Original Article

Evaluating the correlation between serum anti-CCP level and disease activity index in rheumatoid arthritis

Esalatmanesh K[1*], Taghadosi M[2], Matini M[1], Mousavi GA[3], Asis M[1]

1- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran
2- Department of Medical Surgical Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran
3- Department of Biostatistics and Public Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

Received April 25, 2009; Accepted October 24, 2009

Abstract:

Background: Rheumatoid arthritis (RA), one of the most prevalent autoimmune diseases in the world, affects about 1% of population. It is shown that the titration of this antibody has some correlation with disease activity index. The goal of present study was to evaluate the correlation between anti-Cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) titration and disease activity index.
Materials & Methods: In this cross-sectional study 105 RA patients were considered for American College of Rheumatology (ACR) criteria; serum anti-CCP level, and ESR of all participants were checked after venipuncture. In addition, disease activity index form and Visual Analog Scale (VAS) were completed for each patient. The correlation between disease activity index (DAS28), ESR and VAS was evaluated. The numbers of tendered and swollen joints and anti-CCP level were analyzed using Kolomogrov-Smirnov, t test, Levene and Mann-Whitney statistical tests.
Results: The mean disease activity index in positive and negative anti-CCP patients was 11.5±4.7 and 8.6±1.4, respectively (P=0.023). In positive and negative anti-CCP patients the mean swelling joints was 2.3±2.1 and 1.1±0.7, respectively (P=0.031). Mean tender joints in positive and negative anti-CCP patients was 6.1±4.6 and 3.6±1.8, respectively (P=0.046). In positive and negative anti-CCP patients the mean of ESR was 36.8±24.8 and 10.3±6.7, respectively (P<0.0001). Also the mean VAS in positive and negative anti-CCP patients was 42.1±32.8 and 18.8±9.1, respectively (P=0.007).
Conclusion: Considering the correlation between anti-CCP titration and disease activity index, this test can be used as a factor of disease activity in RA.

Keywords: Disease Activity Index, Rheumatoid arthritis, Anti-CCP

* **Corresponding Author.**
Email: kamalesalatmanesh@yahoo.com
Tel: 0098 913 161 6775
Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: *No*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

بررسی ارتباط سطح سرمی Anti CCP و فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

کمال اصالت منش[1*]، محسن تقدسی[2]، محمد متینی[1]، سید غلامعباس موسوی[3]، مرضیه عسیس[4]

خلاصه

سابقه و هدف: آرتریت روماتوئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطح خونی Anti CCP با فعالیت بیماری ارتباط دارد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سطح خونی Anti CCP و فعالیت بیماری طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی-تحلیلی روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس معیارهای ACR (American College of Romatology) انجام شد و پس از خون‌گیری سطح خونی Anti CCP و ESR آنها چک شد. همچنین، اندکس فعالیت بیماری و VAS (Visual Analog Scale) محاسبه گردید. ارتباط بین اندکس فعالیت بیماری (DAS28)، ESR، VAS، تعداد مفاصل متورم و تعداد مفصل دردناک با سطحAnti CCP به وسیله آزمون‌های آماری Mann-Whitney، Levene، t و Kolomogrov-Smirnov آنالیز شد.

نتایج: میانگین اندکس فعالیت بیماری در بیماران با Anti CCP مثبت؛ ۱۱/۵±۴/۷ و در بیماران با Anti CCP منفی؛ ۸/۶±۱/۴ بود (P=۰/۰۲۳). تعداد مفاصل و تعداد مفاصل دردناک در گروه Anti CCP مثبت بیشتر از گروه دیگر بود (به ترتیب، ۲/۳±۲/۱ در برابر ۱/۱±۰/۷ مفصل؛ P=۰/۰۳۱ و ۶/۱±۴/۶ در برابر ۳/۶±۱/۸ مفصل؛ P=۰/۰۴۶). میانگین ESR افراد Anti CCP مثبت و منفی به ترتیب ۳۶/۸±۲۴/۸ و ۱۰/۳±۶/۷ بود (P<۰/۰۰۰۱) و میانگین VAS آنها نیز به ترتیب ۴۲/۱±۳۲/۸ و ۱۸/۸±۹/۱ بود (P =۰/۰۰۷).

نتیجه گیری: با توجه به اینکه بین سطح خونی Anti CCP و اندکس فعالیت بیماری ارتباط معنی داری وجود داشت، می‌توان از این تست در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به عنوان عامل پیش بینی کننده فعالیت بیماری استفاده کرد.

