

بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

علم و تحقیق کلید قطعی پیشرفت کشور است .
تولید علم و تحقیقات ، حیات آینده کشور است .
مقام معظم رهبری

دستورالعمل تهیه گزارش نهایی طرح های تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

پژوهشگر گرامی

با سلام

با توجه به اهمیت بهره‌گیری از چارچوب مناسب در تهیه گزارش نهایی طرح های تحقیقاتی لطفا ضمن رعایت موارد زیر گزارش نهایی طرح خود را آماده نموده و به معاون پژوهشی مرکز تحقیقاتی / دانشکده مربوطه یا هسته پژوهشی یا کمیته تحقیقات دانشجویی تحویل نمایید.

دستورالعمل تهیه گزارش نهایی طرح های تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی

عنوان: ارزش تشخیصی استفاده همزمان از تستهای آزمایشگاهی فاکتور روماتوئید (RF) و Anti-ccp در
آرتريت روماتوئيد

(اگر محصول پایان نامه دانشجویی است ذکر شود)

مجری / مجریان :

دکتر رامین آذرهوش

دکتر مهرداد آقائی

واحد مربوطه:

(دانشکده / مرکز تحقیقات / هسته پژوهشی / توسعه تحقیقات بالینی / کمیته تحقیقات دانشجویی / EDC)

تاریخ تصویب طرح :

۸۵/۱۰/۲۰

تاریخ ارائه گزارش نهایی:

خرداد ۹۳

شماره قرارداد:

۳/۳۵/۶۰۰۳ پ گ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی

عنوان: ارزش تشخیصی استفاده همزمان از تستهای آزمایشگاهی فاکتور روماتوئید (RF) و Anti-ccp در
آرتريت روماتوئيد
(اگر محصول پایان نامه دانشجویی است ذکر شود)

مجری / مجریان :

دکتر رامین آذرهوش

دکتر مهرداد آقائی

واحد مربوطه:

(دانشکده / مرکز تحقیقات / هسته پژوهشی / توسعه تحقیقات بالینی / کمیته تحقیقات دانشجویی / EDC)

همکاران اصلی:

دکتر عباسعلی کشتکار

سهیلا صمدزاده

تاریخ تصویب طرح :

۸۵/۱۰/۲۰

تاریخ ارائه گزارش نهایی: خرداد ۹۳

شماره قرارداد:

۳/۳۵/۶۰۰۳ پ گ

فهرست مطالب:

شماره صفحه	فهرست
۵	چکیده (فارسی و انگلیسی)
۷	فصل اول (مقدمه و بیان مسئله، مروری بر متون، اهداف کلی، اهداف فرعی و کاربردی)
۸	فصل دوم (مواد و روش اجرای تحقیق)
۹	فصل سوم (یافته‌های پژوهش)
۱۱	فصل چهارم (بحث، نتیجه گیری و انتقال دانش)
۱۲	فصل پنجم (گزارش مالی)
۱۲	فصل ششم (فهرست منابع و پیوستها)

چکیده:

عنوان : ارزش تشخیصی استفاده همزمان از تستهای آزمایشگاهی فاکتور روماتوئید (RF) و Anti-ccp در آرتریت روماتوئید

مجری/مجریان: دکتر رامین آذرهوش - دکتر مهرداد آقایی

همکاران: دکتر عباسعلی کشتکار - سهیلا صمدزاده

آدرس پستی و پست الکترونیک مجری:

تاریخ تصویب طرح: ۸۵/۱۰/۲۰

اعتبار طرح: ۲۲۴۹۶۰۰۰

مدت اجرای طرح: ۱۴ ماه

مقدمه و هدف: آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی منتشر و مزمن است که آنتی بادی های پپتید آنتی سیکلیک سیتروولین (آنتی ccp) و RF به عنوان آنتی بادی های اختصاصی در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید مطرح شده اند و هر دو از اهمیت تشخیصی بالایی برخوردارند. هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی آنتی بادی های ضد پپتید حلقوی سیتروولین و فاکتور روماتوئید در گروهی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید است.

