

# ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-SİKLİK SİTRULLİNE PEPTİT VE ANTI-TİROGLOBULİN DÜZEYLERİ İLE ARALARINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI\*

Pınar BAŞLI,<sup>1</sup> Metehan UZUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>14'üncü Mekanize Piyade Tugay Komutanlığı; <sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu

Bu çalışmada, romatoid artritli (RA) hastalarda anti-siklik sitrulline peptit (anti-CCP) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) düzeylerinin belirlenerek hastalığın tanısında kullanılabilirliğinin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) değerleri ile karşılaştırılmasının yanı sıra her iki parametre arasında bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Araştırma, Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde muayene olan ve RA tanısı konulan 29 hasta (Hasta Grubu [HG]: 25 kadın, 4 erkek) ve sağlıklı 15 birey (Kontrol Grubu [KG]: 11 kadın, 4 erkek) üzerinde yürütüldü. Belirlenen değerler açısından gruplar karşılaştırıldığında ESH (KG: 8,8±1; HG: 28,4±3 mm/saat; p<0,001), CRP (KG: 2,4±0,3 mg/L; HG: 11±1 mg/L; p<0,001), RF (KG: 7,9±0,8 IU/ml; HG: 55,4±8 IU/ml; p<0,001), anti-CCP (KG: 1,9±0,1 U/ml; HG: 61,4±13 U/ml; p<0,005) ve anti-TG (KG: 1,6±0,2 IU/ml; HG: 3,5±0,6 IU/ml; p<0,05) değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Anti-CCP'nin RA için belirlenen hassasiyet (%96,5) ve özgüllük (%93,3) değerlerinin diğer parametrelere göre daha yüksek olduğu anlaşıldı. Ayrıca RA'lı hastaların %24'ünde anti-TG değerlerinin yüksek olduğu belirlendi. Elde edilen bulgular anti-CCP'nin RA için iyi bir serolojik belirteç olduğu ve RA'nın tanısında birinci basamak diyagnostik bir test olarak kullanılabileceği yargısını güçlendirmektedir. Ayrıca RA'lı hastalarda anti-TG düzeylerinin yüksek çıkması nedeniyle, bu hastaların otoimmün tiroid hastalıkları yönünden daha dikkatli incelenmesi gerektiği önerilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-siklik sitrulline peptit; anti-tiroglobulin; romatoid artrit.

## ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE LEVELS AND CORRELATION OF ANTI-THYROGLOBULIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

*This study determined the levels of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-thyroglobulin (anti-TG) in patients with rheumatoid arthritis (RA); their possible usage in the diagnosis of RA compared with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF); and whether there was a correlation between anti-CCP and anti-TG. The study was conducted in 29 RA patients (25 F, 4 M; RA group [RAG]) examined in Kars State Hospital and 15 clinically healthy individuals (11 F, 4 M; control group [CG]). The levels of ESR (CG: 8.8 ± 1; RAG: 28.4 ± 3 mm/hour; p<0.001), CRP (CG: 2.4±0.3 mg/L; RAG: 11±1 mg/L; p<0.001), RF (CG: 7.9±0.8 IU/ml; RAG: 55.4±8 IU/ml; p<0.001), anti-CCP (CG: 1.9±0.1 U/ml; RAG: 61.4±13 U/ml; p<0.005), and anti-TG (CG: 1.6±0.2 IU/ml; RAG: 3.5±0.6 IU/ml;*

\*Bu makale ilk isimli yazarın Yüksek Lisans Tezi'nden özetlenmiştir.

Başvuru tarihi: 30.7.2007 Kabul tarihi: 5.1.2008

İletişim: Dr. Metehan Uzun. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Çanakkale.

Tel: +90 - 286 - 217 10 01 / 4005 e-posta: metehanuzun@hotmail.com

*p<0.05) were significantly higher in the RA group compared to the control group. The sensitivity and specificity levels of anti-CCP for RA were 96.5% and 93.3%, respectively. Anti-TG levels were higher in 24% of the patients with RA. The results obtained herein suggest that anti-CCP may be a valuable serologic indicator for RA, and may be used as a first-step diagnostic test in RA. Moreover, determination of the high levels of anti-TG in RA patients suggests that they, indeed, should be examined for autoimmune thyroid diseases.*

**Key Words:** Anti-cyclic citrullinated peptide; anti-thyroglobulin; rheumatoid arthritis.

Romatoid artrit (RA), genel nüfusun yüzde 0,5 ile 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir.<sup>[1,2]</sup> Hastalıkta tedaviye ne kadar erken başlanırsa eklemlerdeki harabiyetin de o oranda geç geliştiği bildirilmektedir. Dolayısı ile hastalık aktivitesinin olabildiğince erken belirlenmesi çok önemlidir.

