ارتباط پروتئینهای فاز حاد با ایزوتیپهای فاکتورروماتوئید در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

دکتر فاضل شکری I

*** قاسم مسیبی** II

محمد رفیعی III

چکیده

آرتریت روماتوئید Rheumatoid Arthritis,(RA) یک بیماری خود ایمن است که یکی از معیارهای تشخیصی آن وجود فاکتور روماتوئید (Rheumatoid Factor,RF) در سرم بیماران می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که بین بیماران آرتریت روماتوئید RF^+ و RF^- از نظر تظاهرات بافت‌شناسی (histologic) اختلافاتی وجود دارد. در این مطالعه میزان C-Reactive Protein (CRP) و ایزوتیپهای IgA RF و IgM RF در ٤٥ بیمار مبتلا به RA مورد سنجش قرار گرفت.

بر اساس آزمایش RF-Latex بیماران RA به دو گروه (Seropositive-RA(SP-RA,RF^+ و Seronegative-RA(SN-RA,RF^-) تقسیم‌بندی شدند. نتایج بیانگر آن بود که میزان CRP در SP-RA بطور معنی‌داری بیشتر از SN-RA بود($P<0.0001$) . همچنین آنالیز آماری نتایج نشان داد که همبستگی بین CRP با IgA RF ($r=0.59, P< 0.0001$) در مقایسه با همبستگی آن با IgM RF ($r=0.47, P< 0.004$) بیشتر است. می‌توان نتیجه‌گیری نمود که بین CRP و RF ارتباط وجود دارد. افزایش معنی‌دار این ارتباط با تیترهای بالاتر IgA RF احتمالاً می‌تواند انعکاسی از شدت بیشتر بیماری در بیماران IgA RF^+ باشد.

کلید واژه ها: ۱ – آرتریت روماتوئید ۲ – فاکتور روماتوئید ۳ – پروتئینهای فاز حاد

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis, RA) یک بیماری التهابی مزمن است که در مراحل اولیه مفاصل کوچک و بزرگ را گرفتار می‌سازد. این بیماری جزو بیماریهای اتوایمیون سیستمیک می‌باشد که عامل اتیولوژیک آن مشخص نمی‌باشد. عوامل محیطی و ژنتیکی در مستعد نمودن فرد در ابتلا به بیماری نقش دارند. نسبت ابتلا در زنان بیشتر از مردان است و افرادی که از نظر ژنتیکی دارای HLA-DR4 و یا HLA-DW4 می‌باشند نسبت به این بیماری آسیب‌پذیرترند(۱). یکی از مشخصات ایمونولوژیکی RA تولید فراوان یک نوع اتوآنتی‌بادی است. این اتوآنتی‌بادی که برای قسمت F_c مولکول IgG ویژگی دارد، فاکتور روماتوئید(Rheumatoid Factor,RF) نامیده می‌شود. تیتر بالای RF در سرم بیش از ۹۰-۸۰ درصد بیماران مبتلا به RA وجود دارد(۲). RF می‌تواند از ایزوتیپهای مختلف (IgG، IgA، IgM وحتی IgE) باشد(۳). برخی از مطالعات نشان می‌دهند که شدت بیماری و علایم خارج مفصلی در بیماران RF^+ (Seropositive) در مقایسه با بیماران RF^- (Seronegative) بیشتر است(٤).

این مقاله در قالب طرح پژوهشی در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اراک به ثبت رسیده است.

I) دانشیار ایمونولوژی، دانشکده بهداشت، بخش ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران، تهران.

II) کارشناس ارشد ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اراک، اراک (*مولف مسؤول).

