

BÖLÜM 23

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA LABORATUVAR TESTLERİ

Mehmet Nur KAYA¹

GİRİŞ

Bu bölümde amaçlanan, romatologlar tarafından görülen majör bozukluklarla ilgili yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleridir. Laboratuvar test sonuçları genellikle sınıflandırma ve tanı kriterlerinin bir parçası olduğundan tanı ve tedavi kararlarında bu testleri kullanmadan önce bazı temel kavramsal konuları anlamak önemlidir. Sağlıklı popülasyonda belirli bir durum veya pozitif bir laboratuvar testi sonucu ne kadar sık görülürse durumun teşhis edilme olasılığı o kadar yüksek olur. Herhangi bir romatolojik tarama testinin sonuçlarının sağlıklı bir popülasyonda belirli bir kan testinde pozitif olma prevalansı bilinmelidir.

Yanlış-negatif ve yanlış-pozitif kavramları sırasıyla duyarlılık ve özgüllüğün tersidir, ancak klinik karar vermede önemini korumaktadır. Antinükleer antikor (ANA) testlerinde yanlış pozitif sonuçlar, romatoloji konsültasyonlarının sık görülen nedenlerinden biridir. Bu nedenle genel popülasyondaki spesifik olmayan kas-iskelet sistemi semptomlarının sıklığı göz önüne alındığında, ANA için pozitif test yapsalar bile bu tür hastaların yalnızca küçük bir kısmında sistemik lupus eritematozus (SLE) vardır. Yanlış negatif sonuçlarla ilgili sorunlar daha olağandışıdır, ancak ciddi sonuçları olabilir. Örneğin vaskülit ve yaşamı tehdit eden diğer romatizmal hastalıkları olan hastalarda, yalnızca negatif laboratuvar sonuçlarına dayanarak tanı yanlış bir şekilde ekarte edildiğinden geri dönüşü olmayan son organ hasarı gelişebilir.

I. TAM KAN SAYIMI

Kan hücresi sayımlarının ve biyokimyasal belirteçlerin ölçümlerinin en yaygın kullanımı romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan farklı immünosupresif ilaçların olumsuz etkilerini takip etmek amacıyla. Bu bağlamda, farklı romatoloji dernekleri tarafından çeşitli geleneksel ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ile tedavinin izlenmesi için ayrıntılı kılavuz-

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mehmetnurkaya@yahoo.com,

lar geliştirilmiştir. Akut faz yanıtının belirteçleri, esas olarak hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve enfeksiyöz komplikasyonların ayırt edilmesi için faydalıdır. Nötrofillerin artan konsantrasyonları tipik olarak bakteriyel enfeksiyonlarda görülmekle birlikte, aynı zamanda romatoid artrit (RA) ve vaskülitler gibi romatizmal hastalıkların aktif fazlarında görülür. İmmünosupresif tedavi gören hastalarda nötropeni varlığı her zaman ilaca bağlı kemik iliği baskılanması şüphesini artırmalıdır. Buna karşılık, splenomegali ile birlikte nötropeni, felty sendromunun karakteristik bir özelliğidir. Birkaç viral enfeksiyonda genellikle lenfositöz görülürken, lenfopeni yaygın olarak SLE aktif fazlarında ve immünosupresif ilaç tedavisi ile görülür. Alerjisi ve parazit enfeksiyonu olan hastalarda yaygın olarak görülen eozonofili, aynı zamanda eozinofilik granüloematöz polianjit ve eozinofilik fasiitin tipik bir özelliğidir. Ayrıca glukokortikoid kullanan hastalarda eozinopeni görülebilmektedir.