RA şüphesi olan hastalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan biyokimyasal parametrenin romatoid faktör (RF) olduğu düşünülebilir. RF, RA için hassas fakat özgül olmayan bir parametredir. RA dışında diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de yüksek serum düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle tanısız değer düşüktür.<sup>[3]</sup> RA tanısında RF dışında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve kan C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin belirlenmesi de yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerdendir. Ancak, bütün bu testlerin RA teşhisinde özgüllük ve hassasiyetleri %100 olmadığı için sürekli olarak yeni parametrelerin araştırılması devam etmektedir.

Son zamanlarda, RA'lı hastaların %40-60'ında epidermal filagine (filaman agrege edici protein) karşı özgül otoantikörlerin varlığı tanımlanmıştır. Sitrulin, filagrin molekülünde bulunan nadir bir aminoasittir ve sitrulinin filagrindeki antijenik epitopun yapısal bir parçası olduğu gösterilmiştir. Siklik peptid içeren sitrulin antikörleri (anti-siklik sitrulline peptid=anti-CCP) RA için yeni ve RF'den çok daha özgül bir parametre olarak bildirilmektedir.<sup>[3,4]</sup>

Diğer taraftan RA'lı hastalarda otoimmün troid hastalıklarının (OTH) görülme yüzdesinin normal insanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu da sistemik veya organa özgü olduğuna bakmaksızın, otoimmün hastalıklarda (OİH) im-

mün yanıtın tümünden etkilendiğini düşündürmektedir. RA'lı hastalarda başta OTH olmak üzere diğer organa özgü OİH'ların gelişimi açısından da dikkatli olunması gerektiği ileri sürülmektedir.<sup>[5,6]</sup>

Bu çalışmada, RA hastalarının tanısında günümüzde yaygın olarak kullanılan ESH, RF ve CRP değerlerinin yanı sıra hastalık aktivitesinin belirlenmesinde yeni bir ölçüt olabileceği belirtilen anti-CCP düzeylerinin belirlenmesi ve hastalıkla ve birbirleri ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlandı. Diğer taraftan anti-tiroglobulin (anti-TG) düzeylerinin de belirlenmesi ve anti-CCP ile arasında bir korelasyon olup olmadığının ortaya konulması hedeflendi.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Araştırma 1-30 Mayıs 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde (FTRP) muayene olan 29 hasta (Hasta Grubu [HG]: 25 kadın, 4 erkek) ve sağlıklı 15 birey (Kontrol Grubu [KG]: 11 kadın, 4 erkek) üzerinde yürütüldü. Araştırma için hastaneye başvuran ve bir fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı doktor tarafından RA tanısı konulan hastalardan HG, hastanede çalışan personelden gönüllü olarak araştırmaya katılmak isteyenlerden ise KG oluşturuldu. Hasta grubunun yaş ortalaması 43,9±2,2, KG'nin yaş ortalaması ise 41,4±3,7 olarak belirlendi. Araştırmaya başlanmadan önce tüm deneklere araştırmanın amacını, beklenen sonuçları ve kendileri üzerinde hangi işlemlerin yapılacağını gösteren bir belge okutturuldu ve bireysel izinleri alındı. Ayrıca Kars Devlet Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul izin belgesi alındı.

**Kontrol Grubu:** Kontrol grubu hastane personelden gönüllü olarak araştırmaya katılmak iste-

yenlerden oluşturuldu. Araştırmaya alınmadan önce bu gruptaki tüm bireylerin tam kan analizleri yapılarak herhangi bir enfeksiyon geçirme şüphesi olanlar, daha önce sistemik bir otoimmün hastalık tanısı konulanlar ve herhangi bir ilaç kullananlar araştırmaya dahil edilmedi. Ayrıca kan örneklerinde hormonlarına bakılarak anormal hormon düzeyleri gösterenler araştırmaya dahil edilmedi.

