

ارتباط اندکس فعالیت بیماری و سطح سرمی آنتی‌بادی بر ضد پپتیدهای سیترولینه حلقوی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

چکیده

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis-RA) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی است که در حدود ۱٪ مردم جهان گرفتار آن هستند. اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی بر ضد پپتیدهای سیترولینه حلقوی (Anti-cyclic Citrullinated peptide: Anti-CCP1) در بیماران مبتلا به RA تست جدیدی است که اخیراً در کشورمان انجام می‌شود و بر طبق مطالعات انجام شده از ویژگی بیشتری نسبت به فاکتور روماتوئید (Rheumatoid Factor-RF) در تشخیص بیماری RA برخوردار است (۹۷٪). این تست در مراحل خیلی اولیه بیماری مثبت می‌شود و ارزش پیشگویی‌کننده بالایی دارد. بیمارانی که Anti-CCP1 مثبت هستند نسبت به آن‌هایی که Anti-CCP1 منفی هستند، تغییرات رادیولوژیک و تخریب مفصلی بیشتری دارند. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطح خونی این آنتی‌بادی با فعالیت بیماری ارتباط داشته است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح خونی Anti-CCP1 و فعالیت بیماری در بیماران روماتوئید بود.

روش کار: این مطالعه مقطعی (Cross-sectional)، جهت بررسی ارتباط بین سطح خونی Anti-CCP1 و فعالیت بیماری انجام شد. تعداد ۹۰ بیمار مبتلا به RA به روش آسان انتخاب شده؛ پس از خونگیری سطح خونی Anti-CCP1 و ESR از آن‌ها چک شد. همچنین فرم DAS28 برای هر بیمار تکمیل گردید و سپس اطلاعات به وسیله نرم‌افزار SPSS V.15 بررسی گردید. نتایج به وسیله آزمون آماری پی‌رسون و t-test آنالیز شد.

یافته‌ها: رابطه متوسط معنی‌داری بین اندکس فعالیت بیماری با Anti-CCP1 وجود دارد ($F=0/07$ و $p<0/001$). بیشترین رابطه خطی Anti-CCP1 با VAS بود؛ به این معنی که هرچه مقادیر Anti-CCP1 بالا باشد، احتمال احساس درد مفاصل توسط بیماران بیشتر است. میانگین اندکس فعالیت بیماری در بیماران با Anti-CCP1 مثبت $0/07 \pm 0/18$ و در بیماران Anti-CCP1 منفی $0/05 \pm 0/27$ بود ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: علی‌رغم اینکه بین سطح خونی Anti-CCP1 و اندکس فعالیت بیماری ارتباط منطقی وجود داشت، ولی چون این ارتباط در حد متوسط بود ($F=0/07$) نمی‌توان از این تست در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به عنوان فاکتوری از فعالیت بیماری استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: ۱- اندکس فعالیت بیماری (DAS28) ۲- آرتریت روماتوئید ۳- Anti-CCP1

دکتر منصور ثالثی I

دکتر زیبا فرج‌زاده گان II

*دکتر منصور کریمی فری I

دکتر پیمان متقی I

دکتر زهرا سید بنکدار III

دکتر هادی کریم زاده III

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۲۱، تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۳۱

مقدمه

مارکر فوق العاده ویژه (Specific) برای آرتریت روماتوئید می‌باشند.^(۱) آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیترولینه (Anti-CCP1) معمولاً از کلاس IgG هستند و ویژگی ۹۷٪ برای آرتریت روماتوئید دارند، در مراحل خیلی اولیه بیماری مثبت می‌شوند و ارزش پیشگویی‌کننده بالایی دارند. بیمارانی که Anti-CCP1 مثبت هستند نسبت به آن‌هایی که Anti-CCP1 منفی هستند، تغییرات