واژگان کلیدی: اندکس فعالیت بیماری، آرتریت روماتوئید، Anti CCP

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹، صفحات۵۶-۵۱

مقدمه

آرتریت روماتوئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی است که در حدود ۱ درصد مردم جهان گرفتار آن هستند. در این بیماری التهاب غشای سینوویال مفاصل کوچک و بزرگ را به صورت قرینه درگیر می‌کند و تشخیص زودرس و درمان مناسب برای کنترل بیماری لازم است [۱].

بیماری آرتریت روماتوئید اغلب با بررسی فاکتور روماتوئید شناسائی می شود. این تست در ۸۰-۶۰ درصد بیماران مثبت می‌شود، تست حساسی است ولی زیاد اختصاصی نیست و در افراد سالم، ابتلا عفونت‌ها یا دیگر بیماری‌های خود ایمنی نیز مثبت می‌شود [۳-۲]. آنتی‌بادی ضد فاکتور پری نوکلئار (APF) در اجسام داخل سیتوپلاسمی سلول‌های اپیتلیالی مخاط دهان مشخص می‌گردد [۴]. آمینو اسید نادر سیترولین در فیلاگرین دیده می‌شود که قسمت عمده اپی‌توپ آنتی ژنی است و ایمیونو اسی آنزیمی که از پپتیدهای سیترولینه استفاده می‌کند، به عنوان یک هدف آنتی ژنی می‌تواند جایگزین مناسبی برای تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید باشد [۵]. آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیترولینه (CCP) اخیرا شناسایی شده‌اند و مارکر فوق العاده ویژه (specific) برای آرتریت روماتوئید می‌باشند [۶]. این آنتی‌بادی‌ها معمولا از کلاس IgG هستند و ویژگی ۹۷ درصد برای آرتریت روماتوئید دارند، در مراحل اولیه بیماری مثبت می‌شوند و ارزش پیشگویی‌کننده بالایی دارند. بیمارانی که Anti CCP مثبت

[1] استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[2] مربی، گروه داخلی جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[3] مربی، گروه آمار و بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[4] دستیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسوول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بلوار پزشک، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۱۶۷۷۵ **دورنویس:** ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: kamalesalatmanesh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۵ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۸/۸/۲

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

هستند، نسبت به آنهائی که Anti CCP منفی هستند تغییرات رادیولوژیک و تخریب مفصلی بیشتری دارند [۷]. اگرچه Anti CCP نسبت به RF از ویژگی بیشتری برخوردار است (Anti CCP=97% و RF=63%)، ولی حساسیت مشابهی دارد (Anti CCP=80% و RF=79%). این آنتی‌بادی در مراحل اولیه بیماری در ۷۹ درصد بیماران دیده می‌شود [٤]. در مطالعه Glasnović و همکاران بین متغیرهای Anti CCP و فعالیت بیماری ارتباط معنی‌داری یافت نشد [۸]. از طرف دیگر Papadopoulos و همکاران نشان دادند بیمارانی که Anti CCP مثبت دارند تعداد مفاصل دردناک و همچنین تعداد مفاصل متورم بیشتری داشته و همچنین اندکس فعالیت بیماری (DAS28) آنها بیشتر است [۹]. با توجه به تناقضات موجود و از آنجائی که اندازه گیری سطح سرمی Anti CCP در بیماران مبتلا به RA تست جدیدی است که اخیرا در کشورمان انجام می‌شود، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی Anti CCP با فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و به منظور آغاز کردن زودتر درمان این بیماران انجام شد؛ چرا که اگر بتوان شدت بیماری را زودتر دریافت، می‌توان از بروز عوارض دیگر بیماری جلوگیری کرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با طراحی مقطعی از نوع تحلیلی روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک تخصصی روماتولوژی انجام شد. روش نمونه‌گیری غیر تصادفی (آسان) بود و کلیه بیماران توسط روماتولوژیست معاینه شدند. همه بیمارانی که حداقل ٤ معیار از ۷ معیار بیماری آرتریت روماتوئید بر اساس شاخصه‌های ACR را دارا بودند، به عنوان بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید شناخته شده و وارد مطالعه گردیدند. این معیارها شامل موارد ذیل بودند:

۱- در گیری حداقل سه منطقه مفصلی و بیشتر؛ ۲- درگیری قرینه مفاصل به طور همزمان؛ ۳- درگیری مفاصل دست؛ ٤- خشکی صبحگاهی بیش از یک ساعت؛ ٥- تغییرات رادیوگرافی؛ ٦-RF مثبت و ۷- ندول روماتوئید. افرادی که حاضر به خون دادن نبودند، مبتلایان به سایر بیماری‌های خود ایمنی و التهابی و آنهایی که RF منفی بودند، از مطالعه خارج شدند. با توجه به تعداد اندک مردان مبتلا به آرتریت روماتوئید در طول انجام مطالعه (۳ مورد)، این مطالعه صرفا بر روی زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شد و مردان از مطالعه کنار گذاشته شدند. میزان فعالیت بیماری بر اساس فرمول DAS28 سنجیده شد.