**Hasta Grubu:** Hasta tüm bireyler araştırmaya başlamadan önce yaş, tanı zamanı, tedavi süresi ve başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı yönünden sorgulandı ve tam kan analizleri yapıldı. Hastaların beyanı esas alınarak araştırmayı etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Daha önce RA tanısı konulup tedavi olan ancak araştırma döneminde hastalığının aktif olduğu anlaşılanların araştırmada kullanılmasında bir sakınca görülmedi. Uzman bir doktor tarafından klinik ve radyolojik muayenelerden sonra RA tanısı konulanlar kan alınmak üzere laboratuvara yönlendirildi.

**Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi:** Kontrol ve hasta grubundaki bireylerden ortalama 8-12 saatlik açlık sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri ESH için sitratlı tüplere; anti-CCP, anti-TG, RF ve CRP belirlenmesi için ise antikoagülansız tüplere alındı. Kanların pıhtılaşması için 30 dakika beklendi ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

**ESH Değerlerinin Belirlenmesi:** ESH değerleri sodyum sitratlı tüplere alınan kanlardan belirlendi. Kan örnekleri alınır alınmaz tüpler sedimentasyon ölçüm cihazına (Electalab Autoanalyzer ESH, İtalya) yerleştirildi ve sonucun belirlenmesi için 30 dakika beklendi.

**Anti-CCP ve Anti-TG Belirlenmesi:** Anti-CCP ve anti-TG için alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -20°C'de saklandı.

Anti-TG düzeyleri "microparticle enzyme immunoassay" (MEIA) yöntemi ile belirlendi (Architect İ 2000, Kit lot no: 15730UN06G, Abbott, Almanya).

Anti-CCP düzeyleri de yine MEIA yöntemi ile belirlendi (Axsym plus, kit lot no: 47777HN00, Abbott, Almanya).

**CRP ve RF Düzeylerinin Belirlenmesi:** CRP ve RF değerleri alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda aynı gün belirlendi. Ölçümler Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarındaki Olympus AU 640 cihazında turbidimetrik yöntemle yapıldı.

**İstatistiksel Testler:** Kontrol ve hasta grubunda belirlenen tüm değerler t testi kullanılarak birbiri ile karşılaştırılmış olup ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Parametreler arasındaki korelasyonun belirlenmesi için Pearson korelasyon testi uygulandı. Tüm istatistiksel işlemler MİNİ-TAB Bilgisayar programı kullanılarak yapıldı (Versiyon 11,2, MINITAB Inc., State College, PA, ABD).

## BULGULAR

Bu araştırma, 1-30 Mayıs 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kars Devlet Hastanesi FTRP'de muayene olan ve RA teşhisi konulan, 25'i kadın (%86,2) ve 4'ü erkek (%13,8) olmak üzere toplam 29 hasta (dağılım 28-69 yaş) ile 11 kadın (%73,3) ve 4 erkekten (%26,7) oluşan 15 sağlıklı birey (dağılım 26-63 yaş) üzerinde yürütüldü.

Belirlenen değerler açısından grup ortalamalarını ve grupların karşılaştırılmalarını gösteren veriler Tablo I'de sunulmuştur.

Belirlenen biyokimyasal parametrelerin hasta grubundaki bireylerde yüksek olma ve RA tanısında kullanılabilirliğine bakıldığında ise; ESH düzeylerinin HG'nin %59,7'sinde, CRP düzeylerinin %59,7'sinde, RF düzeylerinin %65,5'inde, anti-CCP düzeylerinin %96,6'sında yüksek olduğu anlaşıldı. Anti-TG düzeylerinin ise HG'nin %24,2'sinde yüksek olduğu görüldü.

HG'de belirlenen parametrelerin birbirleri arasındaki korelasyonlar araştırıldığında ESH ile anti-TG ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ), ESH ile RF ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ), ESH ile CRP ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) ve anti-CCP ile RF ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ) arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerin olduğu belirlendi (Şekil I-IV).