Trombositoz, RA gibi otoimmün hastalıkların aktif fazlarına eşlik edebilir, ancak trombositopeni SLE'de antitrombosit antikorlarının varlığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca, azalmış trombosit sayısı, ilaca bağlı toksisite şüphesini artırır. Bu durumları ayırt etmek için periferik kan yayması ve kemik iliği aspirasyonu kullanılabilir. Kemik iliği aspiratlarının incelenmesi megakaryositlerin sayısını ve görünümünü ortaya çıkarır ve kemik iliği yetmezliğine neden olan birçok hastalık için kesin tanı koydurur. Ancak megakaryositlerin normal sayısı ve görünümü her zaman normal trombosit üretimini göstermez. Örneğin, immün trombositopenik purpuralı hastalarda, normal görünen megakaryositlerin varlığına rağmen trombosit üretimi sıklıkla azalır veya uygun şekilde artmaz. Dalakta sekestrasyona bağlı olarak trombositopeni saptanabilir. Bazı hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu da olabilir (Glanzman trombositopenisi). Seçici olmayan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) gibi bazı ilaçlar trombosit fonksiyonunu etkileyebilir ve gastrointestinal kanama dahil olmak üzere kanama komplikasyonlarına yol açabilir.

Romatizmal hastalıklarda anemi, en yaygın olarak, devam eden inflamasyonun neden olduğu kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin üretimindeki azalmayı yansıtır ve artan hepsidin üretimi, bozulmuş demir metabolizmasına yol açar. Kronik hastalık anemisi genellikle normositer ve normokromiktir. Genellikle B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği, karaciğer hastalığı ve hipotiroidizmden kaynaklanan makrositik anemi, metotreksat tedavisi dışında romatolojik durumlarda sık görülmez. Hemolitik anemi, antieritrosit antikorların saptanmasıyla birlikte aktif SLE'de ve diğer immün kompleks aracılı koşullarda ortaya çıkar. Kronik veya akut gastrointestinal kanamanın neden olduğu anemi, glukokortikosteroidlerin artan bir riske katkıda bulunmasıyla birlikte, NSAID'lerin sık görülen bir yan etkisidir.

II. KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Antiromatizmal ilaçlarla tedaviye başlamadan önce ilaçların karaciğer toksik etkilerinden zarar görmemek için karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Mevcut ilaç kullanımından sonra da ilaçların zararlı etkileri tespit etmek için tetkik istenmelidir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ölçümü, tüm immünosupresif ilaçlarla tedavinin izlenmesine yönelik kılavuzlara veya önerilere dahil edilmiştir. Aminotransferaz seviyeleri normalin üst sınırının üç katının üzerine çıkarsa genellikle bir DMARD durdurulmalıdır. Kolestaz bulguları olmaksızın ALT ve AST değerlerinin normalin iki katından fazla olması ve total bilirubinin eşzamanlı artışı potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ilaca bağlı karaciğer hasarını gösterir. Albümin seviyeleri, kronik karaciğer hastalığı veya ilaçlardan kaynaklanan karaciğer hasarından şüphelenildiğinde de ölçülebilir. RA'da metotreksat tedavisi ile görülen karaciğer fonksiyon testlerinde anormal sonuçların daha önce önerildiği kadar sık olmayabileceğini gösteren kanıtlar vardır.

Alkalin fosfataz çoğunlukla karaciğerde olmak üzere kemikte, bağırsaklarda, böbreklerde ve hamile kadınlarda plasenta tarafından üretilir. Hızlı kemik büyümesine, bazı kemik hastalıklarına, hiperparatiroidizme veya karaciğer hücre hasarına neden olan durumlar alkalin fosfataz seviyelerinde artışa neden olabilir. Normalin üst sınırının 3.0 katından daha fazla değerler genellikle safra tutulumu ile ilişkilidir. Alkalin fosfataz yükselmesinin kaynağı sıklıkla karaciğer hastalığında yükselen ancak kemik hastalığında normal olan gamaglutamil transferaz (GGT) ölçülerek belirlenebilir.

III. BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

NSAID'ler dahil olmak üzere antiromatizmal ilaçlarla tedaviye başlamadan önce ilaçların böbrek toksik etkilerinden zarar görmemek için böbrek fonksiyon testleri istenmelidir. Bu amaçla serum kreatinin seviyeleri veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yeterli bilgi sağlar. Dikkat çekici bir şekilde, bozulmuş böbrek fonksiyonu, toksik etkilere neden olan yüksek metotreksat birikimi riski ile ilişkilidir. Bağ dokusu hastalıkları ve sistemik vaskülitler sıklıkla böbrek tutulumu ile ilişkilidir. Ayrıca glomerüler ve interstisyel nefrite neden olabilir. Şüpheli nefritik veya nefrotik sendrom vakalarında, idrar testleri ve böbrek biyopsisi standart prosedürlerdir. İdrar tahlili böbrek tutulumunun izlenmesi için de yararlıdır. Hematüri ve lökositürinin yanı sıra proteinlerin saptanmasını ve miktarını içermelidir.

