

Sistemik Romatizmal Hastalıklarda Laboratuvar Tanısı

Romatizmal hastalıklarda otoantikorların varlığı karakteristik bir olgudur. Sistemik romatizmal hastalıkların tanısında hücre duvarı, sitoplazması veya çekirdek komponentlerine karşı oluşmuş otoantikordan nükleer antijenlere özgü olanlar (ANA) büyük önem kazanmıştır (nakamura 1985,1986,1992). Otoantikorların çeşitli test profilleriyle incelenmesi ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlamaktadır.

Geçmiş yıllarda etyolojik nedenlerin belirgin biçimde saptanamamasından dolayı çeşitli romatizmal hastalıkların sınıflandırılması çok güç yapılabiliyordu. 1971 yılında Cohen, SLE sınıflandırması için saptadığı kriterleri yayınladı. 1982 yılında ise American Rheumatism Association (ARA) daha gelişmiş sınıflandırma kriterlerini belirledi. 1982 yılında yapılan düzenleme sonucu ortaya çıkan sınıflandırma belirgin bir gelişme sağladı. Bu gelişmeler sonucu bilinen SLE ve kontrol vakalarında %96.7 sensitivite ve %96

Sistemik Lupus Eritematosus

Nativ DNA,Sm antijen,RNP,SS-a/Ro,SS-b/La, diğer nonhiston proteinler veya nonhiston protein RNA-kompleksleri SLE tanısında yararlanılan antikorlardır.

SLE ve sklerodermada antikorların poliklonal karakterde oldukları görülmüştür. Anti-nativ DNA ve anti-Sm antikorlarının genellikle SLE spesifik oldukları bilinmektedir.

Otoantikorların prevalansı geniş bir alanda dağılım gösterir. Hastaların %40-70'inde nativ DNA ve histon antikorlarının saptanması mümkündür. Buna karşılık Proliferating Cell Nuclear Antigen,Cyclin, Alu-RNA protein antikorlarının saptanabilme olasılığı ise %3 veya daha azdır.

Hsp-90, 90 kDa ağırlığında, sitoplazmik ve plazma membran proteini karakterinde Heat Shock Protein'dir ve SLE vakalarının %50'sinde bu proteine karşı otoantikor oluşturduğu saptanmıştır.

Anti-çift sarmal DNA (dsDNA) antikorlarının SLE için daha spesifik olduğu ve aktif hastalığı olan SLE vakalarının %75-90'ında pozitif olduğu saptanmıştır. (Buskila, 1992).

Sm antijenini çökelten antikorların da SLE için spesifik bir marker olduğu bilinmektedir (Tan,1989). SLE vakalarında Sm ve nükleer ribonükleoprotein (nRNP) antikorlarının varlığı saptanmıştır. Sm ve nRNP antijenleri birbirlerine çok yakın karakterde olduklarından kimyasal olarak birbirlerinden ayırt edilememişlerdir.

Anti-Sm antikoru pozitif saptanan SLE vakalarında eşlik eden karakteristik klinik bulgu tarif edilmemiştir. Yalnız nRNP antikoru saptanan vakalarda DNA antikoru pozitif bulunma olasılığı azdır ve klinik olarak belirgin bir renal hastalığa rastlanma olasılığı düşüktür (Ter Borg, 1990). Günümüzde anti-Sm ve anti-nRNP antikoru ayrı ayrı tanımlanması immunodifüzyon ve ELISA yöntemleri ile mümkün olmaktadır.

SLE vakalarında SS-a/Ro antikoru tek başına veya SS-b/La antikoru ile birlikte rastlanılabilmektedir. Anti-SS-a/Ro'nun tek başına saptanması SLE başlangıç yaşının 22 yaş altında olduğunu ve (HLA) DR2 antijeni ile kuvvetli bir bağlantı bulunduğunu gösterir. SLE vakalarında anti-SS-a / Ro otoantikoru varlığı nefrit, vaskülit, lenfadenopati ve lökopeni ile yakından ilişkilidir.

İlaça bağlı gelişen sekonder lupus' da karakteristik bulgu antihiston antikoru varlığıdır.

İlaç uyarımlı lupus olgularında karaciğer enzimi asetil transferazın önemli bir rol oynadığı biliniyor (Woosley, 1987). Asetil transferaz hidralazin ve prokainamid gibi ilaçların asetillenerek detoksifikasyonunu sağlayan enzimdir. Asetil transferaz enzim düzeyi düşük olan hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak ANA oluşumu gerçekleşmektedir. Enzim düzeyi yüksek olan bireylerin uzun süreli ve yüksek dozda hidralazin alması durumunda yine ANA oluşumu söz konusu olabilmektedir. Prokainamid, ilaç uyarımlı otoimmuniteden sorumlu en sık rastlanılan ilaçtır. Hidralazin, kinidin ve diğer ilaçların da benzer şekilde otoimmuniteye neden oldukları bilinmektedir. İlaç uyarımlı lupus'da tek sarmalı DNA ve histon antikoru saptanmasına karşılık SLE' da histon antikoruyla birlikte anti-dsDNA , anti-Sm ve anti-RNP antikoru sıklıkla saptanmaktadır. Kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılan prokainamid uygulanan hastaların çoğunda antihiston antikoru oluşmaktadır, ancak bu vakaların %10-20' sinde semptomatik otoimmun hastalık tablosu görülmektedir. (Rubin, 1988)

Romatoid Faktör (RF)

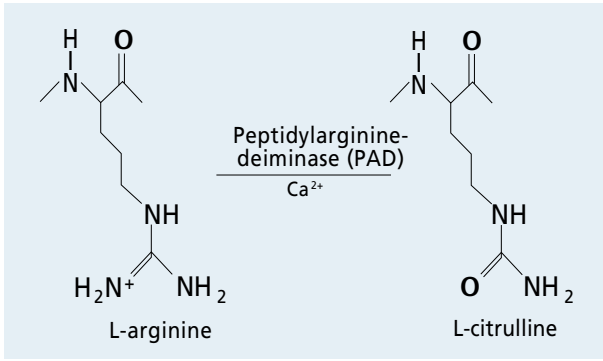
RF ilk olarak yaklaşık 75 yıl önce tanımlanmış ve o günden beri çok sayıda çalışmada spesifitesi, yapısı, insidansı araştırılmıştır. RF antikoru RA'li hastaların % 79'unda bulunur. Fakat RA yanında diğer otoimmun hastalıklarda (örneğin; Sjögren's Sendromu), infeksiyöz hastalıklarda (örneğin; hepatitler, tüberküloz), sağlıklı popülasyonda (%3-5) ve yaşlı sağlıklı kişilerde de (%30-40) görüldüğü için spesifikliğı sınırlıdır. RF, düşük spesifitesine rağmen RA'te tanısal marker olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. RF IgG molekülünün Fc bölgesine karşı direkt olarak gelişen otoantikordur. Her immunglobulin 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 otoantikorlar
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 translayon sonrası enzimatik değişikliği 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 keratohyalin 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** antikordur. %97 spesifite, % 80 sensitiviteye sahiptirler. RF ile birlikte kullanıldığı zaman spesifite %99.6'ya ulaşır ve RA ile diğer **romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısında** kullanılabilir (1). Anti-CCP antikoru **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 antikoru **hastalığın ne şekilde ilerleyeceğini tahmin etmede** önemlidir. Anti-CCP antikoru 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 antikörlerin 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