III) کارشناس ارشد آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اراک، اراک.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

علت این امر را به تشکیل کمپلکسهای ایمنی در بیماران RF^+ نسبت می‌دهند(۵). همچنین میزان برخی از پروتئینها از جمله اجزاء کمپلمان و پروتئینهای فاز حاد در این بیماران تغییر می‌کند(٦). احتمالاً ما بین بیماران مبتلا به RA که Seropositive می‌باشد و آنها که Seronegative هستند از نظر تظاهرات کلینیکی تفاوتهایی وجود دارد(۷). بر این اساس در این مطالعه دو گروه از بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت (RF^+ و RF^-) انتخاب شدند و میزان C-Reactive Protein (CRP) در این دو گروه و ارتباط آن با غلظت ایزوتیپهای RF در سرم و مایع مفصل مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

نمونه‌های مورد آزمایش ـ بعد از تشخیص قطعی بیماری (تایید شده توسط پزشک معالج) بطور تصادفی از بین بیماران مبتلا به RA نمونه‌های سرم و مایع مفصل زانوی ٤٥ بیمار جمع‌آوری و تا زمان انجام آزمایش تحت دمای $-۲۰^{\circ}C$ نگهداری شدند.

سنجش فاکتور روماتوئید با روش لاتکس ـ RF (RF-Latex)ـ ابتدا سرم بیماران بمدت ۳۰ دقیقه در حرارت $٥٦^{\circ}C$ در بن ماری قرار گرفت تا جزء کمپلمان آن غیرفعال شود. سپس سرم بیمار با بافر فسفات ۰/۱۵ مولار (PH=۷/۲) تا تیتر ۱:۲۰ رقیق گردید. سپس بر روی یک لام زمینه سیاه، یک قطره از سرم رقیق شده بیمار، یک قطره از سرم کنترل مثبت و یک قطره از سرم کنترل منفی ـ بطور جداگانه ـ قرار داده شد و به هر نمونه یک قطره آنتی‌ژن لاتکس (ساخت شرکت ایران پژوهان ـ سری ٤٧١١٠، سال ۱۳۷۸) اضافه گردید و با اپلیکاتور چوبی مخلوط شد. بعد از ۳ دقیقه نتیجه در زیر نور چراغ مطالعه بررسی شد. در صورت وجود آگلوتیناسیون شدت آن از +۱ تا +٤ گزارش گردید.

براساس روش RF-Latex بیماران مبتلا به RA به دو گروه $RF^{(+)}$ (Seropositive RA , SP-RA) و $RF^{(-)}$ (Seronegative RA, SN-RP) تقسیم‌بندی شدند. از ٤٥ بیمار مبتلا به RA، ۳۵ نفر RF^+ و ۱۰ نفر RF^- بودند. حدود ٦٥٪ بیماران (۲۹ نفر) زن و ۳۵٪ آنان (١٦ نفر) نیز مرد بودند(جدول شماره ۱).

اندازه‌گیری غلظت فاکتور روماتوئید به روش ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ـ غلظت فاکتور روماتوئید از کلاسهای RF IgA و RF IgM با روش ELISA مورد سنجش قرار گرفت(۸). این روش به اختصار شامل مراحل زیر بود:

۱- میکروپلیت الیزا (Nunc;Denmark No:018267) بوسیله Human IgG (غلظت ۲۰ug/ml) پوشیده شد.

۲- در مرحله بعد نمونه‌ها با رقت مشخص بصورت duplicate به حفره‌ها اضافه شدند.

۳- رقت مناسب از کونژوگه‌های اختصاصی ضد IgM و IgA(F(ab) 2HRP-Goat-anti-human IgM&IgA:sigma) به نمونه‌ها اضافه گردید.

٤- با ضافه کردن سوبسترای O-Phenyl Diamine جذب نوری در طول موج ٤٩٢ mm خوانده شد و غلظت RF در نمونه‌ها از روی منحنی استاندارد اندازه‌گیری گردید(لازم به توضیح است که در پایان هر مرحله بمدت

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی جنس، میانگین سن، مدت بیماری و طول مدت درمان در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

گروه بیماران	تعداد	جنس		میانگین سنی	مدت بیماری	طول مدت درمان
		مذکر	مؤنث	(سال)	(سال)	(ماه)
SP-RA*	۳۵	۱۲	۲۳	٤٨ ± ۱۳/٤°	٦ ± ٤/٥	١٤ ± ۱۲
SN-RA**	۱۰	٤	٦	٤١/٧ ± ۲۰	۷/٥ ± ۱۱	٦١ ± ٩٨

اعداد بصورت انحراف معیار± میانگین بیان شده‌اند

* Seropositive-RA ** Seronegative-RA

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

۲ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷°C صورت گرفت و حفرها سه بار با بافر PBS/Tween20 شستشو داده شدند).

