

اثر آنتی بادی ضد پروتئین سیترولینه حلقوی و فاکتور روماتوئید بر شاخص فعالیت بالینی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

دکتر لبت جعفرزاده^۱، دکتر زهرا موبدی*^۲، دکتر اکبر سلیمانی^۳، دکتر مریم آل رسول^۴، دکتر عبدالرحیم کاظمی وردنجانی^۵
۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۲- استادیار، گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.
۳- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۴- متخصص بیماری‌های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.
۵- کارشناس پژوهشی، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

چکیده

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید یک بیماری مزمن التهابی و سیستمیک با علت ناشناخته است که با پلی آرتریت متسارن محیطی مشخص می‌شود. عوامل متعدد ژنتیکی، محیطی و ایمنونولوژیک در پاتوژنز بیماری نقش دارند. این مطالعه به منظور تعیین اثر آنتی‌بادی ضد پروتئین سیترولینه حلقوی (Anti - CCP) و فاکتور روماتوئید بر شاخص فعالیت بالینی بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه همگروهی آینده نگر ۶۴ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید براساس معیارهای ACR سال ۱۹۸۷ به روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند. همه بیماران برای تعیین شاخص فعالیت بالینی بیماری اولیه مورد معاینات بالینی قرار گرفتند و برای انجام آزمایشات سرولوژیک (فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی ضد CCP) به آزمایشگاه ارجاع شدند. معاینه دوم بیماران شش ماه بعد و با تکمیل چک لیست مربوط به هر بیمار انجام شد.

یافته‌ها: ۸۱/۳ درصد از بیماران دارای تیرهای بالای از آنتی‌بادی ضد CCP بودند و ۷۴ درصد بیماران مورد مطالعه فاکتور روماتوئید مثبت داشتند. کاهش واضح شدت فعالیت بالینی ثانویه بیماری نسبت به فعالیت بالینی اولیه در گروه دارای تیر بالای آنتی‌بادی مشاهده شد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه حاکی از نقش مهم فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی ضد پروتئین سیترولینه حلقوی در تشخیص به موقع بیماری آرتریت روماتوئید است.

کلید واژه‌ها: آرتریت روماتوئید، آنتی‌بادی ضد پروتئین سیترولینه حلقوی، فاکتور روماتوئید، شاخص فعالیت بالینی بیماری

* نویسنده مسؤول: دکتر زهرا موبدی، پست الکترونیکی z_mobedi@yahoo.com

نشانی: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه روماتولوژی، تلفن ۰۳۸-۳۳۳۳۵۶۵۴، نمابر ۳۳۳۳۰۷۰۹

وصول مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۱۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۱۱/۱۱، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۲۷

مقدمه

بدن از تنظیم خارج شده و فرآیند تحمل خودی مختل گردد. این یافته که اتوآنتی‌بادی‌ها مانند فاکتور روماتوئید (Rheumatoid Factor: RF) و آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین سیترولینه حلقوی (Anti Cyclic Citrullinated Peptide: Anti - CCP) ممکن است مدت‌ها قبل از مرحله بالینی در سرم بیماران یافت شوند؛ نظریه فوق را تایید می‌کند (۳ و ۲). وجود RF یا آنتی‌بادی‌های ضد CCP از نظر پیش‌آگهی نیز ارزش دارد و آنتی‌بادی‌های ضد CCP بیشترین ارزش را در پیشگویی فرجام‌های بدتر بیماری دارند (۲).

از نظر آسیب‌شناسی آرتریت مزمن التهابی منجر به تخریب غضروف و ایجاد ضایعات استخوانی می‌شود. در برخی موارد

بیماری آرتریت روماتوئید یک بیماری مزمن التهابی و سیستمیک با علت ناشناخته است که در صورت عدم تشخیص به موقع و درمان مناسب منجر به عوارض و ناتوانی در بیماران می‌شود. این بیماری شایع‌ترین شکل آرتریت مزمن التهابی است که اغلب موجب آسیب مفصل و ناتوانی بدن می‌شود. تقریباً ۱-۰/۵ درصد افراد بزرگسال را در سراسر جهان مبتلا می‌کند (۱).