آرتریت روماتوئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی است که در حدود ۱٪ افراد سفید پوست به آن مبتلا هستند. زنان ۲ تا ۳ برابر بیش از مردان گرفتار می‌شوند.^(۱) از زمان کشف فاکتور روماتوئید در سال ۱۹۴۰ تاکنون، اکثر مطالعات در پاتوفیزیولوژی آرتریت روماتوئید به این آنتی‌بادی مربوط بوده است.^(۲) آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیترولینه (CCP)،

I) استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، بخش روماتولوژی، بیمارستان الزهرا، خیابان صفا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی اصفهان، اصفهان، ایران (*مؤلف مسؤل)

II) دانشیار و متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی اصفهان، اصفهان، ایران
III) دانشیار و فوق تخصص روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی اصفهان، اصفهان، ایران

خوردگی بیشتر مفاصل (Erosion) در ارتباط است. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح خونی Anti-CCP1 و اندکس فعالیت بیماری شامل (ESR, VAS)، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک) بود.

روش کار

این مطالعه مقطعی (Cross-sectional) بود که از پاییز ۱۳۸۶ شروع و تا پاییز ۱۳۸۷ ادامه یافت. مطالعه در کلینیک روماتولوژی بیمارستان الزهرا انجام گرفت. هر بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید ثابت شده بر اساس معیارهای (American college of rheumatology) ACR وارد طرح شدند. افرادی که حاضر به خون دادن نبودند، همپوشانی آرتریت روماتوئید با سایر بیماری‌های خود ایمنی داشتند و آن‌هایی که RF منفی بودند از مطالعه خارج شدند. روش نمونه‌گیری غیر احتمالی (آسان) بود. بدین ترتیب با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪ و توان آماری ۸۰٪ و با حداقل ۲ مورد نظر ۴ / ۰ حجم نمونه بر آورد شده با توجه به فرمول زیر در مجموع ۹۰ نفر تخمین زده شد.

$$n = [(z\alpha + z\beta)/c]^2 + 3$$

بیماران توسط پزشک فوق تخصص روماتولوژی معاینه شدند. معاینه توسط یک نفر و در شرایط یکسان انجام گرفت. پس از پر کردن فرم DAS28 به میزان همیلی لیتر (mm) خون لخته از بیمار گرفته شد و به آزمایشگاه ارسال گردید. فرمول محاسبه DAS28 به شرح زیر است:

$$(DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(t28)} + 0.28 \times \sqrt{(sw28)} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times VAS)$$

تمام آزمایش‌ها در یک آزمایشگاه واحد و توسط یک نفر انجام شد. در آزمایشگاه، ESR به روش Westergreen و Anti-CCP1 به روش ELIZA و به وسیله کیت EUROIMMUN چک شده (در این روش آنتی‌بادی‌های IgG بر ضد پپتیدهای حلقوی سیترولینه چک شدند). در این

رادیولوژیک و تخریب مفصلی بیشتری دارند.^(۴) Anti-CCP1 نسبت به RF از ویژگی بیشتری برخوردار است (Anti-CCP1=۹۷٪ و RF=۶۳٪)، ولی حساسیت مشابهی دارد (Anti-CCP1=۸۰٪ و RF=۷۹٪). این آنتی‌بادی در مراحل اولیه بیماری در ۷۹٪ بیماران دیده می‌شود.^(۵)

در مطالعه Glasnović M و همکاران، ویژگی Anti-CCP1 ۱۰۰٪ و حساسیت آن ۶۵٪ بود.^(۶) در مطالعه‌ای که توسط Del Valdel Amo N و همکاران انجام شد و هدف آن بررسی ارتباط بین فعالیت بیماری RA و تیترا Anti-CCP1 بود، ارتباط منطقی قابل توجهی بین Anti-ccp1 و CRP وجود داشت.^(۷)

در مطالعه Papadopoulos NG و همکاران در هنگام تشخیص افرادی که Anti-CCP1 مثبت داشتند، مشاهده شد که این اشخاص تعداد مفاصل دردناک، مفاصل متورم و همچنین اندکس فعالیت بیماری (DAS28) بیشتری داشتند.^(۸)