مواد و روش ها: تست آنتی CCP و فاکتور روماتوئید در ۳۹۰ نمونه سرم مورد آزمایش قرار گرفت. 238 نفر با معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا مبتلا به آرتریت روماتوئید بوده و ۱۵۲ نفر فرد سالم غیر مبتلا به این بیماری به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. آنتی CCP به روش ELISA و فاکتور روماتوئید با روش آگلوتیناسیون لاتکس کیفی انجام شد. داده ها در نرم افزار رایانه ای SPSS وارد شده و به کمک آزمونهای آماری T و مجذور کا تحلیل، و $p < 0.05$ معنا دار تلقی شد.

نتایج: آزمون آنتی CCP در ۱۹۶ مورد از مجموع ۲۳۸ بیمار مبتلا به RA مثبت، و حساسیت این آزمون در بیماران ما ۸۲ درصد بود. در گروه شاهد تست آنتی CCP در ۱۴۷ مورد منفی و در ۵ مورد مثبت بود، بنابراین ویژگی این تست برای آرتریت روماتوئید ۹۶ درصد بود. تست RF در ۲۰۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مثبت بوده و لذا حساسیت RF در آرتریت روماتوئید ۸۶ درصد بود. در گروه شاهد RF در ۲۸ مورد مثبت بود. بنابراین ویژگی این تست برای آرتریت روماتوئید ۸۱ درصد میباشد. بررسی استفاده همزمان از دو تست نشان داد وجود یک تست، مثبت حساسیت تشخیص را برای آرتریت روماتوئید به ۸۹٪ میرساند.

نتیجه گیری: ویژگی آنتی CCP از RF بالاتر بوده ویژگی بالای تست آنتی CCP مزیت خاص آن را تأمین میکند و اهمیت آن در بیماران RF منفی است. در همزمانی استفاده از دو تست، وجود یکی از این دو (اگر مثبت شود) حساسیت را بالا میبرد ولی اگر بدنبال مثبت شدن هر دو آنتی بادی باشیم این حساسیت کم میشود.

کلید واژه: Anti-ccp، فاکتور روماتوئید، آرتریت روماتوئید، ارزش تشخیصی
تعداد کلمات متن چکیده: ۳۳۰

Diagnostic value of simultaneous use of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis

Abstract

Background and Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic and chronic disease. Anticitrullinated anticyclic antibody (Anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) are applied for the diagnosis

of rheumatoid arthritis. This study was designed to evaluate the diagnostic value of anticitrullinated cyclic

antibody and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients.

Materials and Methods: This laboratory study was done on 238 affected RF patients and 152 RF symptom free subjects in Gorgan, Iran. Anti-CCP and RF were measured by ELISA and Latex agglutination.

Results: Out of 238 patients with rheumatoid arthritis Anti-CCP test was positive in 196 patients, and the

sensitivity was 82%. In control group, Anti-CCP was positive in 5 cases, and the specificity for RA was

96%. RF test was positive in 206 patients and sensitivity for RF in rheumatoid factor was 86%. In control

group, RF was positive in 28 cases and specificity was 81%. Positive RF and Anti-CCP (simultaneously)

showed sensitivity as 89%.

Conclusion: The specificity of CCP is higher than RF and therefore can be substituted as diagnosis of rheumatoid factor.

Keywords: Anti-CCP, Rheumatoid factor, Rheumatoid arthritis

فصل اول

مقدمه و بیان مسأله:

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی منتشر و مزمن است که ممکن است بسیاری از بافت های بدن را درگیر سازد اما به طور عمده به مفاصل صدمه وارد میکند و موجب سینوویت پرولیفراتیو غیر سوپوراتیو می شود که غالباً منجر به تخریب غضروف و جمود مفصلی (Ankylosis) می گردد. اگر چه علت ایجاد RA نامشخص است اما خود ایمنی نقشی محوری در پیشرفت و مزمن شدن آن دارد. مشخصه درگیری مفصلی در آرتریت روماتوئید تشکیل پانوس سینوئیل است. پانوس یک سینوویوم در حال تکثیر است که سلولهای تک هسته ای در آن ارتشاح یافته اند. التهاب مفصل ناشی از کموناکسی و فعالیت گلبولهای سفید چند هسته ای، رها شدن پروستانوئیدها و تولید همزمان رادیکالهای آزاد میباشد.