گرچه هنوز هیچ عاملی به‌عنوان آغازگر اصلی و اولیه بیماری مشخص نشده؛ اما شواهدی وجود دارد که نشان‌دهنده وجود التهاب سینوویال احتمالاً ناشی از برهم‌کنش پیچیده عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمنونولوژیک است که موجب می‌شوند دستگاه ایمنی

(15*) بود و نتیجه گیری شد خود (15*) HLADRB1 ممکن است باعث تحریک تولید میزان بالای از آنتی CCP شود (V). Diaz و همکاران در کلمبیا نتیجه گرفتند آنتی بادی های ضد CCP و HLA نوع (70) DRB1 با شروع بیماری RA در سنین پایین تر مرتبط است (A). Szodoray و همکاران دریافتند آنتی بادی ضد CCP اهمیت زیادی برای تشخیص بیماری RA دارد. همچنین عامل مهمی در پیشرفت بیماری RA و تغییرات رادیولوژیک بیماری است و تولید آن ارتباط زیادی با عوامل زمینه ای ژنتیکی همچون HLADRB1 دارد (9). در مطالعه Farouk و همکاران در مصر اثر آنتی بادی های ضد CCP بر پیش آگهی ۲۹ بیمار مبتلا به RA بررسی شد. بیماران مبتلا به RA که تیتراژ آنتی بادی ضد CCP آنها بیشتر از ۶۰ بود؛ فراوانی قابل ملاحظه ای داشتند. تعیین نوع HLA و سنجش آنتی بادی ضد CCP سرم در مراحل اولیه بیماری توانست عاقبت و پیش آگهی بیماری را پیش بینی کند که می تواند سبب کنترل بهتر بیماری گردد (۱۰).

بیش از دوسوم بیماران مبتلا به RA دارای فاکتور روماتوئید مثبت (RF مثبت) هستند و این گروه اغلب بیمارانی هستند که سیر مخرب و پیش رونده تری نسبت به موارد RF منفی دارند (۱۱). در سال های اخیر به نقش آنتی بادی های ضد CCP با میزان اختصاصیت بالا برای تشخیص به موقع بیماری RA و پیش بینی موارد پیش آگهی بد اشاره شده است. در استان چهارمحال و بختیاری، با وجود ازدواج های فامیلی و قومیت های مشخص، تا به حال مطالعه ای در رابطه با بیماری های روماتولوژیک از جمله RA و ارتباطات سرولوژیک آن و تیتراژ آنتی بادی های ضد CCP در این بیماری انجام نشده است و اطلاعاتی در مورد میزان شیوع بیماری و میزان موارد RF مثبت یا آنتی CCP مثبت در دسترس نیست. لذا با توجه به موارد فوق، مطالعه حاضر به منظور تعیین اثر آنتی بادی های ضد CCP بر شاخص فعالیت بالینی (Clinical Disease Activity Index: CDAI) بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه همگروهی آینده نگر ۶۴ بیمار (۷ مرد و ۵۷ زن) مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به روش نمونه گیری ساده و براساس معیارهای طبقه بندی American College of Rheumatology سال ۱۹۸۷ از اردیبهشت سال ۱۳۸۹ لغایت مرداد سال ۱۳۹۱ انتخاب شدند. ابتلا به آرتریت روماتوئید توسط روماتولوژیست تشخیص داده شد.

اطلاعات دموگرافیک شامل سن و جنس، طول مدت بیماری، داروهای دریافتی، نتایج معاینه اولیه و نیز عوامل سرولوژیک RF و

ضایعات پیش رونده و به صورت چندمفصلی بوده و با اختلال عملکرد مفاصل همراه می شود (۲). به نظر می رسد زودرس ترین واقعه، پاسخ التهابی غیراختصاصی است که محرک آغاز آن ناشناخته است و با تجمع ماکروفاژها و سایر سلول های تک هسته ای در لایه سینوویوم مشخص می گردد. فعالیت این سلول ها با افزایش ظهور سیتوکین های مشتق شده از ماکروفاژها از جمله IL1، IL6 و TNF نشان داده می شود (۳). این سیتوکین های پیش التهابی در پاتوفیزیولوژی تعدادی از بیماری ها از جمله آرتریت روماتوئید نقش دارند و از این میان احتمالاً نقش TNF مهم تر است (۳).

مبتلایان به RA (۷۰ درصد) در مقایسه با افراد سالم (۲۰ درصد)، بیشتر دارای ژن HLADR4 بودند و در افرادی که نزد آنان، RA همراه با تولید آنتی بادی های ضد پلی پپتیدهای سیترولین حلقوی پدید می آید این ارتباط بسیار قوی است (۴). در سال ۲۰۱۰ معیارهای طبقه بندی American College of Rheumatology (ACR) برای RA مربوط به سال ۱۹۸۷ مورد بازنگری قرار گرفت و هدف از این بازنگری بهبود روند تشخیص زودرس بیماری به منظور شناسایی بیمارانی بود که می توانستند از تجویز زودرس درمان تعدیل گر بیماری سود برند. معیارهای اخیراً بازنگری شده امتیاز صفر الی ۱۰ را مطرح می کند و امتیاز کمتر یا مساوی ۶ تشخیص RA را قطعی می کند. این معیارها عبارت از تعداد مفاصل درگیر، تست سرولوژی (تیتراژ RF و آنتی بادی ضد CCP)، واکنشگرهای مرحله حاد و مدت زمان وجود علائم است (۵).