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

این فرمول یک فرمول بین المللی جهت ارزیابی فعالیت بیماری می‌باشد. در این فرمول t معادل تعداد مفاصل دردناک، sw معادل تعداد مفاصل متورم و VAS نمره درد بر اساس مقیاس بینایی می‌باشد. همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد؛ ارزیابی فعالیت بیماری در این فرمول شامل ارزیابی بالینی (تعداد مفاصل متورم و دردناک) و آزمایشگاهی ESR است. در این فرمول میزان درک بیمار از درد نیز وارد شده است و از معیار VAS که یک معیار تبدیل متغیر کیفی درد به یک متغیر کمی است، استفاده می‌گردد. این معیار بین صفر تا ۱۰۰ متغیر است. در این معیار بیمار به بیشترین میزان درد تجربه شده نمره ۱۰۰ و به کمترین شدت درد (عدم وجود درد) نمره صفر می‌دهد. فرمول DAS28 به دو شکل جهت ارزیابی فعالیت بیماری به کار می‌رود: ۱- DAS28 مبتنی بر ESR و ۲- DAS28 مبتنی بر CRP. در DAS28 (CRP) متغیر آزمایشگاهی دخیل در محاسبه فعالیت CRP می‌باشد و در DAS28 (ESR) متغیر آزمایشگاهی دخیل در محاسبه فعالیت ESR می‌باشد. VAS مقیاس آنالوگ بینایی و شاخص تبدیل درد از یک متغیر کیفی به یک متغیر کمی می‌باشد. میزان شدت دردی را که بیمار احساس می‌کند بر روی مقیاس VAS که به ٦ بخش با رنگ‌های مختلف به شرح ذیل مشخص می‌گردد علامت می‌زند: برای اندازه گیری شدت درد با این ابزار ضمن نشان دادن آن به بیمار از وی خواسته می‌شود تا شدت دردی را که احساس می‌کند با زدن علامت روی ستون مربوطه، مشخص کند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- نمودار ارزیابی شدت درد بر اساس مقیاس VAC

۰	۱-۲٤	۲٥-٤۹	٥۰-۷٤	۷٥-۹۹	۱۰۰
بدون درد	درد بسیار کم	درد متوسط	درد کمی شدید	درد خیلی شدید	شدیدترین درد
سبز	آبی	زرد	نارنجی	قرمز روشن	قرمز تیره

پس از پر کردن فرم شماره ۱ (فرم DAS28)، میزان 5cc خون هپارینه با رضایت از بیمار گرفته شد. در آزمایشگاه ESR به روش Westergreen و Anti CCP به روش ELISA چک گردید (در این روش آنتی‌بادی‌های IgG بر ضد پپتیدهای حلقوی سیترولینه به وسیله کیت EUROIMMUN ساخت کشور آلمان چک می‌شود). دراین روش نقطه cut-off بر اساس واحد نسبی (Relative Unit; RU) عدد ۱٥ تعریف شده است. اعداد کمتر یا مساوی آن منفی، و بیشتر از آن مثبت در نظر گرفته شد [۸]. اطلاعات بیماران وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/٥ وارد گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری Kolomogrov-Smirnov، t، Levene، Mann-Whitney استفاده شد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

کلیه اطلاعات افراد مورد مطالعه با رعایت امانت محرمانه باقی ماند.