اندازه‌گیری کیفی میزان CRP- برای اندازه‌گیری CRP از کیت شرکت ایران پژوهان (سری ۳۷۱۱۱، سال ۱۳۷۸) و بر اساس دستورالعمل مربوط به آن استفاده شد. یک قطره از سرم بیمار و سرمهای کنترل مثبت و کنترل منفی بطور جداگانه بر روی لام قرار داده شد و یک قطره CRP لاتکس (حاوی آنتی‌بادی ضد CRP متصل به ذرات لاتکس) به هر سرم اضافه شد سپس با اپلیکاتور مخلوط و بعد از دو الی پنج دقیقه نتیجه آزمایش خوانده شد.(شدت درجه آگلوتیناسیون به صورت +۱ تا +٤ گزارش شد).

نتایج

غلظت فاکتور روماتوئید از کلاس IgM RF و IgA RF در سرم و مایع مفصل بیماران RA با روش ELISA مورد سنجش قرار گرفت. نتایج نشان داد که غلظت RF در سرم با مایع مفصل تفاوت نداشت.از نظرمیانگین غلظت IgM RF و IgA RF بین بیماران SP-RA و بیماران SN-RA اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید(P<۰/۰۰۱)(جدول‌شماره ۲). با سنجش میزان CRP در دو گروه از بیماران RA، مشخص گردید که در گروه SP-RA، ۵/۷٪ از بیماران از نظر CRP، منفی و ۹٤/۳٪ آنان مثبت (از +۱ تا +٤) بودند در حالیکه در گروه SN-RA، ۷۰٪ از بیماران از نظر CRP منفی و ۳۰٪ آنان مثبت (از +۱ تا +۲) بودند(جدول شماره۳و٤).

جدول شماره ۲- میانگین غلظت IgM RF و IgA RF در بییماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

فاکتورروماتوئید / گروه بیماران	IgM RF(µg/ml)		IgA RF(µg/ml)	
	سرم	مایع مفصل	سرم	مایع مفصل
SP-RA* (n=۳۵)	۱۲۱ ± ۱۲۰	۱۲۰ ± ۱٤۵	۷٤ ± ۸۹	۷٦ ± ۷۸
SN-RA** (n=۱۰)	٤/۳ ± ۸/۲	۳/۰٦ ± ٦	۲/۸ ± ۵	۲/٤ ± ۳/٦

اعداد بصورت انحراف معیار± میانگین ذکر شده‌اند

* Seropositive-RA ** Seronegative-RA

جدول شماره ۳- رابطه شدت آگلوتیناسیون CRP و غلظت فاکتور روماتوئید در سرم مبتلایان به آرتریت روماتوئید

درجه آگلوتیناسیون CRP در سرم / غلظت RF در سرم (µg/ml)		۰	+۱	+۲	+۳	+٤
SP-RA*	IgMRF	۲۱	۷۰/۵	۷٦/۹	۱۰۷/۲	۲۰۵
	IgARF	۱۷	۲۵	٤۱/۵	۵۷/٤	۱۵۵/٤
	تعداد	(۳)	(۳)	(٦)	(۱۲)	(۱۱)
SN-RA**	IgMRF	۱/۵	۱/٤	۲/٦	–	–
	IgARF	۰/۲	۵/۵	۱/۸	–	–
	تعداد	(۷)	(۲)	(۱)		

اعداد داخل پرانتز معرف تعداد نمونه‌ها می‌باشند

* Seropositive-RA ** Seronegative-RA

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

جدول شماره ۴- رابطه شدت آگلوتیناسیون CRP و غلظت فاکتور روماتوئید در مایع مفصلی مبتلایان به آرتریت روماتوئید