در مطالعه Serdaroglu M و همکاران ارتباط بین Anti-CCP1 و فعالیت بیماری، تغییرات رادیولوژیک و ژنوتیپ بررسی شد. در این مطالعه ارتباطی بین Anti-CCP1 و ESR, CRP, VAS DAS28 و تغییرات رادیولوژیک به دست نیامد. ارتباط ضعیف ولی با اهمیت بین RF و Anti-CCP1 به دست آمد.^(۹)

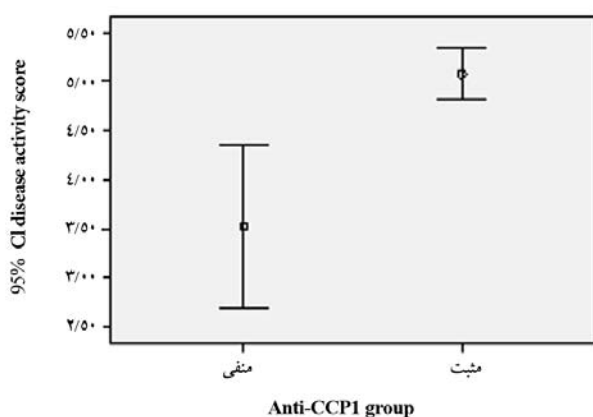
در مطالعه Greiner A و همکاران ارتباط بین Anti-CCP1 و مارک‌های سرولوژیک فعالیت بیماری بررسی شد؛ هیچ‌گونه ارتباط منطقی بین این تست‌ها و پارامترهای التهابی یافت نشد.^(۱۰)

اندازه‌گیری سطح سرمی Anti-CCP1 در بیماران مبتلا به RA تست جدیدی است که اخیراً در کشورمان انجام می‌شود و بر طبق مطالعات انجام شده از ویژگی بیشتری نسبت به RF در تشخیص بیماری RA برخوردار است. همچنین بر اساس مطالعات دیگر سطح بالای این آنتی‌بادی در خون با بیماری شدیدتر و

مفاصل حساس تست شد (جدول شماره ۲).

رابطه متوسط معنی داری بین اندکس فعالیت بیماری، VAS و مفاصل حساس با Anti-CCP1 وجود دارد که این تفاوت در سطح $p < 0.001$ معنی دار است. بیشترین رابطه خطی Anti-CCP1 با VAS می باشد؛ به این معنی که هرچه مقادیر Anti-CCP1 بالا باشد، احتمال احساس درد مفاصل توسط بیماران بیشتر است.

میانگین اندکس فعالیت بیماری در دو گروه Anti-CCP1 مثبت و منفی تفاوت معنی داری را نشان داد ($p < 0.001$) و (نمودار شماره ۱).
(t-test $3/5 \pm 1/5$ VS $5/07 \pm 1/1$)



نمودار شماره ۱ - مقایسه میانگین و ۹۵٪ فاصله اطمینان اندکس فعالیت بیماری در دو گروه Anti-CCP1 منفی و مثبت در بیماران روماتوئید آرتريت

با استفاده از مولتیپل رگرسیون متغیرهای سن، ESR، VAS، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل حساس و مقادیر Anti-CCP1 به عنوان متغیر پیشگویی کننده فعالیت بیماری وارد مدل شدند. سن و Anti-CCP1 به دلیل نداشتن قدرت پیشگویی از مدل حذف شدند. ضریب تعیین کلی متغیرهای باقیمانده در مدل $R^2 = 0.94$ طبق فرمول (۱) برآورد شد (مفاصل دردناک = TJ و مفاصل متورم = SJ).