نتایج

میانگین سنی مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت ۱۱/۵ ± ۴۰/۹ سال و میانگین گروه Anti CCP منفی ۱۲/۱ ± ۳۸/۵ سال بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۴۴۳) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- شاخص های آماری سن بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بر حسب وضعیت Anti CCP

وضعیت Anti CCP	تعداد	سن		P
		میانگین	انحراف معیار	
RU< ۱۵ (مثبت)	۹۰	۴۰/۹	۱۱/۵	۰/۴۴۳
RU≥ ۱۵ (منفی)	۱۵	۳۸/۵	۱۲/۱	
کل افراد مورد مطالعه	۱۰۵	۴۰/۶	۱۱/۶	

میانگین تعداد مفاصل متورم مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت ۲/۳ مفصل و در گروه Anti CCP منفی ۱/۱ مفصل بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۱). همچنین، میانگین تعداد مفاصل دردناک افراد گروه اول و دوم به ترتیب ۶/۱ و ۳/۶ مفصل بود (P=۰/۰۴۶). میانگین سرعت رسوب گلبول‌های قرمز مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت بالاتر از گروه دیگر بود (۳۶/۸ در برابر ۱۰/۳؛ P<۰/۰۰۰۱). همچنین در افراد دارای Anti CCP مثبت میزان VAS نیز بالاتر از افراد گروه دوم بود (۴۲/۱ در مقابل ۱۸/۸؛ P =۰/۰۰۷) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- شاخص های آماری متغیرهای مورد مطالعه بر حسب وضعیت Anti CCP

	وضعیت Anti CCP	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P
ESR (میلی متر بر ساعت)	RU< ۱۵ (مثبت)	۹۰	۳۶/۸	۲۴/۸	<۰/۰۰۰۱
	RU ≥ ۱۵ (منفی)	۱۵	۱۰/۳	۶/۷	
visual analog scale	RU< ۱۵ (مثبت)	۹۰	۴۲/۱	۳۲/۸	۰/۰۰۷
	RU ≥ ۱۵ (منفی)	۱۵	۱۸/۸	۹/۱	
متعداد مفاصل دردناک	RU< ۱۵ (مثبت)	۹۰	۶/۱	۴/۶	۰/۰۴۶
	RU ≥ ۱۵ (منفی)	۱۵	۳/۶	۱/۸	
تعداد مفاصل متورم	RU< ۱۵ (مثبت)	۹۰	۲/۳	۲/۱	۰/۰۳۱
	RU ≥ ۱۵ (منفی)	۱۵	۱/۱	۰/۷	

میانگین فعالیت بیماری در مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت ۱۱/۵±۴/۷ بوده و این در حالی است که در گروه Anti CCP منفی ۸/۶±۱/۴ بود. این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۲۳) (جدول شماره ۳).

جدول شماره۳- شاخص‌های آماری فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بر حسب وضعیت Anti CCP

وضعیت Anti CCP	تعداد	فعالیت بیماری		P
		میانگین	انحراف معیار	
RU< ۱۵ (مثبت)	۹۰	۱۱/۵	۴/۷	۰/۰۲۳
RU≥ ۱۵ (منفی)	۱۵	۸/۶	۱/۴	

بحث

میانگین فعالیت بیماری در مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت ۱۱/۵±۴/۷ و در گروه Anti CCP منفی ۸/۶±۱/۴ بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۲۳). در مورد ارتباط این آنتی بادی با فعالیت بیماری یک سری مطالعات انجام شده است، که به برخی از آنها اشاره می‌شود: در مطالعه Glasnović و همکاران، تیتر Anti CCP به عنوان یک فاکتور پیش‌گویی‌کننده تغییرات اروزیو در مفصل و همچنین میزان فعالیت بیماری در نظر گرفته شد. در این مطالعه فعالیت بیماری به وسیله DAS28 سنجیده شد و بین متغیرهای Anti

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

CCP و DAS28 ارتباط معنی‌داری یافت نشد [۸]. در مطالعه حاضر ارتباط بین این دو معنی‌دار بود؛ به این معنی که شدت بیماری در بیمارانی که Anti CCP مثبت بودند، بیشتر بود (P=۰/۰۲). در مطالعه Papadopoulos و همکاران که به جهت بررسی ارتباط Anti CCP با تظاهرات کلینیکی بیماری و فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به RA انجام شد، آنهایی که Anti CCP مثبت داشتند، تعداد مفاصل دردناک (P<۰/۰۰۱) و همچنین مفاصل متورم بیشتری داشتند (P<۰/۰۰۱). همچنین، اندکس فعالیت بیماری (DAS28) آنها بیشتر بود (P<۰/۰۰۱) [۹]. در مطالعه حاضر نیز نتایج مشابهی به دست آمد. به طوری‌که میانگین تعداد مفاصل متورم مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت، ۲/۳ مفصل و در گروه Anti CCP منفی، ۱/۱ مفصل بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۱) و میانگین تعداد مفاصل دردناک مبتلایان به آرتریت روماتوئید با Anti CCP مثبت، ٦/۱ مفصل و در گروه Anti CCP منفی، ۳/٦ مفصل بود. این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰٤٦). در مطالعه Serdaroğlu و همکاران ارتباط بین Anti CCP و فعالیت بیماری، تغییرات رادیولوژیک و ژنوتیپ بررسی شد. ٤۰ بیمار با RA و ۳۸ بیمار با فیبرومیالژیا بررسی شدند و ارتباطی بین Anti CCP و DAS28، VAS، CRP، ESR و تغییرات رادیولوژیک به دست نیامد [۱۰]. در حال حاضر روش‌های متفاوتی که در یک زمان از چند فاکتور موثر بر فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید استفاده می‌کنند جهت ارزیابی فعالیت بیماری ابداع شده‌اند. از جمله این شاخص‌ها SDAI (Simplified Disease Activity Index)، CDAI (Clinical Disease Activity Index) و DAS28 (Disease Activity Score 28) می‌باشند. شاخص‌هایی که در این فرمول مورد استفاده قرار گرفته‌اند، شامل تعداد مفاصل دردناک، تعداد مفاصل متورم، ESR و VAS (میزان درک درد توسط بیمار) می‌باشند [۱۱]. در DAS28 (CRP) متغیر آزمایشگاهی دخیل در محاسبه فعالیت، CRP می‌باشد و در DAS28 (ESR) متغیر آزمایشگاهی دخیل در محاسبه فعالیت، ESR می‌باشد. تفاوت نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف نیز می‌تواند به همین دلیل باشد به عنوان مثال در مطالعه Glasnović و همکاران [۸] که رابطه معنی‌داری بین فعالیت بیماری و Anti CCP یافت نشد، فعالیت بیماری بر اساس DAS28 (CRP) محاسبه شده است و در مطالعه حاضر بر اساس DAS28 (ESR) شدت فعالیت بیماری در افرادی که Anti CCP مثبت داشتند بیش از دو برابر افرادی بود که Anti CCP منفی بودند. بنابراین، هر چه مقدار Anti CCP بالاتر باشد شدت بیماری بالاتر خواهد بود (P<۰/۰۰۱). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که افزایش Anti CCP می‌تواند درک بیمار را از درد افزایش دهد و در بیمارانی که تیتر Anti CCP بالاتری دارند، احساس درد بیشتر از سایر افراد است. در رتبه بعدی، مفاصل حساس ارتباط معنی‌داری با Anti CCP نشان داد؛ به این مفهوم که بالاتر بودن تیتر Anti CCP با افزایش تندرنس (حساسیت) مفاصل همراه است. به طور کلی در این مطالعه توانستیم یک ارتباط معنی‌داری بین Anti CCP و فعالیت بیماری پیدا کنیم.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه بین سطح خونی Anti CCP و اندکس فعالیت بیماری ارتباط معنی‌داری وجود داشت، می‌توان از این تست در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به عنوان عامل پیش بینی کننده فعالیت بیماری استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر تامین هزینه‌های مالی این طرح کمال تشکر و قدردانی به عمل آورند.

References:

[1] Firestein GS. Rheumatoid Arthritis. In: Harris E, Budd R, Firestein G, Genovese M, Sergent J. Kelley's Text Book of Rheumatology. 7th ed. Saunders; 2004. p. 996-1078

[2] Bruce C. Disorders of Immune System &connective Tissue. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jamson JL, Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill Professional; 2004. p. 308-10

[3] Louis Bridges S, Anne Davidson JR. Rheumatoid Factor. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1227-40.

[4] van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. ***Clin Exp Rheumatol*** 1999; 17(6): 689-97.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

[5] Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Vincent C, Salama G, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. ***J Clin Invest*** 1993; 92(3): 1387-93.
[6] 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.
[7] Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. ***Rheumatology (Oxford)*** 2006; 45(4): 478-80.
[8] 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): 345-8.
[9] Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A, Galanopoulou VK. Does the presence of anti-CCP autoantibodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? ***Clin Rev Allergy Immunol*** 2008; 34(1): 11-5.
[10] Serdaroglu M, Cakırbay H, Deger O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. ***Rheumatol Int*** 2008; 28(10): 965-70.
[11] Aletaha D, Funovits J, Ward MM, Smolen JS, Kvien TK. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. ***Arthritis Rheum*** 2009; 61(3): 313-20.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]