درجه آگلوتیناسیون CRP در مایع مفصلی / غلظت RF در مایع مفصلی (µg/ml)		۰	۱+	۲+	۳+	٤+
SP-RA*	IgMRF	۱۰/۷	٤٦/٦	۱۵۵	۱۲۲	۱۵۹
	IgARF	۵	۳۸/٤	٦۸	۹۷/۵	۱٤۸
	تعداد	(۲)	(٦)	(۷)	(٦)	(۱٤)
SN-RA**	IgMRF	۱/۲	۲/۵	۳	–	–
	IgARF	۱/۷	۳	۱	–	–
	تعداد	(٦)	(۳)	(۱)		

اعداد داخل پرانتز معرف تعداد نمونه‌ها می‌باشند.

* Seropositive-RA ** Seronegative-RA

آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که بین گروه بیماران SP-RA و گروه SN-RA اختلاف معنی‌داری از نظر میزان CRP وجود دارد (P<۰/۰۰۰۱). در گروه بیماران SP-RA، همبستگی معنی‌داری بین میزان CRP سرمی با IgM RF سرمی (P<۰/۰۰٤، r=۰/٤۷) و CRP مفصلی با IgM RF مفصلی (P<۰/۰۱۵، r=۰/٤) وجود دارد. همچنین همبستگی قوی میان CRP سرمی با IgA RF در سرم (P<۰/۰۰۰۱، r=۰/۵۹) و CRP مفصلی با IgA RF (P<۰/۰۰۰۱، r=۰/٦۹) مشاهده گردید. ارتباط معنی‌داری بین میزان CRP و RF با طول مدت درمان و مدت بیماری در بیماران مبتلا به RA مشاهده نشد.

بحث

بیماری آرتریت روماتوئید یکی از بیماریهای خودایمن غیرمختص به عضو با اتیولوژی ناشناخته است. از جمله معیارهای تشخیصی این بیماری، خشکی صبحگاهی مفاصل، درد و تورم مفاصل، ندولهای زیرجلدی و وجود فاکتور روماتوئید در سرم و مایع مفصل این بیماران است. RF در سرم بیش از ۹۰٪ از بیماران RA وجود دارد(۱).

مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات کلینیکی و شدت بیماری در گروه بیماران Seropositive-RA در مقایسه با گروه Seronegative-RA متفاوت است(٤). یکی از فاکتورهایی که میزان آن در بیماران مبتلا به RA زیاد می‌شود CRP(C-Reactive Protein) است(۹). CRP یکی از پروتئینهای فاز حاد است که در مرحله حاد بیماریها افزایش می‌یابد. مقدار این پروتئین در سرم و مایعات بدن افراد سالم بسیار اندک است. در واکنشهای التهابی، در عفونتهای باکتریایی و ویروسی، تب روماتیسمی، سکته قلبی حاد، سرطان، سل و آرتریت روماتوئید فعال مقدار CRP افزایش می‌یابد(۹).

در این تحقیق، میزان IgM RF و IgA RF و CRP در سرم و مایع مفصل بیماران مبتلا به RA مورد سنجش قرار گرفت و بر اساس نتایج حاصل از تست RF-Latex، بیماران به دو گروه Seropositive(RF^+) و Seronegative(RF^-) تقسیم شدند و آنالیز آماری بین این دو گروه صورت گرفت(جدول شماره ۱).

با اندازه‌گیری CRP در بین این دو گروه مشخص گردید که اختلاف معنی‌داری بین گروه بیماران SP-RA و گروه

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

SN-RA از نظر وجود میزان این پروتئین وجود دارد بطوریکه بیش از ۹٤٪ از بیماران SP-RA واجد CRP بودند، در حالیکه تنها در حدود ۳۰٪ از بیماران گروه SN-RA از نظر CRP مثبت بودند(جدول شماره ۳و ٤).

بنظر می‌رسد که فاکتور روماتوئید نقش مهمی در تولید CRP داشته باشد. RF قادر است با IgG کمپلکس ایمنی ایجاد نماید. این کمپلکس در بخشهای مختلف بدن از جمله غشاء مفاصل رسوب می‌نماید و با فعال نمودن سیستم کمپلمان باعث ارتشاح سلولهای دفاعی به محل می‌گردد، نتیجه آنکه واکنش التهابی در محل ایجاد می‌شود و بدنبال آن ضایعات بافتی ایجاد می‌گردد. در اثر ضایعات بافتی و تخریب سلولها، میزان CRP افزایش می‌یابد(۵).