$$(ESR \times 0.022) + 1.72 = Y \text{ (Disease activity)}$$

$$(SJ \times 0.093) + (TJ \times 0.089) + (VAS \times 0.022) +$$

روش نقطه Cut-off بر اساس واحد نسبی (Relative -RU) عدد ۵ تعریف شده است. کمتر یا مساوی ۵ واحد در هر میلی لیتر (U/ml) منفی و بیشتر از ۵ واحد در هر میلی لیتر مثبت فرض شد ($>5RU/ml = \text{positive}$ و $\leq 5RU/ml = \text{negative}$). در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری ضریب همبستگی پیرسون و t-test استفاده شد. $p < 0.05$ ارزشمند بود. اطلاعات بیمار بر روی نرم افزار SPSS V.15 وارد شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۹۰ نفر از بیماران مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران 49.5 ± 15.5 سال بود و دامنه سنی آنان ۸۴-۲۱ سال بود. وضعیت کلی بیماران در جدول شماره ۱ گزارش شده است. ۱۵ نفر از بیماران (۱۶٪) از نظر Anti-CCP1 منفی و ۷۵ نفر (۸۳٪) مثبت بودند. حداکثر سطح سرمی Anti-CCP1 ۷۸۰ واحد نسبی، حداقل آن ۱/۴ و میانگین آن ۱۹۶/۳ با انحراف معیار ۱۸۸/۱ بود.

جدول شماره ۱: مشخصات توصیفی بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید Anti-CCP1 مثبت و منفی

Anti-CCP1 group	Anti-CCP1	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p-value
سن	منفی	۱۵	۵۰/۹	۱۳/۹	۰/۷
	مثبت	۷۵	۴۹/۲	۱۵/۹	
ESR	منفی	۱۵	۱۸/۸	۱۵/۴	۰/۰۲
	مثبت	۷۵	۳۰/۱	۲۳/۴	
Visual analogue scale	منفی	۱۵	۳۷/۰	۲۰	۰/۰۰۱
	مثبت	۷۵	۶۲/۹	۱۷/۳	
تعداد مفاصل منفی	منفی	۱۵	۵/۴	۷/۴	۰/۰۲
	مثبت	۷۵	۱۰/۲	۷/۲	
تعداد مفاصل منفی دردناک	منفی	۱۵	۱/۳	۲/۵	۰/۰۱
	مثبت	۷۵	۳/۳	۳/۷	

با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون، همبستگی بین Anti-CCP1 و اندکس فعالیت بیماری و اجزای تشکیل دهنده این اندکس شامل ESR، VAS، تعداد مفاصل متورم و تعداد

جدول شماره ۲- ارتباط خطی بین Anti-CCP1 و اندکس فعالیت بیماری

سن	مفاصل متورم	مفاصل حساس	Visual analogue scale	ESR	اندکس فعالیت بیماری	
۰/۱	۰/۱۵	(**) ۰/۳۳	(**) ۰/۳۶	۰/۰۲۰	(**) ۰/۳۵	Anti-CCP1
۰/۸۹۶	۰/۱۷۰	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰	۰/۸۵۳	۰/۰۰۱	p-value

** p<0.001

بیمار مبتلا به RA انجام شد، تیترا Anti-CCP1 به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده تغییرات آروزیو در مفصل و همچنین میزان فعالیت بیماری تحت بررسی قرار گرفت. فعالیت بیماری به وسیله DAS28 و تغییرات رادیولوژیکی به وسیله Stainbrocker Score سنجیده شد. شدت ارتباط در حد متوسط بین متغییرهای Anti-CCP1 و Stainbrocker Score یافت شد. ضریب پیرسون ۰/۴۷۹ و ضریب همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن ۰/۶۱۴ بود (p<۰/۰۰۰۱)، ولی بین متغییرهای Anti-CCP1 و DAS28 ارتباط معنی داری یافت نشد.^(۱) در مطالعه حاضر ارتباط بین این دو معنی دار بود؛ به این صورت که شدت بیماری در بیمارانی که Anti-CCP1 مثبت بودند بیشتر بود، ولی ارتباط در حد متوسط بود (F=۰/۵۷).