یکی از تست های با ارزشی که در مطالعات متعدد سال های اخیر، اهمیت آن در تشخیص زودرس RA نشان داده شده است؛ آنتی بادی های ضد پپتیدهای حلقوی سیترولین است. وجود این آنتی بادی ها در سرم، تقریباً به همان اندازه RF برای تشخیص RA حساسیت دارد؛ اما ویژگی (اختصاصی بودن) آن برای تشخیص به میزان ۹۵ درصد می رسد. بنابراین وجود آنتی بادی های ضد CCP در مراحل اولیه یک آرتریت التهابی برای تمایز RA از سایر اشکال آرتریت مفید است. اندازه گیری همزمان RF و آنتی بادی های ضد CCP ارزش بیشتری دارد. زیرا در برخی از بیماران مبتلا به RA نتیجه RF مثبت است؛ اما نتیجه آنتی بادی ضد CCP منفی است و برعکس (۲). در مطالعه Van Beers و همکاران در هلند ارتباط این آنتی بادی های فیرونکتین ضد سیترولین با نوع HLA و آلل SE در بیماران مبتلا به RA مثبت گزارش شد (۶). در مطالعه Laki و همکاران در سوئد ارتباط میزان خیلی بالای آنتی بادی ضد CCP و HLADRB1*15 (غیر SE) در بیماران مبتلا به RA بررسی شد. نتایج نشان داد تفاوت قابل ملاحظه ای در فعالیت زمینه ای بیماری بین بیماران با تیتراژ خیلی بالای آنتی CCP و تیتراژ متوسط آن وجود ندارد؛ ولی در بیماران با تیتراژ بالا فراوان ترین نوع HLADRB1

معمول قرار گرفتند و پس از ۶ ماه مجدداً معاینه شدند و پرسشنامه جدید برای ایشان تکمیل گردید و CDAI آنان تعیین گردید. در انتهای مطالعه تغییر CDAI به عنوان شاخص پاسخ به درمان در هر گروه تعیین و با یکدیگر مقایسه شد.

جدول ۱: تعیین شاخص فعالیت بالینی بیماری

امتیاز	شرح	متغیر
صفر	یک مفصل بزرگ	درگیری مفصل
۱	۱-۲ مفصل بزرگ	
۲	۱-۳ مفصل کوچک	
۳	۱-۴ مفصل کوچک	
۵	بیش از ۱۰ مفصل که حداقل یکی از آنها، مفصل کوچک باشد.	
صفر	منفی بودن فاکتور روماتوئید و آنتی بادی ضد CCP	سرولوژی
۲	تیتراژ کمتر یا مساوی ۳ برابری از حداکثر طبیعی	
۳	تیتراژ بیشتر از ۳ برابری حداکثر طبیعی	
صفر	طبیعی بودن ESR و CRP	واکنشگرهای مرحله حاد
۱	غیرطبیعی بودن ESR یا CRP	
صفر	کمتر از ۶ هفته	مدت زمان وجود علائم
۱	بیش از ۶ هفته	

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماري SPSS-16 و آزمون‌های آماري کای اسکوتر، تی مستقل، آزمون دقیق فیشر، کروسکال والیس و تی تست گروه‌های زوجی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $49/5 \pm 13/09$ سال و طول مدت ابتلاء $9/2 \pm 7/9$ سال بود. سابقه فامیلی ابتلا به RA در ۷۰/۳ درصد منفی و در ۲۹/۷ درصد مثبت بود. ۲۶/۶ درصد بیماران از نظر فاکتور روماتوئید منفی و مابقی از ۱+ تا ۴+ بودند.

تیتراژ آنتی بادی ضد CCP ۱۵/۶ درصد بیماران منفی بود. ۳/۱ درصد تیتراژ کم و ۸۱/۳ درصد تیتراژ زیاد داشتند.

فراوان‌ترین HLA نوع (04) HLADRB1 و بعد از آن (11) HLADRB1 و (01) HLADRB1 بود. حداکثر شاخص فعالیت بالینی اولیه ۲۴ با میانگین ۷/۸۱ و انحراف معیار ۵/۱۳ حاصل شد. بین شدت RF و سابقه فامیلی ابتلا به بیماری RA دو جنس تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. همچنین تفاوت آماری معنی داری بین سن، طول مدت ابتلا، میزان آنتی بادی ضد CCP و شاخص فعالیت بالینی بیماران دو جنس مشاهده نشد (جدول ۲).