**Tablo I.** Kontrol ve hasta grubunda ESH, CRP, RF, anti-CCP ve anti-TG ortalama değerleri

Parametre	Kontrol Grubu (n=15)	Hasta Grubu (n=29)	p
ESH (mm/saat)	8,8±1,2 <sup>a</sup>	28,48±3,4 <sup>b</sup>	0,000
CRP (mg/L)	2,4±0,3 <sup>a</sup>	11,0±1,6 <sup>b</sup>	0,000
RF (IU/ml)	7,9±0,8 <sup>a</sup>	55,4±8,9 <sup>b</sup>	0,000
Anti-CCP (U/ml)	1,9±0,1 <sup>a</sup>	61,4±13,7 <sup>b</sup>	0,003
Anti-TG (IU/ml)	1,6±0,2 <sup>a</sup>	3,58±0,6 <sup>b</sup>	0,04

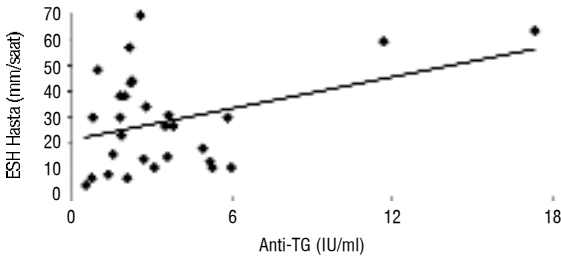
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: Romatoid faktör; Anti-CCP: Anti-siklik sitrulline peptit; Anti-TG: Anti-tiroglobulin.

\* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler birbirlerinden istatistiksel olarak farklıdır.

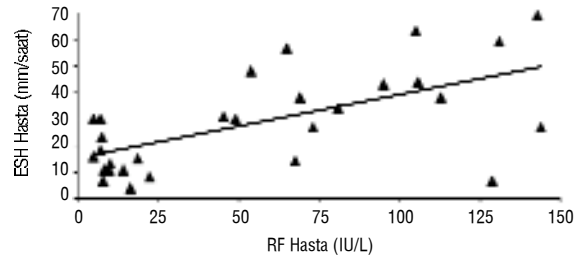
## TARTIŞMA

Bu çalışmada RA'lı hastalarda klinik ve radyolojik bulguları destekleyecek biyokimyasal parametrelerin hastalık tanısında kullanılabilirliği araştırılmış olup anti-CCP düzeylerinin ESH, RF, CRP'ye göre RA'lı hastalarda daha yüksek bir özgüllük değerine sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca yine aynı hastalarda anti-TG düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve bunun da RA'lı hastalarda otoimmün hastalıkların gelişmesinin bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.

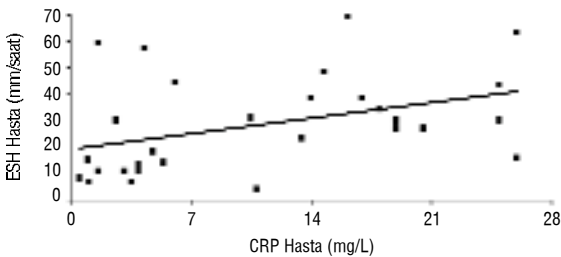
RA şüphesi olan olgularda bugüne kadar en yaygın kullanılan testlerden bir tanesi RF düzeylerinin belirlenmesidir. RA'lı hastaların %79'unda RF pozitifdir. RF, RA için hassas fakat özgül olmayan bir parametredir. RA dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de yüksek serum RF düzeyleri saptanabilir. Bu nedenle tanısal değeri düşüktür.<sup>[4]</sup> Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara baktığımızda RA hastalarının %69'unda RF sonuçlarının pozitif çıktığı görülmektedir. Yukarıdaki çalışmaya göre RF pozitif yüzde değerinin daha dü-



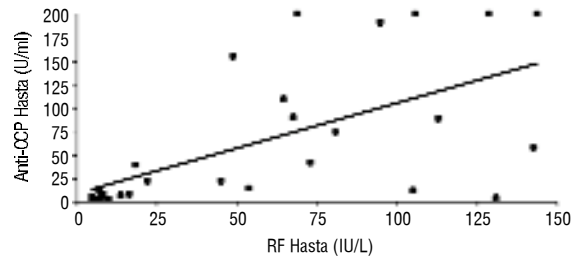
**Şekil I.** ESH ve anti-TG arasında belirlenen korelasyon ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ).