Ürik asit ölçümü genellikle artritli hastaların muayenesine dahil edilir ve gut hastalarının %90'ında seviyeler yükselir. Ancak sağlıklı insanlarda da yüksek seviyeler olabilir ve gutun kesin tanısı eklem sıvısında ürik asit kristallerinin göste-

rilmesine bağlıdır. Ürik asit düşürme tedavisinin amacı, tekrarlayan gut atakları riskini azaltmak için serum ürik asit seviyesini 6 mg/dL'nin altına düşürmektir; tofus gut hastalarında amaç riski 5 mg/dL'nin altına indirmektir.

Romatolojide hiperkalsemi sıklıkla sarkoidoz, paraneoplastik durumlar, immobilizasyon ve D vitamini intoksikasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Son 25 yılda 50'den fazla D vitamini metaboliti tanımlanmıştır. Şu anda, genel popülasyonda D vitamini eksikliği prevalansının, çeşitli hastalık risklerinin artmasıyla bağlantılı olduğu konusunda farkındalık artıyor. En çok ilgiyi iki metabolit (25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D) almıştır. 25-hidroksivitamin D'nin serum seviyeleri, D vitamini durumunun en iyi tek değerlendirmesini sağlar ve bu nedenle bu metabolitin ölçümü, tipik olarak yapılan tek D vitamini testi olmalıdır.

IV. AKUT FAZ REAKTANLARI

Akut faz yanıtı çeşitli enfeksiyonlar, travma, maligniteler, inflamatuvar romatizmal bozukluklar ve ilaçlara karşı belirli bağışıklık reaksiyonları dahil olmak üzere çok çeşitli inflamatuvar koşullarda ortaya çıkar. İnflamasyonu izlemek için en yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleri eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerleridir. ESR seviyeleri genellikle kadınlarda fizyolojik olarak daha yüksektir, bununla birlikte yaşla ve hamilelik sırasında artar. Özellikle CRP düzeylerinin obez hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Akut faz proteinleri esas olarak sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra hepatositler tarafından üretilir. Enflamasyon sırasında düzeyleri artan en önemli pozitif akut faz proteinleri başta CRP, fibrinojen, S100 proteinleri, ferritin, serum amiloid A olmak üzere çeşitli laboratuvar parametreleridir. Polisitemi veya kronik lenfositik lösemili hastalarda daha düşük bir ESR tipiktir.

ESR ve CRP'nin seri ölçümleri, RA gibi rahatsızlıkları olan hastalarda inflamasyon düzeyini izlemek için değerlidir. RA'lı veya polimiyaljiya romatikali (PMR) bazı hastalar klinik hastalık aktivitesi belirtileri gösterir ancak normal CRP ve ESR değerlerine sahip olabilir. RA'lı hastaların %40 kadarında ilk başvuruda normal bir ESR ve/veya CRP seviyesi görülebilmektedir. ESR'nin akut faz protein konsantrasyonlarının dolaylı bir ölçüsü olduğuna dikkat etmek önemlidir. CRP konsantrasyonları çok hızlı bir şekilde artıp azalabilmesine rağmen, inflamasyonun kontrolü ile ESR değerleri yavaş değişir. Hemen hemen tüm PMR hastalarında tanı anında yüksek ESR veya CRP (veya her ikisi) vardır. İmmünosupresif tedavi gören hastalarda enfeksiyon varlığında CRP seviyeleri yeterli yükselme göstermeyebilir. Klinisyenler interlökin-6 reseptör antagonisti tocilizumab gibi biyolojikleri içeren tedavilerde daha belirgin görünen bu sorunun farkında olmalıdır, bu anlamda klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri daha ön plana çıkmaktadır.