۵۴ بیمار با HLA های شایع بیماران با تیتراژ بالای آنتی بادی ضد CCP، فراوان‌ترین بیماران (شیوع ۸۳/۳ درصد) بودند و ۱۴/۸ درصد تیتراژ منفی و ۱/۹ درصد تیتراژ کم داشتند.

آنتی بادی ضد CCP، CRP، ESR و شاخص فعالیت بالینی بیماران (CDAI) در پرسشنامه‌ای ثبت شد.

معیار عدم ورود به مطالعه شامل ابتلای همزمان به آرتریت عفونی و عدم رضایت بیماران به شرکت در مطالعه بود.

پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه، توجیه اولیه بیماران و ارائه توضیحات لازم و انجام معاینات فیزیکی کامل و گرفتن شرح حال دقیق، اطلاعات مورد نظر در چک لیست ثبت شد تا بتوان بعد از گذشت شش ماه، مقایسه دقیقی بین شاخص‌های مورد نظر انجام گردد.

برای انجام آزمایشات لازم سرولوژیک از قبیل (RF، آنتی بادی ضد CCP، ESR و CRP) میزان ۵ میلی لیتر خون از بیماران گرفته شد. سپس نمونه‌های خون حاوی ماده ضد انعقاد EDTA برای انجام آزمایشات مولکولی و HLA-typing به مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد منتقل شد و استخراج DNA با روش فنل کلروفرم انجام گردید.

برای بررسی کیفیت و کمیت DNA استخراج شده از روش اسپکتروفوتومتری استفاده شد. پس از استخراج DNA در آزمایشگاه تخصصی انواع زیر گروه های HLADRB1 با استفاده از کیت‌های تخصصی تعیین گردید. این عمل به روش SSP-PCR با استفاده از کیت INNO-TRAIN آلمان انجام شد. برای بررسی محصول PCR از ژل آگارز استفاده گردید.

بیماران زیر نظر یک نفر فوق تخصص روماتولوژی روند درمان مشابهی را به مدت شش ماه طی نمودند. در این مدت با پیگیری و معاینات مکرر سعی گردید فرایند درمان در کل نمونه‌ها یکسان باشد.

تعیین شاخص فعالیت بالینی بیماری طبق سیستم یک تا ۱۰ امتیازی و براساس تعداد مفاصل حساس، تعداد مفاصل متورم، ارزیابی بیمار و ارزیابی بالینی پزشک از بیماری طبق جدول یک سنجیده شد (۵).

نتایج بر اساس جداول ارائه شده کمپانی سازنده کیت تفسیر شد. در واقع این جداول اطلاعات مورد نیاز در خصوص اندازه طول محصول هر well (اندازه مورد انتظار باند DNA و باند کنترل داخلی در هر well) را در اختیار قرار می دهد.

بیماران از نظر آنتی بادی ضد CCP به سه گروه تیتراژ منفی (تیتراژ آنتی بادی ضد CCP کمتر از ۳۰)، تیتراژ مثبت با تیتراژ زیاد (تیتراژ بیشتر از ۳ برابر حداکثر میزان طبیعی) و تیتراژ مثبت با تیتراژ کم (تیتراژ کمتر یا مساوی ۳ برابر حداکثر طبیعی) تقسیم شدند. سپس نسبت به تعیین HLA آنان اقدام گردید. براساس گروه‌های آنتی بادی ضد CCP، آلل‌های HLADR بیماران به دسته‌های مورد نظر تقسیم شد و CDAI به تفکیک گروه تعیین و ثبت شد. بیماران تحت مداخلات طبی

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار سن، طول مدت ابتلا، میزان آنتی‌بادی ضد CCP و شاخص فعالیت بالینی زنان و مردان مبتلا به آرتریت روماتوئید

متغیر	میانگین و انحراف معیار مردان	میانگین و انحراف معیار زنان
سن (سال)	۵۲/۴±۱۶	۴۹/۱±۱۲
طول مدت ابتلا (سال)	۸/۲±۹	۹/۳±۷
میزان آنتی‌بادی ضد CCP	۱۵۵۸±۵۸۶	۹۶۴±۸۱۶
شاخص فعالیت بالینی	۸/۱±۵	۷/۷±۵

جدول ۳: مقایسه شدت فعالیت بالینی ابتدای مطالعه و شش ماه بعد در تیرهای مختلف آنتی‌بادی ضد CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