**Şekil II.** ESH ile RF arasında belirlenen korelasyon ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ).



**Şekil III.** ESH ile CRP arasında belirlenen korelasyon ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ).



**Şekil IV.** Anti-CCP ile RF arasında belirlenen korelasyon ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ).

şük çıkması hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

ESH ve CRP düzeylerindeki artışlar enfeksiyon, ateşli romatizma, eklem romatizması, miyokard enfarktüsü, malign tümör, abdominal apse, peritonit, yanık, vs. gibi çok çeşitli hastalıklarda nonspesifik olarak yükselen iki parametredir. Bu nedenle ESH ve CRP düzeylerinin hastalığın tanımlanmamış olması halinde tanı değeri oldukça düşüktür. Ancak tanıdan sonra hastalığın aktivasyonunu takip amaçlı kullanılabilir.<sup>[7-9]</sup>

Yukarıdaki bilgiler ışığında RA hastalığının tanısında başvurulmuş ESH, RF ve CRP gibi biyokimyasal parametrelerin yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle günümüzde hastalığın tanısını kolaylaştıracak yeni biyokimyasal parametrelerin ortaya konulması için yoğun bir şekilde araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda bilim adamlarının son yıllarda sinoviyal dokuda üretilen sitrulline edilmiş proteinlere (yani antijenler) karşı oluşan anti-CCP'nin kronik inatçı sinovite neden olabilecek enflamatuvar işlemi başlatabildiği görülmüş ve anti-CCP'nin üzerinde yoğunlaşmaya başlanmıştır. Son birkaç yıl içinde anti-CCP ile ilgili araştırma sonuçları elde edilmiş olup, bu parametrenin rutin test olarak kullanılıp kullanılmayacağı tartışmaya açılmıştır. Elde edilen bulgulara bakıldığında RA'lı hastalarda anti-CCP'nin özgüllüğünün yüksek olduğu bununla beraber araştırmacıların bazen birbirlerine göre oldukça uzak değerler belirlediği anlaşılmaktadır.

Schellekens ve ark.,<sup>[2]</sup> RA'lı hastalar ile başka romatizmal hastalığı olan hastalarda (ankilozan spondilit, sistemik sklerozis, psöriazis vb.) ve sağlıklı bireylerde anti-CCP'yi ölçtükleri araştırmalarında anti-CCP antikörlerinin RA için çok özgül (%96) olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yine 88 klinik olarak şüpheli RA hastasının %54'ünde RF, %55'inde CRP ve %28'inde anti-CCP yüksek bulunmuştur. Anti-CCP'si yüksek hastaların %100'ünde RF ve %84'ünde CRP değerlerinin de yüksek olduğu anlaşılmıştır. RA'nın ana parametresi kabul edilen RF pozitif olgularla kıyaslandığında anti-CCP'nin hassasiyetinin %52,1, özgüllüğünün ise %100 olduğu anlaşılmış ve has-

talığın tanısında anti-CCP ile birlikte RF kullanmanın daha avantajlı olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[10]</sup> Orbach ve ark.,<sup>[11]</sup> yaptıkları çalışmada anti-CCP'nin %51-68 arasında hassasiyet, %96-98 oranında özgüllüğe sahip olduğunu, bu oranın RF'den daha yüksek olduğunu, fakat anti-CCP'nin RF ile birlikte kullanıldığında RA'nın daha erken tanı konmasına yardımcı olarak hastalığın meydana getirdiği hasarı azalttığı sonucuna varmışlardır.

Bütün bu sonuçlara bakıldığında, RA'lı hastalarda anti-CCP özgüllük değerlerinin araştırmaya göre değişiyor olmasına rağmen genel olarak yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu araştırmadan elde edilen anti-CCP'nin hassasiyet değeri %96,5, özgüllük değeri ise %93,3'dür. Bu değer yukarıdaki literatür bilgilerinin birçoğu ile benzerlik göstermektedir. Diğer taraftan yine literatür verilerinin büyük çoğunluğuna uyumlu şekilde anti-CCP ve RF birlikte kullanıldığında, hassasiyet %96,5 çıkarken özgüllük ise %100 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca anti-CCP hassasiyet değerinin RF'nin hassasiyet değeri olan %65,5'e göre oldukça yüksek olduğu da göze çarpmaktadır.