V. Serolojik Testler

A. Otoantikolar

Otoantikör testi sıklıkla romatizmal hastalıkların tanısında ve bazı hastalık aktivitesinin izlenmesinde kullanılır. Otoantikörler üzerine yapılan araştırmalar, çeşitli romatizmal hastalıkların patogenezi hakkında önemli bilgiler sağlamıştır, ancak klinik uygulamada otoantikörler için serolojik testler, kesin bir klinik kılavuzdan ziyade sıklıkla tanı ve tedaviye yardımcı olmaya devam etmektedir.

1. Romatoid faktör: Romatoid faktör (RF), IgG moleküllerinin Fcy zincirlerine karşı otoantikörlerin tanımıdır. Klinik uygulamada, laboratuvarlar yalnızca IgM RF'yi test etme eğilimindedir, ancak RF tüm ana immünooglobulin sınıflarına (IgG, IgA, IgM) ve bazı durumlarda IgD ve IgE'ye ait olabilir.

Şu anda ELISA ve nefrolometrik deneyler RF'yi ölçmek için en yaygın yöntemler haline gelmiştir. IgM RF birçok kronik inflamatuvar durumda (bakteriyel endokardit, hepatit B ve C, tüberküloz ve kronik bronşit gibi uzun süreli enfeksiyonlar) üretilir. Bu nedenle RF, RA gibi belirli bir romatizmal hastalığa özgü değildir. Normal popülasyondaki yaşlı yetişkinlerin %5 ila %6'sında da ortaya çıkabilir. Tanı için RF testinin ana endikasyonları RA veya sjögren sendromu şüphesidir, ancak RF bağ dokusu hastalığı, SLE, kriyoglobulinemi ve juvenil idiyopatik artritte de görülebilir. Bu nedenle, RF'nin RA'yı diğer bazı romatolojik koşullardan ayırt etmedeki özgüllüğünün zayıf olduğu açıktır. Ancak, daha yüksek RF titreleri ile özgüllük artar ve RF testi daha kullanışlı bir laboratuvar aracı haline gelir. Daha yüksek titreler ayrıca daha agresif ve eroziv hastalık ile ilişkilidir. RF klinik RA'nın başlangıcından birkaç yıl öncesine kadar ortaya çıkabilir. Etkili tedavi ile özellikle rituksimab ile B hücrelerine yönelik tedavi için tipik olan RF titreleri düşebilir.

2. Anti-sitrülin peptid antikörleri: 1964 yılında, insan bukkal mukoza hücrelerinin keratohyalin granüllerine karşı antikörler, RA için spesifik bir belirteç olarak tanımlanmıştır. 1990'ların sonlarında, Kanada'da anti-sitrülin vimentin (anti-Sa) antikörleri ve Hollanda ve Fransa'da anti-sitrülin peptid antikörleri (ACPA'lar) tanımlandı. Bu aktif enzimlerin hücrelere veya sinovyal yapılara sızması, birçok sinovyal inflamasyon tipinde proteinlerin sitrülinasyonuna neden olur. Bununla birlikte yalnızca RA hastaları önemli miktarlarda ACPA üretirken bu tür modifiye edilmiş proteinlere yanıt verir. ACPA'ların tanısal performansı RF'den üstündür çünkü ELISA'da sitrülin proteinleri veya peptitler kullanılarak RA için yüksek özgüllük ve orta hassasiyetle saptanabilirler. RA'da sitrüline edilmiş vimentin veya mutasyona uğramış sitrüline edilmiş vimentin (MCV) gibi diğer tanımlanmış sitrülin otoantijenleri de ACPA'nın saptanması için kullanılabilir. ACPA'ların klinik hastalığın başlangıcından on yıl öncesine kadar varlığını gös-

teren çok az çalışma vardır. Erken farklılaşmamış artritli hastalarda bulunduğu-nda, ACPA'lar daha sonra klasik eroziv RA gelişimini öngörmektedir. Bunlar özellikle RF pozitif hastalarda yaygındır, ancak RF negatif RA hastalarının yaklaşık %25'inde de bulunabilirler.