آنتی‌بادی ضد CCP	تعداد (درصد)	شاخص فعالیت بالینی	میانگین و خطای معیار	p-value
منفی	۱۰ (۱۵/۶)	ابتدای مطالعه ۶ ماه بعد	۵/۸±۱/۵۰ ۵/۴۵±۰/۹۲	۰/۸۱۷
کم	۲ (۳/۱)	ابتدای مطالعه ۶ ماه بعد	۳/۵±۰/۵۰ ۳/۵±۱	۰/۸۱۷
زیاد	۵۲ (۸۱/۳)	ابتدای مطالعه ۶ ماه بعد	۸/۳±۰/۷۲ ۶/۵۱±۰/۷۲	۰/۰۶۶
کل	۶۴ (۱۰۰)	ابتدای مطالعه ۶ ماه بعد	۷/۸±۰/۶۴ ۶/۲۵±۰/۶	۰/۶۶

آنتی‌بادی ضد CCP مثبت با تیر زیاد، CDAI ۶ ماه بعد با میانگین ۶/۵۱ نسبت به CDAI اولیه با میانگین ۸/۳۶ به وضوح کاهش پیدا کرد؛ ولی از نظر آماری بین تیر آنتی‌بادی ضد CCP و شاخص فعالیت بالینی تفاوت آماری معنی‌داری یافت نشد (جدول ۳).

بحث

در این مطالعه میانگین سنی بیماران حدود ۴۹/۵ سال بود که با محدوده سنی شیوع این بیماری در جوامع مختلف همخوانی دارد (۲).

در این مطالعه به فراوانی فاکتور روماتوئید با توجه به نقش مؤثر آن در ایجاد و تشخیص بیماری با حساسیت و اختصاصیت حدود ۹۰ درصد نیز پرداخته شد که با مطالعات انجام شده هماهنگی داشت. چرا که حدود ۷۴ درصد بیماران مورد مطالعه ما دارای فاکتور روماتوئید مثبت (+۱ تا +۴) بودند و این می‌تواند مؤید نقش مهم RF برای تشخیص به موقع بیماری RA باشد (۱).

همچنین در تایید سایر مطالعات نشان داده شد که آنتی‌بادی ضد CCP می‌تواند نقش مؤثری در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی بیماری داشته باشد. ۸۴/۴ درصد افراد دارای تیر مثبت آنتی‌بادی ضد CCP بودند. در آن دسته از افرادی که این تیر منفی بود؛ شاید نقش RF یا عوامل ایمنی دیگر قوی‌تر بوده است (۲). در بررسی فراوانی آنتی‌بادی ضد CCP در بین بیماران با HLA های شایع نشان داده شد که در تعداد کل ۵۴ بیماری که فراوان‌ترین ال‌ها را داشتند؛ بیماران با تیر آنتی‌بادی زیاد یعنی بیشتر از ۳ برابر حداکثر نرمال، بیشترین میزان (۸۳/۳ درصد) را به خود اختصاص دادند. این موضوع با برخی مطالعات مطابقت دارد (۱۲). شاید این نتایج بیانگر

۳۵ نفر از بیماران زن دارای سابقه فامیلی منفی و ۱۲ نفر دارای سابقه فامیلی مثبت بودند. همچنین ۴ نفر از بیماران مرد دارای سابقه مثبت فامیلی و ۳ نفر دارای سابقه منفی بودند. بین جنسیت و سابقه فامیلی در بیماران با HLA های شایع ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد.

در ارتباط با جنسیت و تیر RF نیز تفاوت آماری معنی‌داری پیدا نشد. همچنین بین میزان تیر آنتی‌بادی ضد CCP و جنسیت بیماران با HLA های شایع تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. با توجه به توزیع غیرنرمال متغیرهای فوق در HLA های شایع بین سن در HLA های شایع و آنتی‌بادی ضد CCP و شاخص فعالیت بالینی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد؛ اما طول مدت بیماری در HLA ۱۵ با سایر HLA ها تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). در HLA های شایع بین جنس و نوع HLA و سابقه فامیلی با نوع HLA تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت. بین شدت RF و نوع HLA در بیماران RA ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد. بین شدت آنتی‌بادی ضد CCP و نوع HLA نیز تفاوت آماری معنی‌دار دیده نشد.

شاخص فعالیت بالینی بیماری در ۶ ماه بعد نسبت به معاینه اولیه در کل بیماران RA به طور غیرمعنی‌داری کاهش یافت.

بین تیر آنتی‌بادی ضد CCP و شدت فعالیت بالینی اولیه در کل بیماران RA تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد. همچنین ۶ ماه بعد نیز تفاوت آماری معنی‌داری بین دو متغیر یافت نشد.

در گروه بیماران با آنتی‌بادی ضد CCP منفی CDAI ۶ ماه بعد به‌طور غیرمعنی‌داری کاهش یافت. در گروه بیماران دارای

در بررسی رابطه CDAl با نوع HLA و آنتی بادی ضد CCP مشخص شد که میزان این شاخص در معاینه دوم تنها در گروه بیمارانی که دارای (04,01,15) HLADRB1 بودند؛ کاهش آماری معنی داری پیدا کرده است و در سایر بیماران از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد. علت این نتیجه می تواند پاسخ های درمانی متفاوت بیماران با HLA های مختلف به درمان های دارویی نظیر DMARD ها باشد.

در مطالعه ما ارتباط آماری معنی داری بین HLA با آنتی بادی ضد CCP، RF و CDAl اولیه به دست نیامد. این یافته با نتایج مطالعه Li و همکاران در چین همخوانی دارد (۲۰) که مشخص نمودند HLADR4 با DAS28 و آنتی بادی ضد CCP و RF ارتباط ندارد؛ بلکه بروز PAD4 با فعالیت بیماری (DAS28) و آنتی بادی ضد CCP ارتباط دارد و از سوی دیگر STAT4 با DAS28 و RF مرتبط است. خطای آزمایشگاهی در اندازه گیری تیتر آنتی بادی ضد CCP نیز می تواند علت دیگر این نتیجه باشد.

در این بررسی کاهش میزان CDAl اولیه و شش ماه بعد در کل بیماران معنی دار نبود. مطالعه با تعداد بیشتر بیماران می تواند نتایج قابل قبول تری را سبب شود. لازم به ذکر است در اکثر بیماران این کاهش معنی دار بود. لازم است در مطالعات تکمیلی به بررسی ارتباط عوامل ایمنولوژیکی همچون PTPN22، STAT4، PAD4 با سیر بالینی بیماری پرداخته شود. همچنین مطالعه ای طرح ریزی شود تا با بررسی نوع و دوز داروهای دریافتی که منجر به بهبودی یا کاهش فعالیت بیماری در بیماران با زیرگروه های مختلف HLA و با تیترهای متفاوت آنتی بادی ضد CCP می گردد؛ بتوان به نتایج ارزشمندی در رابطه با شدت یا حساسیت بیماری و ارتباط آن با ژنتیک بیماری دست یافت. معیارهای جدید تشخیص بیماری یا ACR 2010 که منجر به تشخیص زودتر بیماری (حتی قبل از ۶ هفته) می گردد؛ زمینه را برای دست یافتن سریع تر به هدف مورد نظر فراهم می نماید. امید است با استفاده از معیارهای جدید تشخیصی در مطالعات آینده و در نظر گرفتن موارد فوق در زمینه درمان نیز نتایج امیدبخش تری حاصل شود.

نتیجه گیری

از آنجا که در این پژوهش کاهش واضح شدت فعالیت بالینی ثانویه بیماری RA نسبت به فعالیت بالینی اولیه در گروه دارای تیتر بالای آنتی بادی ضد CCP مشاهده شد و نیز نظر به این که ۸۳/۳ درصد مبتلایان دارای تیتر بالای آنتی بادی ضد CCP بودند و فاکتور روماتوئید در حدود ۷۴ درصد بیماران مثبت بود؛ نقش بارز این فاکتورها در تشخیص و پیش آگهی بیماری آرتریت روماتوئید مشخص می گردد. با توجه به وجود تفاوت آماری معنی دار در ارتباط بین نوع HLA و CDAl می توان نتیجه گیری کرد بیماران

ماهیت شدید و پیشرونده بیماری در بیماران استان چهارمحال و بختیاری باشد. نتیجه گیری دقیق تر نیازمند مطالعات مشابه و وسیع تر در این منطقه و سایر مناطق کشور است.

انتظار می رود با توجه به نقش مؤثر آنتی ژن های لکوسیت انسانی و الگوهای ژنتیکی در ایجاد بیماری RA، سابقه فAMILI ابلا به میزان قابل توجهی مثبت باشد که البته در ۳۰ درصد بیماران ما سابقه خانوادگی مثبت بود؛ ولی با توجه به این که حدود ۷۰ درصد بیماران دارای سابقه فAMILI منفی بودند؛ به نظر می رسد که نقش عوامل ژنتیک دیگر و یا عوامل محیطی نیز در ایجاد بیماری پررنگ باشد و نیاز به مطالعات کامل تری است تا بتوان با مقایسه اثر عوامل محیطی همچون سیگار، سیلیکون، روغن معدنی و عوامل عفونی همچون EBV (ویروس اپشتین بار)، پارو ویروس B19، استرپتوکوک و یا مایکو پلاسما و عوامل ژنتیکی دیگر به نتایج قابل قبول تری دست یافت (۲).