RA'lı hastalarda otoimmün hastalık sıklığının normal nüfusa göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu da sistemik veya organa özgü olduğuna bakmaksızın, otoimmün hastalıklarda immün yanıtın tümünden etkilendiğini akla getirmektedir. Bu nedenle RA'lı hastalarda başta otoimmün hastalığı olmak üzere diğer organa özgü OİH'ların gelişimi açısından da dikkatli olunması gerektiği söylenmektedir.<sup>[5,6]</sup> Herhangi bir hastalığı veya testlerini etkileyecek bir sorunu olmayan RA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu insanların serum sT3, sT4 ve TSH gibi değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamışken, anti-TG gibi tiroid ile ilişkili otoantikör seviyeleri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir.<sup>[12]</sup> Yine RA'lı hastalar üzerinde yürütülen bir başka araştırmada ise hastaların %69'unda da RF, %31'inde anti-TG ve %14'ünde ise "*antimicrosomal antibody*"=AMA pozitif bulunmuştur. Araştırmacılar RA'lı hastalarda herhangi bir klinik bulgu olmasa da RA'lı hastaların otoimmün tiroid hastalıkları yönünden de dikkatle izlenmesini önermişler-

dir.<sup>[13]</sup> Bu araştırmalardan farklı olarak ise tiroid antikorlarının RA'lı hasta grubunda sadece hastaların %9'unda yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>[14]</sup>

Sonuç olarak, bu araştırmadan elde edilen veriler anti-CCP'nin RA için iyi bir serolojik belirteç olduğunu göstermekte ve anti-CCP'nin RA'da birinci basamak diyagnostik bir test olarak kullanılmaya uygun olduğu yargısını güçlendirmektedir. Yüksek hassasiyeti nedeniyle anti-CCP RA'yı diğer erozif ve RF pozitif olabilen artrit formlarından ayırt etmede kullanılabilir ve anti-CCP seronegatif RA'lı hastalarda da RA tanısını koymada faydalı olabilir. Her ne kadar anti-CCP ile anti-TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı belirlenememişse de RA'lı hastaların %24'ünde anti-TG değerlerinin yüksek olması ve hasta grubundaki ortalama değerlerin sağlıklı bireylere göre istatistiki önemde yüksek olması dikkati çeken bir diğer bulgu olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle RA'lı hastalarda anti-TG düzeylerinin belirlenmesinin ileride oluşabilecek OTH'ların erken teşhisine katkısı olacağına göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir.

### Teşekkür

Araştırmamızda RA'lı hastaların belirlenmesi ve hastalık tanısının konmasını sağlayan Kars Devlet Hastanesi Fizik Tedavi Rehabilitasyon Kliniğinden Uzm. Dr. Jülide ÖNCÜ'ye, tüm biyokimyasal analizlerin yapılmasında her türlü yardımını esirgemeyen Kars Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümünden Uzm. Dr. Abdullah BAŞLI'ya ve araştırmaya gönüllü olarak katılan tüm hastane personeline şükranlarımızı sunmayı bir borç biliriz.

### KAYNAKLAR

1. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal.* 2000;14(6):305-13.
2. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101(1):273-81.
3. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen

- FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4(2):87-93.
4. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
5. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editors. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Vol 2, Ankara: Güneş Kitabevi; 2000. p. 1549-76.
6. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid artrit. In: Tüzün F, Eryavuz M, Akarırnak Ü, editors. Hareket sistemi hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. p. 85-98.
7. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985;78(6 Pt 1):1001-9.
8. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p. 55-7.
9. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1477-85.
10. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(7):809-14.
11. Orbach H, Shoenfeld Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a diagnostic test for rheumatoid arthritis. [Article in Hebrew] *Harefuah* 2003;142(3):182-5, 239. [Abstract]
12. Şentürk T, Yavaşoğlu İ, Coşkun A, Bolaman Z. Romatoid artritli hastalarda tiroid otoantikör prevalansı. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6(2):15-8.
13. Staykova ND, Geneva-Popova MG, Troev DD, Kuzmanova SI, Alimanska SA, Murdzheva MA. Immune profile and thyroid function in patients with rheumatoid arthritis. *Folia Med (Plovdiv)* 2000;42(4):30-3.
14. Pongratz R, Buchinger W, Semlitsch G, Meister E, Nadler K, Rainer F. Increased occurrence of autoimmune thyroiditis in patients with chronic rheumatoid arthritis. [Article in German] *Acta Med Austriaca* 2000;27(2):58-60.