در مطالعه Papadopoulos NG و همکاران که به جهت بررسی ارتباط Anti-CCP1 با تظاهرات کلینیکی بیماری و فعالیت بیماری در ۱۳۵ بیمار مبتلا به RA انجام شد، آن‌هایی که Anti-CCP1 مثبت داشتند، تعداد مفاصل دردناک (p<۰/۰۰۱) و مفاصل متورم بیشتری داشتند (p<۰/۰۰۱). همچنین اندکس فعالیت بیماری (DAS28) آن‌ها بیشتر بود (p<۰/۰۰۱). در انتهای مطالعه نیز بیمارانی که Anti-CCP1 مثبت داشتند، فعالیت بیماری بیشتر (DAS28) (p<۰/۰۰۱) و Larsen score رادیولوژیک بیشتری داشتند (p<۰/۰۰۱). سطح سرمی Anti-CCP1 به نظر نمی‌رسید که با فعالیت بیماری و شدت بیماری ارتباطی داشته باشد. وجود Anti-CCP1 با افزایش فعالیت و شدت بیماری همراه بوده است که با

درحالی که این معادله برای Anti-CCP1 به تنهایی به شکل زیر است (فرمول ۲) و ضریب تعیین آن برابر $R^2=۱۲$ می‌باشد که در مقایسه با ضریب تعیین مجموعه عوامل پیشگویی کننده فوق بسیار ناچیز می‌باشد. $Y (\text{Disease activity}) = 4/33 + 0/02 \times \text{Anti-CCP1}$ این ضریب تعیین نشان می‌دهد تنها ۱۲٪ از پراکنندگی‌های اندکس فعالیت بیماری تنها با Anti-CCP1 تبیین می‌شود، درحالی که ۸۸٪ از تغییرات مربوط به فعالیت بیماری را عوامل دیگری تعیین می‌کنند.

بحث و نتیجه گیری

آرتريت روماتوئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی است که در حدود ۱٪ افراد سفید پوست به آن مبتلا هستند. زنان ۲ تا ۳ برابر بیش از مردان گرفتار می‌شوند.^(۱) آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیتروولینه (Anti-CCP1) معمولاً از کلاس IgG هستند و ویژگی ۹۷٪ برای آرتريت روماتوئید دارند. در مراحل خیلی اولیه بیماری مثبت می‌شوند و ارزش پیشگویی کننده بالایی دارند.

بیمارانی که Anti-CCP1 مثبت هستند نسبت به آن‌هایی که Anti-CCP1 منفی هستند، تغییرات رادیولوژیک و تخریب مفصلی بیشتری دارند.^(۴) سطح بالای این آنتی‌بادی در خون با بیماری شدیدتر و خوردگی بیشتر مفاصل (Erosion) در ارتباط است. در مورد ارتباط این آنتی‌بادی با فعالیت بیماری یک سری مطالعات انجام شده است، که برخی در ذیل آمده است.

در مطالعه Glasnović M و همکاران که بر روی ۲۱۱

منطقی بین این تست‌ها و پارامترهای التهابی یافت نشد.^(۱۰) در مطالعه حاضر ارتباط بین Anti-citrullin یا IgM, IgA RF سنجیده نشد، ولی بین آنتی CCP1 و فعالیت بیماری ارتباط منطقی وجود داشت ($p < 0.001$) و این ارتباط فقط در حد متوسط بود.

با توجه به نمودار شماره ۱ و مدل رگرسیون بر آورد شده مشخص شد میانگین اندکس فعالیت بیماری در دو گروه Anti-CCP1 مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری دارد ($p < 0.001$)؛ بدین معنی که مثبت شدن Anti-CCP1 نشانه فعالیت شدیدتر بیماری می‌باشد، ولی این مدل نمی‌تواند ارتباط بین سطح سرمی Anti-CCP1 و فعالیت بیماری را بررسی کند.