بنظر می‌رسد ارتباط مثبتی بین میزان RF و CRP وجود داشته باشد(۱۰). همچنین می‌توان در مراحل اولیه بیماری با سنجش میزان آنها میزان پیشرفت بیماری را پیشگویی نمود(۱۱، ۱۲). برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح CRP و RF با HLA-DRB1 ارتباط دارد(۱۳). در مطالعه‌ای که قبلا انجام پذیرفت مشخص گردید که غلظت IgM RF و IgA RF در سرم با مایع مفصل تفاوت ندارد(۱٤). در این مطالعه مشخص گردید که همبستگی بسیار قوی بین CRP سرمی و مفصلی وجود دارد(r=۰/۸۹ ،P<۰/۰۰۰۱). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که نوع ایزوتیپ فاکتور روماتوئید در تغییرات هیستوپاتولوژیک بیماران مبتلا به RA دخالت دارد. در بیمارانی که فقط از نظر IgM RF مثبت هستند شدت ضایعات مفاصل در مقایسه با بیمارانی که از نظر IgA RF مثبت هستند کمتر است(۱۵). از طرف دیگر، در بیماران مبتلا به RA بین ضایعات استخوانی و سطح CRP ارتباط وجود دارد(۱٦).

نیز با تعیین ارتباط بین CRP و ایزوتیپهای فاکتور روماتوئید مشخص گردید که در گروه بیماران SP-RA همبستگی بین میزان CRP با IgA RF (r = ۰/۵۹ ، P<۰/۰۰۰۱) در مقایسه با IgM RF (r=۰/٤۷،P<۰/۰۰٤) بیشتر است. این نتایج ثابت می‌کنند که میزان CRP در بیمارانی که از نظر IgA RF مثبت هستند بیشتر از بیمارانی است که IgM RF مثبت می‌باشند. همچنین در مطالعه‌ای که Lehtimaki و همکاران انجام دادند مشخص گردید که شدت بیماری و میزان CRP و ESR در بیماران مبتلا به RA که از نظر IgA RF مثبت هستند بیشتر می‌باشد(۱۷).

در مجموع میزان CRP در گروه بیماران SP-RA در مقایسه با گروه SN-RA بیشتر است. همچنین واکنشهای التهابی و ضایعات مفصلی و شدت بیماری در گروه SP-RA بیشتر از گروه SN-RA می‌باشد. بین میزان CRP، فاکتور روماتوئید و ایزوتیپهای IgM RF و IgA RF همبستگی معنی‌دار و مثبتی وجود دارد. بنظر می‌رسد که CRP در تشدید واکنشهای التهابی و ارتشاح سلولی در مفاصل دخالت دارد. بنابراین افزایش مقدار CRP در سرم تنها از نظر تشخیص بلکه از نظر شدت بیماری و واکنش بیمار نسبت به درمان نیز اهمیت دارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات استاد ارجمند جناب آقای دکتر جعفر فرقانی‌زاده که در اجراء این پژوهش ما را یاری نمودند تقدیر می‌گردد.

منابع

1- Singal D.P, Green D, Reid B, et al., HLA-D region genes and rheumatoid arthritis: Ann-Rheum-Dis: 1992, 51: 23-28.

2- Carson D.A, Rheumatoid factors: in kelly.W.N: Harris-E.D, Ruddy-S, Sledge C.B(eds). Textbook of Rheumatology, W.B.saunders, philadelphia, 1989, PP:198-207.

3- Gruber B, Ballon P.D: IgE rheumatoid factors. Clin-Exp-Immunol; 1998, 71(4): 289-294.

4- Fujiami M, Sato K, Kashiwazaki S, et al., Caparable histological appearance of synovitis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: Clin-Exp-Rheumatol; 1997,15(1):11-17.

