696)	%82 (n=504)
Sensitivite	%80 (n=1151)	%79 (n=959)

Tablo 1: Anti-CCP ve RF IgM klinik sensitivitesi ile ilgili çok merkezli çalışma.

Hastalık	Anti-CCP pozitif	RF IgM pozitif
Kan donörleri	%0 (n=376)	%21 (n=173)
Diğer artropatiler	%6 (n=370)	%22 (n=65)
SLE	%8 (n=357)	%46 (n=178)
MCTD	%0 (n=10)	%10 (n=10)
Sjögren's sendromu	%3 (n=121)	%73 (n=60)
Scleroderma	%5 (n=125)	%65 (n=65)
Polidermatomiyozit	%0 (n=61)	%27 (n=26)
Otoimmün tiroiditler	%0 (n=50)	%20 (n=50)
Borreliozis	%2 (n=45)	%22 (n=45)
Viremi	%1 (n=126)	%62 (n=45)
Crohn's hastalığı	%0 (n=40)	tespit edilmemiş
Ulseratif kolit	%3 (n=40)	tespit edilmemiş
Wegener's granülomatozu	%0 (n=12)	tespit edilmemiş
Fibromiyalji	%3 (n=31)	tespit edilmemiş
RA için spesifite	%97 (n=1764)	%62 (n=717)

Tablo 2: Anti-CCP ve RF IgM klinik spesifitesi ile ilgili çok merkezli çalışma.

Anti-CCP Otoantikörlerinin Önemi

- RA için çok spesifik ve sensitiftir.
- RF ile paralel bakılması RA'in tanı oranını artırır.
- Hastalığın erken dönemlerinde tespit edilir.
- Eroziv formu önceden tespit etmede değerlidir.

RA tanısının erken konulması ve gelişecek artrit formunun (non-eroziv, eroziv) önceden tahmin edilmesi ortaya çıkacak eklem hasarlarını önlemede çok önemlidir. Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalar erken tanı üzerine yoğunlaşmıştır. Çok erken dönemde pozitifleşmesi, yüksek oranda spesifitesi ve eroziv-noneroziv formları ayırmada kullanılabilmesi, anti-CCP antikörlerinin hastalığın sınıflandırma kriterleri arasında kabul edilmesini sağlamıştır.

Referans Kaynaklar

1. Bizzaro N., Mazzanti G., et al. Diagnostic Accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis. Clin. Chem. 47(6), 1089-1093, 2001
2. Schellekens G.A., Visser H., et al. The Diagnostic Properties of Rheumatoid Arthritis Antibodies Recognizing a Cyclic Citrullinated Peptide. Arthritis Rheum. 43(1), 155-163, 2000
3. van Boekel M.A.M., Vossenaar E.R., et al. Autoantibody Systems in Rheumatoid Arthritis: Specificity, Sensitivity and Diagnostic Value. Arthritis Res. 4, 87-93, 2002
4. Nakamura R.M. Progress in the Use of Biochemical and Biological Markers for Evaluation of Rheumatoid Arthritis. J. Clin. Lab. Anal. 14,305-313,2000
5. Visser H., Cessie S., et al. How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early. Arthritis Rheum. 46(2), 357-365, 2002
6. Schellekens G.A., de Jong B.A.W., et al: Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. J. Clin. Invest. 101(1), 273-282, 1998
7. Nakamura R.M. Progress in the Use of Biochemical and Biological Markers for Evaluation of Rheumatoid Arthritis. J. Clin. Lab. Anal.14, 305-313, 2000