با توجه به جدول شماره ۲، از اجزاء تشکیل دهنده DAS28 بیشترین ارتباط خطی بین VAS و Anti-CCP1 مشاهده شد؛ به عبارتی افزایش Anti-CCP1 می‌تواند درک بیمار را از درد افزایش دهد و در بیماران که تیترا Anti-CCP1 بالاتری دارند، احساس درد بیشتر از سایر افراد است. در رتبه بعدی، مفاصل حساس ارتباط خطی معنی‌داری با Anti-CCP1 نشان داد؛ به این مفهوم که بالاتر بودن تیترا Anti-CCP1 با افزایش تندرست (حساسیت) مفاصل همراه است.

به طور کلی در مطالعات فوق الذکر ارتباطی بین تیترا Anti-CCP1 و فعالیت بیماری وجود نداشت. ولی در مطالعه حاضر یک ارتباط منطقی بین تیترا Anti-CCP1 و فعالیت بیماری مشاهده شد ($p < 0.001$)، اما این ارتباط آنقدر قوی نبود که بتوان از تیترا Anti-CCP1 به عنوان جانشینی از اندکس فعالیت بیماری (DAS28) استفاده کرد.

از محدودیت‌های این مطالعه یکی تخمین درست VAS بود که چون اکثر بیماران مسن بودند و دردهای ناشی از آرتروز داشتند، ممکن بود در تخمین واقعی این اندکس اشکال ایجاد کند. محدودیت دیگر این بود که آزمایشگاه قادر به اندازه‌گیری Anti-CCP2 که دقیق‌تر می‌باشد، نبود؛ شاید این نسل جدید آنتی‌بادی بتواند ارتباط بهتری با فعالیت بیماری را آشکار سازد.

سطح خونی Anti-CCP1 ارتباطی نداشته است.^(۸) در مطالعه حاضر نیز نتایج مشابهی به دست آمد، ولی ارتباط Anti-CCP1 با فعالیت بیماری در حد متوسط بود.

در مطالعه Serdaroglu M و همکاران ارتباط بین Anti-CCP1 و فعالیت بیماری، تغییرات رادیولوژیک و ژنوتیپ بررسی شد. ۴۰ بیمار با RA و ۳۸ بیمار با فیبرومیالژی بررسی شدند. در این مطالعه ارتباطی بین Anti-CCP1 و ESR, CRP, VAS, DAS28 تغییرات رادیولوژیک به دست نیامد. ارتباط ضعیف ولی با اهمیت بین RF و Anti-CCP1 به دست آمد ($p = 0.02$ و $r = 0.35$).^(۹)

در مطالعه حاضر ارتباط بین RF و Anti-CCP1 و همچنین ارتباط با تغییرات رادیولوژیک سنجیده نشد، ولی رابطه متوسط معنی‌داری بین اندکس فعالیت بیماری، VAS و مفاصل حساس با Anti-CCP1 وجود داشت که این تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0.001$). همچنین بین Anti-CCP1 با فعالیت بیماری ارتباط متوسط وجود داشت.

در مطالعه Greiner A و همکاران ارتباط بین Anti-CCP1 و مارکرهای سرولوژیک فعالیت بیماری بررسی شد. همچنین آنتی‌بادی‌های مختلفی از جمله ۳ نوع مختلف Anti-citrullin، Anti-CCP1 و فاکتور روماتوئید IgM و IgA از جهت قدرت تمایز بین آرتريت روماتوئید و سایر بیماری‌های روماتیسمی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه اختلاف منطقی بین حساسیت و ویژگی سه نوع تست Anti-CCP1 یافت نشد. هر سه نوع تست مختصری از Anti-citrullin حساسیت و ویژگی بیشتری داشتند. هیچ گونه ارتباط منطقی بین Anti-CCP1 یا Anti-citrullin یا IgM, IgA RF با مقادیر CRP, ESR, WBC یافت نشد. یک ارتباط ضعیف خطی بین Anti-CCP1 و IgM RF مشخص گردید ($p = 0.03$ و $r = 0.2$).