در پاتوژنز بیماری سلولهای T نقش اساسی دارند و مسئول ماهیت مزمن و تخریبی RA می باشند. آنتی ژنهایی که باعث القا این واکنش خود ایمنی می شوند هنوز بدرستی مشخص نشده اند ولی گفته شده که کلاژن نوع II و گلیکوپروتئین - ۳۹ غضروف نقش مهمتری دارند. حدود ۸۰٪ از افراد مبتلا به RA دارای اتو آنتی بادی بر علیه قسمت FC ملکول IgG خود هستند (فاکتور روماتوئید= RF). اتو آنتی بادی جدیدی که بر علیه پروتئین سیتروبلین مثل فیلا گرین و شکل در حال گردش آن (CCP) ساخته میشود امروزه مورد توجه بیشتری قرار گرفته اند. گفته شده که با استفاده از این آنتی بادی ها میتوان با دقت و صحت بالاتری نسبت به تشخیص و درمان به موقع بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مطمئن بود.

استفاده از فاکتور روماتوئید IgM که در حال حاضر به عنوان یک تست سرولوژیک در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید مرسوم است به دلیل ویژگی پائین آن دارای محدودیت هایی است. با استفاده از آنتی بادی Anti-ccp که به کمک متد آزمایشگاهی Ezyme-linked immunosorbent assay قابل تشخیص است میتواند تحولی در تشخیص اختصاصی تر آرتریت روماتوئید ایجاد نماید (۱).

با وجودیکه سالهاست از RF در تشخیص آرتریت روماتوئید استفاده میشود، ولی به دلیل ویژگی و حساسیت نسبتا پائین آن مشکل ساز بوده است و همواره راهحالی برای ارتقای ارزش تشخیصی یک تست آزمایشگاهی برای تشخیص دقیق تر و خصوصا زودری آرتریت روماتوئید مورد توجه خاص بوده است. استفاده از گلبولهای سرخ حساس شده گوسفند و بهد از آن فیکساسیون لاتکس مورد تجربه قرار گرفت و هر کدام با محدودیت های خاص خود همراه بودند که در کتب مرجع به آنها پرداخته شده است. در طی سالهای اخیر تلاشها نشان داده که اتو آنتی بادهای دیگری به غیر از RF در خون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وجود دارد که با روش ایمونوفلورسانس آنها را میتوان مشخص کرد (۱).

وقتی که این آنتی بادهای در سرم بیماران بیماری وجود داشته باشد، در تشخیص آرتریت روماتوئید ویژگی بالائی در حد ۸۸ تا ۹۹٪ دارد، ولی حساسیت آن در تشخیص آرتریت روماتوئید پائین بوده و به کمتر از ۵۰٪ میرسد که در نهایت استفاده از آنرا به عنوان یک تست بالینی محدود مینماید (۲).

مطالعات نشان داد که بیشتر این واکنش پذیرها (reactivity) به این اتو آنتی ژنها به نواحی حاوی سیتروکلین در این آنتی ژنها مربوط میگردد و آنتی بادی های ضد پروتئین سیتروکلین با روشهای آنزیمی که نسبت به روش های ایمونوفلورسانس از تکرار پذیری بالاتری برخوردار است و نیز سهولت بیشتری دارد، انجام پذیر خواهد بود. در ابتدا حساسیت ۷۶٪ و ویژگی ۹۶٪ را در بیماری آرتریت روماتوئید نشان دادند که حساسیت و ویژگی نسبتا خوبی برای تشخیص این بیماری میباشد (۳).

با وجودی که آرتریت روماتوئید یک بیماری پیشرونده و آماسی سیستمیک است، ولی تشخیص زودرس آن برای ممانعت از ابتلا به ضایعات تخریب کننده ضروری است. تشخیص زود هنگام آرتریت روماتوئید باعث شروع به موقع و زود رس درمان ضد روماتیسمی شده و در نتیجه باعث بهبود Outcome بیمار می شود و کلید موفقیت درمان بستگی به این دارد که بیمارانی را که مستعد ضایعات آروزیو هستند در فرصت زمانی کوتاهتری از آغاز بیماریشان شناسائی کنیم تا قبل از آن که ضایعات تخریبی و غیر قابل برگشت در آنان بروز نماید، درمان موثر را آغاز نمائیم (۴). با اینکه از فاکتور روماتوئید بطور شایع بعنوان مارکر سرولوژیک استفاده میشود ولی حساسیت آن در برخی مطالعات ۷۵،۵٪ و ویژگی آن ۷۸،۷٪ گزارش گردیده که استفاده از آن را با محدودیت روبرو ساخته است. لیکن متاآنالیزها نشان داده که حساسیت و ویژگی آنتی CCP در آرتریت روماتوئید به ترتیب ۶۷٪ و ۹۵٪ است، در حالیکه برای فاکتور روماتوئید این مقدار ۶۹٪ و ۸۵٪ بوده است. لذا در سال ۲۰۰۹ تست آنتی CCP در معیارهای تشخیصی انجمن روماتولوژی آمریکا و کالج اروپائی روماتیسم وارد شده است (۵).

۲- اهداف و فرضیات :

الف - اهداف اصلی : بررسی اهمیت و ارزش تست های آزمایشگاهی روتین فاکتور روماتوئید و استفاده همزمان از تست های جدید تشخیصی آنتی بادی Anti-ccp و فاکتور روماتوئید در تشخیص آرتریت روماتوئید.

ب- اهداف اختصاصی :

- ۱- تعیین حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) تست RF در تشخیص آرتریت روماتوئید.
- ۲- تعیین حساسیت و ویژگی تست ANTI CCP در آرتریت روماتوئید.
- ۳- تعیین ارزش اخباری مثبت و منفی تست RF در آرتریت روماتوئید.
- ۴- تعیین ارزش اخباری مثبت و منفی تست آنتی CCP در آرتریت روماتوئید.
- ۵- تعیین حساسیت و ویژگی کاربرد همزمان تست های RF و ANTI CCP
- ۶- تعیین ارزش اخباری مثبت و منفی کاربرد همزمان تست های RF و ANTI CCP

ج - هدف کاربردی : تشخیص زودرس آرتریت روماتوئید برای شروع به موقع درمان های ضد روماتوئیدی در بیمارانی که RF آنها منفی است. این تشخیص زود هنگام به بهتر کردن پیش آگهی بیماران می انجامد.

د- فرضیات :

- ۱- حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی تست آنتی CCP در تشخیص آرتریت روماتوئید مشابه با تست RF است.
- ۲- ارزش تشخیصی کاربردی همزمان تست های RF و ANTI CCP بیش از کاربرد هریک به تنهایی است .

مروری بر متون :

تعدادی آنتی بادی در گذشته برای آرتریت روماتوئید توصیف شده اند و اهمیت پاتوژنیک آنها و نیز ارزش شان برای تشخیص این بیماری شرح داده شده است. اخیراً آنتی بادی جدیدی مطرح شده که آنتی سی سی پی نام دارد و بر علیه پروتئین هایی چون فیلا گرین و شکل در حال گردش آن ساخته میشود و گفته شده ویژگی بالایی در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید دارد لذا به عنوان یک ابزار تشخیص آزمایشگاهی قوی برای تشخیص زودرس آرتریت روماتوئید مطرح گردیده است. این آنتی بادی بطور موضعی درمفاصل مبتلا به آرتریت روماتوئید ساخته میشود و پروتئین های Anti-ccp آنتی بادی سیترولینه (که غالباً "فیبرین ها هستند) در بافت سینوویال بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید یافت می گردند (۱و۲).

۲- آنتی بادی های پتید آنتی سیکلیک سیترولینه (آنتی ccp) به عنوان آنتی بادی های اختصاصی در بیماری آرتریت روماتوئید مطرح شده اند. مطالعات نشان داده است که این آنتی بادی با outcome رادیو گرافیک بیماران مرتبط است. بررسی نشان داده است که آنتی بادی anti-ccp در تشخیص زودرس RA به ویژه در افراد سرونکاتیبو که در آنها آنتی ccp مثبت با outcome رادیو گرافیک و فونکسیونل ارتباط دارد حائز ارزش و اهمیت است (۳).

۳- ایمونیزاسیون بر علیه پروتئین های سیترولینه اتفاقی است که تقریباً به بیماری آرتریت روماتوئید انحصار دارد اگر چه آنتی بادی های ضد پروتئین سیترولینه (ACPA) ممکن است قبل از شروع علائم بالینی ایجاد گردند. حتی اگر وجود ACPA بنظر نرسد که یک فنوتیپ مشخصی از آرتریت را در شروع علائم آشکار میسازد. ولی قادر است که یک بیماری را که دارای

سیری پیشرونده و مخرب است را به ما نشان دهد علیرغم ویژگی بسیاری که مثبت بودن تست ACPA برای بیماری آرتریت روماتوئید دارد مثبت شدن تست ACPA نمی تواند همواره با تشخیص سنتی آرتریت روماتوئید در تظاهرات کلینیکی همراهی نماید (۴).

۴- در بسیاری از بیماران روماتوئید آرتریت علائم بالینی می تواند به نحوی غیراختصاصی باشد که انطباق بیماران را با کرایتریای مورد تأیید کالج آمریکایی روماتولوژی با اشکال روبرو سازد. در این موارد است که اتوانتی بادی اختصاصی کارآیی خود را پیدا میکند. آنتی سی سی پی ممکن است در ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران در مراحل اولیه آرتریت روماتوئید تشخیصی باشد (معمولاً) پس از ۳ تا ۶ ماه از ظهور علائم اولیه بیماری). اختصاصی بودن این تست در حدود ۹۵ تا ۹۸ درصد در فرم مجزانشده آرتریت که هنوز به آرتریت روماتوئید گسترش پیدا نکرده میباشد (۴ و ۵)

فصل دوم

مواد و روش اجرای تحقیق:

- نوع مطالعه و جامعه مورد مطالعه و نحوه اندازه‌گیری‌ها:

نوع مطالعه : توصیفی - مقطعی (Cross-Sectional)

جامعه مورد مطالعه :

بیمارانی که طی مدت یکسال (از ابتدا تا انتهای سال ۸۵) به کلینیک‌های فوق تخصصی دولتی و خصوصی شهر گرگان مراجعه کرده‌اند که شامل مبتلایان به آرتریت روماتوئید (RA) بر اساس تشخیص معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا (ACR) برای طبقه‌بندی RA بودند (به تعداد ۲۳۸ نفر) و همچنین گروه شاهد (به تعداد ۱۵۲ نفر) که مشتمل بر افراد سالم بودند.

نمونه پژوهش :

سطح سرمی فاکتور روماتوئید و anti-ccp در ۳۹۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و گروه شاهد

مشخصات واحدهای مورد پژوهش : بیماران مبتلا به آرتریت که با معیارهای پذیرفته شده بین‌المللی تشخیص آرتریت روماتوئید در آنان داده شده است (۲۳۸ نفر) و همچنین افراد سالم که از نظر سنی و جنسی match شده بودند. محیط پژوهش : مراکز تخصص تشخیصی روماتولوژی

ابزارهای گردآوری اطلاعات:

اطلاعات لازم از بیماران از طریق مصاحبه، معاینه فیزیکی و بررسی پرونده‌های پزشکی آنان بدست آمد. سپس نمونه خون افراد مورد مطالعه (به میزان ۵ سی‌سی) برای تست‌های آنتی CCP و RF گرفته و پس از لخته شدن و با سانتریفوژ (۲۰۰۰g) سرم آنان جدا شده، و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۱۸- درجه در فریزر نگهداری شدند. تست آنتی CCP با روش الایزا با استفاده از کیت GENESIS و تست RF به روش لاتکس (OM EGA) توسط کارشناسان مجرب در شرایط یکسان آزمایشگاهی انجام شدند. بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت آنتی CCP مقادیر بالاتر از ۱۵ واحد در میلی لیتر (U/ml) مثبت در نظر گرفته شدند. مبنای تست مثبت RF، آگلوتیناسیون لاتکس و شدت آن مطابق با دستور شرکت سازنده بود که از مثبت تا منفی در نظر گرفته شد.

متغیرها: مطابق با جدول

مشخصات متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
				پیوسته گسسته		اسمی رتبه ای		
سن بیمار	x		x					سال
جنس بیمار	x				x		مرد - زن	
تست RF	x				x		تست کیفی سرولوژیکی	مثبت یا منفی
تست آنتی ccp	x				x		تست الایزا	>15U/ml

روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی با استفاده از آزمون T و داده های کیفی با آزمون مجذور کا انجام شد و $p < 0.05$ از نظر آماری معنا دار تلقی شد.

ملاحظات اخلاقی:

اطلاعات دموگرافیکی و آزمایشگاهی تمامی شرکت کنندگان بیمار و سالم در این مطالعه پس از ضبط حفظ شده و پیش از انجام تست در این مطالعه آگاهی لازم داده شده و اجازه کسب شده است (اگرچه انجام تمامی تست ها برای بیماران جهت تشخیص و پی گیری بیماریشان ضرورت داشته است). نتایج تستهای مثبت بیماران پیگیری بالینی شده است.

فصل سوم

یافته های پژوهش

تعداد نمونه های مورد مطالعه شامل ۳۹۰ نمونه سرم بود که ۲۳۸ نمونه (۱۳۹ زن و ۹۹ مرد) مربوط به بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بود و ۱۵۲ نمونه (۹۶ زن و ۵۶ مرد) مربوط به کسانی بود که مبتلا به آرتریت روماتوئید نبودند. گروه شاهد (افراد سالم) شامل افرادی در ظاهر سلامت بودند که از نظر سنی و جنسی با گروه مبتلا به RA همسان سازی (match) شده بودند. میانگین سنی در بیماران $39/36 \pm 18/31$ سال (دامنه ۱۹ تا ۶۳ سال) و در گروه شاهد $38/25 \pm 18/19$ سال (دامنه ۱۷ تا ۶۸ سال) بود. در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به RA، از نظر جنسی و سنی تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p > 0.05$).

تست آنتی CCP در ۱۹۶ مورد از ۲۲۸ بیمار مبتلا به RA مثبت بود (واکنش بالا تر از ۱۵ را بر طبق نظر شرکت سازنده کیت، مثبت تلقی نمودیم)، بنابراین حساسیت این آزمون در بیماران ما ۸۲ درصد بود (جدول ۱). تستهای آنتی CCP و RF در تعداد قابل توجهی از بیماران واکنش پذیری مستقلی از هم نشان دادند. در ۱۸۴ نفر (۹۳.۸٪) از بیمارانی که آنتی CCP مثبت داشتند RF نیز مثبت بود ولی در ۱۲ مورد (۶.۲٪) RF منفی بود. در گروه شاهد تست آنتی CCP در ۱۴۷ مورد منفی و در ۵ مورد مثبت بود، بنابراین ویژگی این تست برای آرتریت روماتوئید ۹۶ درصد بود. در ۴ مورد از ۵ موردی که آنتی CCP مثبت بود، RF نیز مثبت بود. تست RF در ۲۰۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مثبت بود، بنابراین حساسیت RF در آرتریت روماتوئید ۸۶ درصد بود. در ۱۹۱ بیمار از بیمارانی که RF مثبت داشتند آنتی CCP نیز مثبت و در ۱۵ مورد منفی بود. لذا ۷ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که تست آنتی CCP منفی داشتند، دارای RF مثبت بودند. در گروه شاهد RF در ۲۸ مورد مثبت بود. بنابراین ویژگی این تست برای آرتریت روماتوئید ۸۱ درصد می باشد. در ۸ نفر از افراد شاهدی که RF مثبت داشتند، آنتی CCP نیز مثبت و در ۲۰ نفر منفی بود. بررسی استفاده همزمان از دو تست نشان داد وجود یک تست مثبت (اگر یکی از این دو تست مثبت باشد) حساسیت تشخیصی را برای آرتریت روماتوئید بالا برده به ۸۹٪ می رساند. از طرف دیگر نیاز به انجام تست (+) برای هر دو آنتی بادی فوق میتواند حساسیت را پائین تر آورده به ۷۱٪ برساند. مثبت شدن هر دو تست از نظر ویژگی کمی فراتر از ویژگی anti-ccp به تنهایی شده و به ۹۷٪ می رسد. (جدول ۱).

ارزش اخباری مثبت در تست anti-ccp برای آرتریت روماتوئید ۸۸٪ و برای RF معادل ۷۸٪ بود. ارزش اخباری منفی نیز برای این دو تست به ترتیب ۷۵ و ۷۴ درصد بود.

بررسی استفاده همزمان از دو تست نشان داد وجود یک تست مثبت (اگر یکی از این دو تست مثبت باشد) ارزش اخباری مثبت ۸۵ و ارزش اخباری منفی به ۸۷ درصد میرسد. از طرف دیگر نیاز به انجام تست (+) برای هر دو آنتی بادی فوق ارزش اخباری مثبت را به ۹۱ و ارزش اخباری منفی را به ۶۶ درصد می رساند.

جدول ۱ - حساسیت و ویژگی و ارزش های اخباری تست های آنتی CCP و RF در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

تست	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
ANTI- CCP	%۸۲	%۹۶	%۸۸	%۷۵
RF	%۸۶	%۸۱	%۷۸	%۷۴
RF یا CCP	%۸۹	%۸۹	%۸۵	%۸۷
RF و CCP	%۷۱	%۹۷	%۹۱	%۶۶

تشخیص آرتریت روماتوئید بعنوان یک بیماری سیستمیک آماسی مزمن در غالب موارد کار چندان راحتی نیست و اهمیت تشخیص به موقع این بیماران هنگامی اهمیت خود را نشان میدهد که بدانیم درمان به موقع بیمار میتواند بر روی outcome بیمار تاثیر اساسی خواهد داشت. پس تشخیص زودرس به کمک روشهای آزمایشگاهی اهمیت بسیار می یابد (۶).

مطالعات اولیه ای که با استفاده از کیت های الایزا برای آنتی CCP انجام شده بود حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۸ و ۹۸ درصد را نشان میدادند ولی با استفاده از کیت هایی که بعدها مورد استفاده قرار گرفت ، حساسیت به ۸۰ و ویژگی به ۹۸ درصد نیز رسید در واقع این تست توانست کمک شایسته ای در افتراق بیماری RA از آرتریت های خود محدود شونده ، خصوصا در ابتدای بیماری بنماید. اما بسته به روش مورد استفاده محققین و نیز استفاده از نسل اول یا دوم این کیت ها ، آمارهای متفاوتی از سوی محققین ارائه شده است (۷).

در این مطالعه ، ما حساسیت ۸۲ درصد و ویژگی ۹۶ درصد را برای تشخیص اولیه RA ذکر می نمائیم و با توجه به متا آنالیزی که توسط Hayashi و همکاران نشان داده شده حساسیت بالاتر (در برابر ۶۷٪) ولی ویژگی تقریبا یکسان (در برابر ۹۵٪) داشته است (۵). مطالعه Sauerland و همکاران حساسیت و ویژگی ۷۴٪ و ۹۵٫۵٪ را برای anti-ccp و حساسیت و ویژگی ۶۹٫۷٪ و ۸۱٪ را برای تست RF ذکر نموده اند (۸). اندک تفاوت هایی که میان مطالعات مختلف هست را به این موضوع معطوف میداریم که سوای استفاده از متدها و کیت های مختلف ، گروه های متفاوتی از بیماران و نیز افراد سالم مورد مطالعه قرار گرفته اند ، که آنتی بادی هایی را دارا بوده اند که علیه اپی توپ های مختلف ساخته شده و همانگونه که در بیماری های خود ایمنی دیگر نیز صدق میکند ، تولید آنتی CCP تحت تاثیر آلل های مختلف HLA قرار دارد و از آنان تاثیر می پذیرد. مثبت شدن سرم از نظر آنتی CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ممکن است با وجود آلل های HLA-DR4 در بیماران ارتباط داشته باشد. گفته شده رابطه تنگاتنگی مابین وجود یکی از دو کپی آللهای HLA-DR4 B1*04 با سطح سرمی آنتی CCP موجود است و افزایش سطحی تا حدود ۱۰ برابر را در بیماران واجد این آلل ها ، ایجاد مینماید (۹).