3. Anti nükleer antikor: ANA testi, bağ dokusu hastalıkları için bir tarama aracı olarak hizmet eder. Ancak ANA'lar pek çok sağlıklı insanda olduğu gibi birçok romatolojik rahatsızlığı olan bireylerde de görülmektedir. Genellikle, HEp-2 hücrelerinin tek katmanlarını kullanan dolaylı immünofloresan (IIF) teknikleriyle saptanırlar. Ardından, pozitif bir ANA sonucunun farklılaşması, ELISA gibi katı fazlı immünolojik testler kullanılarak gerçekleştirilmelidir. ANA'lar titreler ve boyama desenleri cinsinden rapor edilir. ANA'ların varlığı SLE, sjögren sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı, sistemik skleroz ve farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı gibi bağ dokusu bozukluklarının yanı sıra otoimmün hepatitin serolojik bir özelliğidir. Bununla birlikte, sağlıklı insanlarda (yaşlılar, sülfasalazin ve izoni-azid gibi ilaçlar) tek başına antikor pozitifliği olması hastalığı göstermez, klinik ile ilişkili olmayan pozitif ANA reaktivitesi görülebilmektedir. Yüksek titrede antikor varlığı bir otoimmün hastalıkla ilişkili olma olasılığını artırır. Bu gibi durumlarda anti-çift sarmallı DNA (dsDNA), anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) ve anti-ribonükleoprotein (RNP) gibi spesifik antijenik hedef için daha fazla tetkik gerekmektedir. Klinik semptomlarla tanı konulamayan antikor pozitif hastalarda yakın takip önerilmektedir ANA'lar ayrıca Hep-2 hücreleri üzerinde daha ileri serolojik farklılaşmaya rehberlik etmesi gereken çok çeşitli boyama modelleri üretir.

Anti-DNA antikorları, tek veya çift sarmallı DNA ve protein komplekslerini hedefleyerek, ANA IIF'de metafazda pozitif reaksiyona giren kromozomlarla homojen bir model oluşturur. Anti-dsDNA antikorları, SLE için spesifik bir belirteç olmasına rağmen, anti-tek sarmallı DNA (ssDNA) antikorları, spesifik olmayan bir bulguyu temsil eder. ANA veya ELISA taramasında anti-dsDNA antikorları için pozitif bir sonuç, daha yüksek özgüllük sağlayan Crithidia luciliae IIF veya Farr testi ile doğrulanmalıdır. Anti-dsDNA antikor testi çok spesifiktir (%95) ancak SLE için o kadar hassas değildir (%70), bu da test sonucunu SLE için sınıflandırma kriterlerinin bir parçası yapar. Anti-dsDNA antikorları ayrıca lupus nefritte patojenik bir role sahip olmakla birlikte ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anti-Sm, anti-U1 ribonükleoprotein (RNP) antikorları spliceosome'a karşı yönlendirilir ve ANA IIF'de nükleoller korunarak kaba benekli bir model oluşturur. Bu antikorlar, ELISA gibi katı fazlı immünolojik testler kullanılarak doğrulanabilir. Anti-Sm antikorları sadece SLE hastalarında %10 ila %40 hassasiyetle bulunur ve ACR sınıflandırma kriterlerinin bir parçasıdır. Negatif bir sonuç, SLE'yi ekarte etmeye yardımcı olmaz, ancak bu antikorların varlığı, olası SLE'nin çok

güçlü bir kanıttır. Özellikle yüksek titrelerde anti-U1 RNP antikorlarının varlığı, mikst bağ dokusu hastalığı için çok tipiktir ve tanı için bir ön koşuldur. Ayrıca, genellikle daha düşük titrelerde anti-U1 RNP antikorları, SLE hastalarının %40 ila %60'ında bulunur.

Anti-Ro (SS-A) ve anti-La (SS-B) antikorlarının hedefleri nükleer ve sitoplazmik RNP'lerdir. Bu antikorlar, ANA IIF'de nükleollerin de boyanmasıyla birlikte ince benekli bir görünüm oluştururlar. Anti-Ro ve anti-La antikorları, sjögren sendromu için sınıflandırma kriterlerinin bir parçasıdır, ancak SLE hastalarında da sıklıkla saptanabilir. Subakut kutanöz lupus ve fotosensitivite ile ilişkilendirilmişlerdir. Anti-Ro ve anti-La antikorları, plasenta bariyerini geçtikleri için neonatal lupus ve konjenital kalp bloğu ile de ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle gebelik sırasında fetüs ultrasonografi ile konjenital kalp bloğu açısından taranmalı ve anti-Ro antikor pozitif annelerin yenidoğanları yaşamın ilk haftalarında güneş ışığına maruziyetten kaçınmalıdır.