5- Williams RC: Rheumatoid factors: Historical, prospective, origin and possible role in disease. J-Rheumatol, 1992, 19(1): 42-45.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

6- matsuda Y, Yamanaka K, Higami K, et al., Time lay between active joint-inflamation and radiological progression in patiens with early rheumatoid arthritis. J- Rheumatol. 1998, 25(3): 427-432.

7- Ardvidsson NG, Gudbjornsson B, Hallgren R, et al., Concordant message of different inflamatory markers in patient with rheumatoid arthritis. Ups-J-Med-Sci; 1998, 103(1): 35-42.

8- Shokri F, Mageed R.A, Jefferis R.A, : Quantitative ELISA for measurment of rheumatoid factors associated cross-reactive idiotypes in serum from patient with rheumatoid arthritis. Brith- J- Rheumatol; 1993, 32(7): 862-869.

9- Plant M.J, Jones PW, Lewis P.A, et al., Patterns of radiological progresion in early rheumatoid arthritis. J- Rheumatol; 1998, 25(3): 417-426.

10- Palmela I, Iaasonen I, Kankaanpaa E,: Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis. J- Rheumatol; 1997, 24(7): 1280-1284.

11- Amans S, Paimela L, Leirisalo M, et al., Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF, and CRP. Rheumatol, 2000, 39(9): 1009-1013.

12- Scott D.L: Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. Rheumatol, 2000, 39 suppl 1, 24-29.

13- Listing J, Rau R, Muller B, et al., HLA-DRB1 genes, rheumatoid factors , and elevated C-reactive protein: independent risk factor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. J- Rheumatol; 2000, 27(9): 2100-2109.

14- Mosayyebi Gh, Forghanizadeh J, Gholestan B, et al., Differential production of IgM and IgA rheumatoid factors in peripheral blood and synovial of patients with rheumatoid arthritis. Med-J-Islam - Repub Iran; 1997, 11(2): 91-97.

15- Houssien DA, Jonsson T, Davies E, et al., Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid. Scan-J-Rheum: 1998, 27(1): 46-53.

16- Plant MJ , William AL , O'Sullivan MM , et al. , Relationship between time - integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; 2000, 43(7): 1473-1477.

17- Lehtimaki MY, Kautiainen H, et al., Hip involvement in seropositive rheumatoid arthritis. Scan-J-Rheum; 1998, 27(6): 406-409.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 15:15 IRST on Sunday November 19th 2017

COMPARISON OF C-REACTIVE PROTEIN (CRP) LEVEL AND RHEUMATOID FACTOR ISOTYPES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

F. Shokri, Ph.D [I] **Gh. Mosayyebi, Ms* [II] *M. Raffei, Ms* [III]

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease. Production of Rheumatoid Factor(RF) is a characteristic feature of the majority RA patients. Previous studies showed there are differences between seropositive-RA(SP-RA) and seronegative-RA(SN-RA), regarding clinical manifestations.

In this study the level of CRP was measured in serum and synovial fluid of 45 RA patients by latex agglutination test. The concentration of IgM RF and IgA RF was also quantitated by ELISA. The patients were divided in two groups (SP-RA, n=35 and SN-RA, n=10) based on the Latex agglutination test.

The results show that the level of CRP in SP-RA was significantly higher than that of SN-RA ($p<0.0001$). This correlation was more evident for the IgA RF ($r=0.59$, $p<0.0001$) as compared to the levels IgM RF ($r=0.47$, $p<0.004$).

These results indicated that there is correlation between CRP and RF levels. However IgA RF may be considered as a marker for disease severity.

Key Words: **1) Rheumatoid Arthritis** **2) Rheumatoid Factor** **3) C-Reactivev Protein**

This article is recorded in the undersecretary of research of Arak University of Medical Sciences and Health services.

I) Associate Professor of Immunology, School of public Health, Department of Immunology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

*II) Ms. In Immunology, Arak University of Medical Sciences and Health Services, Arak, Iran.(*Corresponding author)*

III) Ms. In Biostatics, Arak University of Medical Sciences and Health Services, Arak, Iran.