از اهداف دیگر پژوهش، بررسی فراوانی شیوع آلل های HLADRB1 در جمعیت استان چهارمحال و بختیاری در بین بیماران مبتلا به RA بود. در مطالعات مختلف بعضی زیرگروه های خاص در بین نژادها و مناطق جغرافیایی متفاوت دنیا، شیوع بالاتری دارد. حتی به نظر می رسد در استان های مختلف ایران، زیرگروه های مختلف شیوع متفاوتی دارند. به عنوان مثال در مطالعه انجام شده در زاهدان شیوع (0110) HLADRB1 بالاتر گزارش شد (۱۳) و در مطالعه انجام شده بین بیماران RA خراسانی شیوع HLA نوع DQ5 میزان بالاتری را به خود اختصاص داد (۱۴). فراوان ترین آلل در بین بیماران ما (04) HLADRB1 می باشد که با بسیاری از مطالعات مشابه انجام شده در این زمینه همخوانی داشت؛ از جمله مطالعه Mitsunagu و همکاران در ژاپن (۱۵)، مطالعه Uçar و همکاران در ترکیه (۱۶)، مطالعه Naqi و همکاران در پاکستان (۱۷)، مطالعه Farouk و همکاران در مصر (۱۰) و مطالعه Ben Hamed و همکاران در تونس (۱۸). این آلل می تواند استعداد ابتلا به بیماری را افزایش دهد و همچنین با پیش آگهی بیماری RA در ارتباط است (۱۲).

عدم ارتباط CDAl با تیتر آنتی بادی ضد CCP نیز با نتایج مطالعه Laki و همکاران در سوئد (۷) و مطالعه Montes و همکاران در اسپانیا (۱۹) همخوانی دارد. در مطالعه اسپانیا علت این عدم ارتباط ویژگی بالا و منفی بودن آنتی آلفا اتولاز سیترو لینه در بیماران دارای آنتی بادی ضد CCP بیان شد (۱۹).

در مطالعه حاضر در بین HLA های به دست آمده از بیماران ارتباط (15) HLADRB1 با طول مدت ابتلاء بیماری از نظر آماری معنی دار بود. در این زمینه بایستی مطالعات تکمیلی انجام شود، زیرا در بررسی متون در این رابطه مطلبی یافت نشد (۷).

پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد بود. بدین وسیله از همه افرادی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند؛ سپاسگزاری می‌نمایم.

دارای (04, 01, 15) HLABDRB1 به درمان‌های روتین RA به خوبی پاسخ داده‌اند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای دکتر اکبر سلیمانی برای اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته بیماری‌های داخلی از دانشکده