Antisentromer ve anti-Scl-70 otoantikorları, sistemik skleroz için spesifik bir belirteçdir ve her biri hastaların %40'a kadarında saptanabilir. Anti-Scl-70'in hedefi topoizomeras I'dir ve metafazda pozitif reaksiyona giren kromozomların yanı sıra nükleolar ve nükleoplazmatik boyama gösterir. İlginç bir şekilde, bu iki antikor tipi aynı hastada nadiren ortaya çıkar ve farklı klinik tablolarla ilişkilidir. Antisentromer antikorları, lokalize skleroderma ve pulmoner hipertansiyon bağlamında daha sık gözlenir. Anti-Scl-70 testi pozitif çıkan hastalarda tipik olarak yaygın skleroderma ve pulmoner parankim tutulumu vardır.

Antifosfolipid antikorları, fosfolipid molekülleriyle kompleks oluşturan belirli serum proteinlerine bağlanır. Antifosfolipid antikorlarını saptamak için en yaygın olarak kullanılan testler, antikardiyolipin testi (ELISA) ve lupus antikoagülan fonksiyonel testidir. Antikardiyolipin antikorları, sığır proteinlerinin fosfolipide bağlanmasını sağlamak için seyreltilmiş sığır serumu ile doldurulan kardiyolipin kaplı mikrotitre plakaları kullanılarak ELISA ile saptanır. Kardiyolipine bağlanan en önemli fosfolipid bağlayıcı protein, testte bir kofaktör görevi gören β 2-glikoprotein I'dir. β 2-glikoprotein I ve kardiyolipin- β 2-glikoprotein I kompleksine yönelik otoantikorlar, prokoagülan bir durumun teşhisi için önemli olan pozitif sonuçlara yol açar, ancak kardiyolipinin kendisine yönelik antikorlar böyle bir ilişki göstermez. Antikorlar üç ana immünooglobulin sınıfının tümüne ait olabilir, ancak IgG antikardiyolipin antikorları, prokoagülan aktivite ve dolayısıyla lupus antikoagülan aktivitesinin varlığı ile en yakından ilişkili olanlardır. Anti- β 2-glikoprotein I antikorlarının varlığı, pozitif bir lupus antikoagülan test sonucu ve antifosfolipid sendromunun belirtileri ile daha iyi ilişkilidir.

Lupus antikoagülanı, prokoagülan otoantikolar için uygun olmayan bir isimdir, çünkü bunlar sadece SLE'de değil, aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklarda ve sözde primer antifosfolipid sendromunda da görülür. Bu hastalar, başka bir kronik inflamatuvar romatizmal bozukluğun klinik özelliklerinin yokluğunda venöz veya arteriyel trombotik olaylar, tekrarlayan fetal kayıplar ve trombositopeni olur. İsim de yanıltıcıdır çünkü lupus antikoagülanları antikoagülan değil prokoagülandır. Bunlar in vitro pıhtılaşma deneylerinde uzun süreli sonuçlara yol açan protrombinaz kompleksinin birleşmesini bloke eder. Bu anormallik hasta plazması 1:1 normal plazma ile karıştırılarak düzeltilemez, ancak bu karıştırma pıhtılaşma faktörü eksikliği olan hastalarda pıhtılaşma özelliklerini düzeltir.