ضمنا ، ویژگی بالای تست آنتی CCP مزیت خاص آن را تامین میکند و آن اهمیت آن در بیماران RF منفی است . در مطالعه ما حساسیت تست آنتی CCP در بیماران RF منفی ۶ درصد بود و همچنین ۷ درصد از بیماران مبتلا به RA که تست anti-CCP منفی داشتند ، دارای تست RF مثبت بودند. در مطالعه ما استفاده همزمان از دو تست نشان داد وجود یک تست مثبت (اگر یکی از این دو تست مثبت باشد) حساسیت تشخیصی را برای آرتریت روماتوئید بالا برده به ۸۹٪ میرساند. از طرف دیگر نیاز به انجام تست (+) برای هر دو آنتی بادی فوق (هم anti-ccp مثبت باشد و هم RF) میتواند حساسیت را پائین تر آورده به ۸۱٪ برساند . از طرفی دیگر اگر بدنال مثبت شدن هر دو تست در بیمار باشیم ، ویژگی چندان تغییری نمیکند و مشابه با ویژگی anti-ccp است و این موضوع را Lee و همکاران خاطر نشان ساخته اند (۱۰).

همچنین نتایج این مطالعه در مورد ارزش اخباری تست های anti-ccp و RF با نتایج حاصل از مطالعات محققان دیگر اختلاف اندکی دارد که دلیل آن میتواند استفاده از کیت های مختلف تجارتي باشد و البته قابل ملاحظه نیست .

در مطالعه Lee و همکاران ارزش اخباری مثبت برای anti-ccp ۸۲٫۹٪ و برای RF ۷۶٫۸٪ ذکر شده (۱۰) ولی Jaskowski و همکارانش مقدار ۹۶٪ را برای anti-ccp ذکر کرده اند (۱۱). در مقاله Lee ارزش اخباری منفی برای anti-ccp ۷۹٪ و برای RF ۷۵٫۲٪ گزارش شده است (۱۰).

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی همکاران ان معاونت بالاخص واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی که ما را در انجام طرح و تدوین گزارش نهایی یاری کردند تشکر و قدر دانی می کنیم.

فصل پنجم
گزارش مالی اجرای طرح

هزینه	به ریال
۱- جمع هزینه‌های پرسنلی	۴۴۸۰۰۰۰
۲- جمع هزینه‌های آزمایشات و خدمات تخصصی	-
۳- جمع هزینه‌های وسایل	۱۷۸۶۶۰۰۰
۴- جمع هزینه‌های مسافرت	-
۵- جمع هزینه‌های دیگر	۱۵۰۰۰۰
جمع کل	۲۲۴۹۶۰۰۰

- 1-Schaller M,Burton DR,Ditzel HJ.Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis : linkage between an animal model and human disease. Nat immunol 2001;2:746-53.
- 2-Hoet RM, Van Veronij WJ :The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis.In : Smolen JS,Kalden J,Miani RN,eds . Rheumatoid arthritis. Berlin Springer, 1992; 299-318.
- 3-Schellekens GA, de Jong BA, Van den Hoogen FH, van de Putte LB , van Veronij WJ . Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273-81.
- ۴- Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-ccp antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis . QJM, 2007. Apr ; 100(4): 193-201.
- ۵-Hayashi N, Kumagai S,Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis . rinsho Byori 2010 May;58(5): 466-79.
- 6-Mottonen T , Hannonen P , Korpela M , Nissila M , Kaytiainen H , Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002 ; 46:894-8.
- 7-Saraux A , Berthelot JM, Chales G , Le Henaff C , Mary JK, Thorel V, et al . Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum Dis. 2002 ; 61: 505-10.
- ۸ - Sauerland U,Becker H,Seidel M,Schotte H,Willeke P, Schorcut A,Schluer B,Domschke W, Gaubitz M. Clinical utility of the anti-ccp assay :Experience with 700 patients . Ann N Y Acad Sci,2005; Jun; 1050:314-8.
- ۹-Kapitany A,Szabo Z, Lakos G, Aleksza M , vegvari A,Soos L,Karanyi Z, Sipka S, Szegedi G, Szekanecz Z, 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.
- ۱۰-Lee Dm, schur PH. Clinical utility of the anti-ccp assay in patients with rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2003; Sep;62(9):870-4.
- 11-Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakkos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.J Rheumatol 2010 ;aug 1;37(8):1582-8.

نام و نام خانوادگی	نوع مسئولیت و همکاری در اجرای طرح	تاریخ و امضا
دکتر رامین آذرهوش	مجری اول	
دکتر مهرداد آقایی	مجری دوم	
دکتر عباسعلی کشتکار	مشاور آمار و متدولوژی	
سهیلا صمدزاده	همکار طرح	