References

- Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, Alkaabi J. Evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies and rheumatoid factor in omani patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatology*. 2012 (2012); Article ID 285854. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/285854>.
- Harrison H, Brawnwald G, Fucci T, Kasper R. Principles of intercultural medicine in an internal medicine program. 18th. New York: Mc-Graw Hill. 2012.
- Molenaar ET, Voskuyl AE, van der Horst-Bruinsma IE, Schreuder GM, Zanelli E, Dijkmans BA. Influence of HLA polymorphism on persistent remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Apr;61(4):351-3.
- Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res*. 2000; 2(3):208-11.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- van Beers JJ, Willemze A, Stammen-Vogelzangs J, Drijfhout JW, Toes RE, Pruijn GJ. Anti-citrullinated fibronectin antibodies in rheumatoid arthritis are associated with human leukocyte antigen-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb; 14(1): R35. doi: 10.1186/ar3744.
- Laki J, Lundström E, Snir O, Rönnelid J, Ganji I, Catrina AI, et al. Very high levels of anti-citrullinated protein antibodies are associated with HLA-DRB1*15 non-shared epitope allele in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul; 64(7):2078-84. doi: 10.1002/art.34421.
- Diaz FJ, Rojas-Villarraga A, Salazar JC, Iglesias-Gamarra A, Mantilla RD, Anaya JM. Anti-CCP antibodies are associated with early age at onset in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar; 78(2):175-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.014.
- Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010 Jan; 9(3):140-3. doi: 10.1016/j.autrev.2009.04.006.
- Farouk HM, Mansour HE, Rahman SA, Mostafa AA, Shamy HA, Zarouk WA. Effect of the human leukocyte antigen HLA-DRB1 and anti-cyclic citrullinated peptide on the outcome of rheumatoid arthritis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Sep; 42(9):831-8.
- Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1849-52. doi: 10.1002/art.11168.
- Kapitány A, Szabó Z, Lakos G, Aleksza M, Végvári A, Soós L, et al. Associations between serum anti-CCP antibody, rheumatoid factor levels and HLA-DR4 expression in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):32-6.
- Sandoughi M, Fazaeli A, Bardestani G, Hashemi M. Frequency of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis patients in Zahedan, southeast Iran. *Ann Saudi Med*. 2011 Mar-Apr; 31(2): 171-73. doi: 10.4103/0256-4947.78205.
- Shoja Taheri F, Sadeghizadeh M, Tavakkol Afshari J. [The role of HLA-DQB1 alleles in susceptibility to Rheumatoid Arthritis in Northeastern Iran]. *Modares J Med Sci*. 2007; 9(1):25-36. [Article in Persian]
- Mitsunaga S, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, et al. Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis. *Tissue Antigens*. 2012 Jul; 80(1): 16-25. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01872.x.
- Uçar F, Karkucak M, Alemdaro lu E, Capkin E, Yücel B, Sönmez M, et al. HLA-DRB1 allele distribution and its relation to rheumatoid arthritis in eastern Black Sea Turkish population. *Rheumatol Int*. 2012 Apr; 32(4):1003-7. doi: 10.1007/s00296-010-1792-8.
- Naqi N, Ahmed TA, Malik JM, Ahmed M, Bashir MM. HLA DR 1 alleles in Pakistani patients with rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Dec; 21(12): 727-30. doi: 10.2011/JCPSP.727730.
- Ben Hamad M, Mahfoudh N, Marzouk S, Kammoun A, Gaddour L, Hakim F, et al. Association study of human leukocyte antigen-DRB1 alleles with rheumatoid arthritis in south Tunisian patients. *Clin Rheumatol*. 2012 Jun; 31(6):937-42. doi: 10.1007/s10067-012-1954-z.
- Montes A, Dieguez-Gonzalez R, Perez-Pampin E, Calaza M, Mera-Varela A, Gomez-Reino JJ, et al. Particular association of clinical and genetic features with autoimmunity to citrullinated -enolase in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar; 63(3):654-61. doi: 10.1002/art.30186.
- Lü Z, Li J, Feng ZT, Ren J. [Association of HLA-DR4, PAD4, and STAT4 expression in the peripheral blood with disease activity in patients with rheumatoid arthritis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 Jun; 30(6):1349-53. [Article in Chinese]

Original Paper

Effect of anti - cyclic citrullinated peptide antibody and Rheumatoid factor on clinical diseases activity index in patients with rheumatoid arthritis

Jafarzadeh L (M.D)¹, Mobedi Z (M.D)*², Soleimani A (M.D)³
Al-e-rasool M (M.D)⁴, Kazemi Vardanjani A (D.V.M)⁵

¹Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. ²Assistant Professor, Department of Rheumatology, Sahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

³Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Sahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

⁴Gynecologist, Sahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. ⁵Research Expert, Deputy of Research and Technology, Sahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Abstract

Background and Objective: Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory and systemic disease with peripheral, symmetric polyarthritis symptoms. Several genetic, environmental, and immunological factors contribute greatly to the disease pathogenesis. This study was done to evaluate the effect of anti-cyclic citrullinated peptide (anti - CCP) and rheumatoid factor on clinical disease activity index (CDAI) in the patients with rheumatoid arthritis.

Methods: This prospective cohort study was done on 64 rheumatoid arthritis patients according to ACR criteria (1978) whom referred to Rheumatology Clinic of Hajar Hospital in Shahrekord, Iran. Patients were clinically examined for primary CDAI and tested for anti - CCP and rheumatoid factor in the prior and six months after the initiation of the study.

Results: 81.3% and 74% of the patients had high titers of anti – CCP antibody and positive rheumatoid factor, respectively. A non-significant recudtion was observed in intensity of secondary clinical activity of the disease in compare to primary clinical activity in the patients with high antibody titer.

Conclusion: This study indicated the important role of rheumatoid factor and anti- CCP antibody in the on time diagnosis of rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Anti- CCP antibody, Rheumatoid factor, Clinical disease activity index

* Corresponding Author: Mobedi Z (M.D), E-mail: z_mobedi@yahoo.com

Received 5 Apr 2014

Revised 31 Jan 2015

Accepted 16 Feb 2015