4. Antinötrofil sitoplazmik antikor: Antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA'lar), nötrofil spesifik otoantikoların bir alt grubunu temsil eder. Genellikle azurofil granül proteinleri miyeloperoksidaz (MPO) ve proteinaz 3'e (PR3) yöneliktirler. ANCA'lar granülo-matoz polianjitis, mikroskobik polianjit ve eozinofilik granülo-matoz polianjitis gibi nekrotizan vaskülitleri olan hastaların karakteristiğidir. IIF tahlillerinde PR3'e yönelik ANCA tipik olarak etanol ile sabitlenmiş lökositleri kullanan nötrofillerin ve monositlerin sitoplazmasında kaba granüler bir floresan modeline yol açar ve bu nedenle sitoplazmik ANCA (c-ANCA) olarak adlandırılır. Buna karşılık, MPO-ANCA, nötrofiller ve monositler (p-ANCA) üzerinde bir perinükleer boyama modeli üretir. ANCA ile ilişkili vaskülitlerin teşhisinde yararı olmakla birlikte remisyon veya nüksü öngörmede faydası tartışmalıdır bu sebeple ölçümleri şu anda önerilmemektedir.

B. Komplemanlar

Kompleman aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılan en sık klinik parametreler C3 ve C4'ün protein seviyeleridir, ancak bu değerler inflamasyon sırasında artan üretimi ve bazen de immün kompleksler tarafından tüketimi sebebiyle değerleri azabilmektedir. Azalmış kompleman seviyeleri, lupus nefritinde de değerleri düşmesinden dolayı tanı koyma sürecinde katkısı artar. Hipokomplementemi aynı zamanda preeklampsi ve eklampsinin bir özelliğidir ve antifosfolipid sendromu olan ve olmayan SLE'li gebe hastaların bakımında hatırlanması gereken önemli bir noktadır.

SONUÇ

Son olarak herhangi bir testte her zaman ölçüm hatası riski vardır ve bu romatizmal hastalıklarda tüm laboratuvar testleri için geçerlidir. Klinik belirti ve semptomlar laboratuvar test sonuçlarıyla uyuşmadığında, testler muhtemelen hatalı kabul edilmeli ve tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgments: practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. *Am J Med*; 1998;104: 374-380.
2. Pincus T. A pragmatic approach to cost-effective use of laboratory tests and imaging procedures in patients with musculoskeletal symptoms. *Prim Care*; 1993;20795-814.
3. Pincus T. Laboratory tests in rheumatic disease. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby International; 1997: 10.1-10.8.
4. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring by rheumatologists for methotrexate-, etanercept-, infliximab-, and anakinra-associated adverse events. *Arthritis Rheum*; 2003;48: 2769-2772.
5. Mahabir VK, Ross C, Popovic S, et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2013;90:v121-126.
6. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring for methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis patients: is it time to update the guidelines? *J Rheumatol*; 2002;29: 1586-1589.
7. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, et al. Long-term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely due to laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*; 2005;64: 207-211.
8. Yazici Y, Erkan D, Harrison MJ, et al. Methotrexate use in rheumatoid arthritis is associated with few clinically significant liver function test abnormalities. *Clin Exp Rheumatol*; 2005;23: 517-520.
9. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*; 2008;87: S1087-S1091.
10. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*; 1999;340: 448-454.
11. Rood MJ, van Laar JM, de Schepper AM, et al. The Milwaukee shoulder/knee syndrome. *J Clin Rheumatol*; 2008;14: 249-250.
12. van de Stadt RJ, van de Voorde-Vissers E, Feltkamp-Vroom TM. Metabolic and secretory properties of peripheral and synovial granulocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 1980;23: 17-23.
13. Davis MJ, Denton J, Freemont AJ, et al. Comparison of serial synovial fluid cytology in rheumatoid arthritis: delineation of subgroups with prognostic implications. *Ann Rheum Dis*; 1988;47: 559-562.
14. Andersson AK, Li C, Brennan FM. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*; 2008;10(2): 204.
15. Jones ST, Denton J, Holt PJ, et al. Possible clearance of effete polymorphonuclear leucocytes from synovial fluid by cytophagocytic mononuclear cells: implications for pathogenesis and chronicity in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*; 1993; 52:121-126.
16. Freemont AJ, Denton J. The disease distribution of synovial fluid mast cells and cytophagocytic mononuclear cells in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*; 1985;44: 312-315.
17. Bresnihan B. Are synovial biopsies of diagnostic value? *Arthritis Res Ther*; 2003;5: 271-278.
18. Johnson JS, Freemont AJ. A 10 year retrospective comparison of the diagnostic usefulness of synovial fluid and synovial biopsy examination. *J Clin Pathol*; 2001;54: 605-607.