در مقایسه با IgM RF تمام تست‌های Anti-CCP1 از نظر ویژگی برتر از IgM RF و از نظر حساسیت قابل مقایسه با آن بودند و در مقایسه با IgA-RF از حساسیت بیشتر و ویژگی مساوی برخوردار بودند. هیچ گونه ارتباط

فهرست منابع

1. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. Update. *Epidemiol Rev*; 1990. 12: 247-52.
- 2- Rawson AJ, Hollander JL, Quismorio FP, Abelson NM. Experimental arthritis in man and rabbit dependent upon serum anti-immunoglobulin factors. *Ann N Y Acad Sci*; 1969; 168(1): 188-94.
- 3- 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.
- 4- Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-ccp1 antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology*; 2006. 45(4): 478-80. Epub 2005 Nov 15.
- 5- 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.
- 6- Glasnović M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Glasnović-Horvatić E, Soldo-Butković S et al. Anti-citrullinated antibodies, radiological joint damages and their correlations with disease activity score (DAS28). *Coll Antropol*; 2007. 31(1): 345-48.
- 7- Del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*; 2006. 24(3): 281-86.
- 8- Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A, Galanopoulou VK. Does the presence of Anti-CCP1 auto antibodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? *Clin Rev Allergy Immunol*; 2008. 34(1): 11-5.
- 9- Serdaroğlu M, Cakırbay H, Değer O, Cengiz S, Kul S. The association of Anti-CCP1 antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*; 2008. 28(10): 965-70. Epub 2008 Apr 17
- 10- Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*; 2005.1050: 295-303.

Disease Activity Index and its Association with Serum Concentration of Anti-cyclic Citrullinated Peptide 1 (Anti-CCP1) in Patients with Rheumatoid Arthritis

**M. Salesi, MD^I, Z. Farajzadegan, MD^{II}, *M. Karimifar, MD^I,
P. Mottaghi, MD^I Z. Sayed Bonakdar, MD^{III}, H. Karimzadeh, MD^{III}**

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most frequent autoimmune diseases in the world which affects about 1% of the worldwide population. Measurement of the Anti-CCP1 titer in these patients is one of the new tests that is available in our country. It has been shown to be more specific than Rheumatoid Factor (RF) in the diagnosis of RA (97%) in multiple studies. This test becomes positive in early disease and it has a high predictive value. Patients with high levels of this antibody (positive) have more radiological erosions and destruction in their joints as compared to the negative patients. Some researches show that the level of this antibody has moderate correlation with disease activity. The aim of our study was to determine the relationship between Anti-CCP1 and disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: A cross-sectional study was performed on 90 patients with RA for evaluating the relation between Anti-CCP1 titer and disease activity index. Patients were selected by simple sampling method. Blood specimens were taken for detection of Anti-CCP1 titer and ESR. DAS28 form was completed for each patient. Data was analyzed with SPSS V.15 software. Statistical analysis performed with t test and Person's correlation coefficient.

Results: There was moderate correlation between disease activity index and Anti-CCP1 titer ($p < 0.001$, $r = 0.57$). The largest linear correlation was between Anti-CCP1 and VAS; it means that higher titer of Anti-CCP1 is associated with more painful joints in our patients. The average of disease activity index in our positive and negative Anti-CCP1 patients was 5.07 ± 1.1 and 3.5 ± 1.5 ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion: Because there was moderate correlation between Anti-CCP1 titer and disease activity index ($r = 0.57$), this test can't be used as a marker of disease activity in rheumatoid arthritis patients.

Keywords: 1) Disease Activity Index (DAS28) 2) Rheumatoid arthritis
3) Anti-CCP1

*I) Assistant Professor of Rheumatology, Softe Ave, Rheumatology Department, Softe Ave., Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran (*Corresponding Author)*

II) Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran

III) Associate Professor of Rheumatology, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran