

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

Esalatmanesh K^{1*}, Taghadosi M², Matini M¹, Mousavi GA³, Asis M¹

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

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Spring 2010; Vol 14, No 1, Pages 51-56

بررسی ارتباط سطح سرمهی Anti CCP و فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتربیت روماتوئید

۱* کمال اصالت منش ، ۲ محسن تقاضی ، ۳ محمد متینی ، ۴ سید غلامعباس موسوی ، ۵ مرضیه عسیس

خلاصه

سابقه و هدف: آرتربیت روماتوئید یکی از شایع ترین 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 مقاطعی-تحلیلی روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به آرتربیت 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، انداخت فعالیت بیماری و VAS (Visual Analog Scale) محاسبه گردید. ارتباط بین انداخت فعالیت بیماری (DAS28)، VAS، ESR، تعداد مفاصل متورم و تعداد مفاصل دردناک با سطح Anti CCP به وسیله آزمون‌های آماری Kolomogrov-Smirnov t-Levene و Mann-Whitney آنالیز شد.

نتایج: میانگین انداخت فعالیت بیماری در بیماران با Anti CCP مثبت: $11/5 \pm 4/7$ و در بیماران با Anti CCP منفی: $4/4 \pm 8/7$ بود ($P=0/023$). تعداد مفاصل و تعداد مفاصل دردناک در گروه Anti CCP مثبت بیشتر از گروه دیگر بود (به ترتیب، $2/3 \pm 2/1$ در برابر $1/1 \pm 0/7$) $P=0/031$; $6/1 \pm 4/6$ در برابر $1/8 \pm 3/6$ مفصل: ($P=0/046$). میانگین ESR افراد Anti CCP مثبت و منفی به ترتیب $10/0001$ و $10/3 \pm 6/7$ بود ($P<0/0001$) و میانگین VAS آنها نیز به ترتیب $18/8 \pm 9/1$ و $4/2 \pm 3/2$ بود ($P=0/007$).

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

واژگان کلیدی: انداخت فعالیت بیماری، آرتربیت روماتوئید، Anti CCP

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹، صفحات ۵۶-۵۱

مقدمه

بیماری آرتربیت روماتوئید اغلب با بررسی فاکتور روماتوئید شناسائی می‌شود. این تست در ۶۰-۸۰ درصد بیماران مبتل می‌شود، تست حساسی است ولی زیاد اختصاصی نیست و در افراد سالم، ابتلا عفونت‌ها یا دیگر بیماری‌های خود ایمنی نیز مثبت می‌شود [۲-۳]. 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 عمدۀ اپی‌توب آنتی ژنی است و ایمینونو اسی آنزیمی که از پیتیدهای سیترولینه استفاده می‌کند، به عنوان یک هدف آنتی ژنی می‌تواند جایگزین مناسبی برای تشخیص بیماری آرتربیت روماتوئید باشد [۵]. آنتی‌بادی‌های ضد پیتید حلقوی سیترولینه (CCP) اخیراً شناسایی شده‌اند و مارکر فوق العاده ویژه (specific) برای آرتربیت روماتوئید می‌باشند [۶]. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً از کلاس IgG هستند و ویژگی ۹۷ درصد برای آرتربیت روماتوئید دارند، در مراحل اولیه بیماری مثبت می‌شوند و ارزش پیشگویی کننده بالایی دارند. بیمارانی که Anti CCP مثبت

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

۱ استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۲ مریبی، گروه داخلی جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
کاشان

۳ مریبی، گروه آمار و بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۴ دستیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
کاشان

***نشان لویسله مسؤول:**
کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بلوار پزشک، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰ - ۰۹۱۳ ۱۶۱۶۷۷۵

پست الکترونیک: kamalesatmanesh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۲ تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۸/۲۵

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 -۲۱- DAS28 مبتنی بر ESR (CRP)، در DAS28 (CRP) مبتنی بر آزمایشگاهی DAS28 دخیل در محاسبه فعالیت CRP می‌باشد و در DAS28 (ESR) مبتنی بر این ارزیابی دخیل در محاسبه فعالیت ESR می‌باشد. VAS متغیر آزمایشگاهی ارزیابی دخیل در این ارزیابی می‌باشد. 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 ۶ 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					
۱۰۰	۷۵-۹۹	۵۰-۷۴	۲۵-۴۹	۱-۲۴	.
بدون	درد کمی	درد خیلی	درد	درد	بدون
درد	شدید	شدید	متوسط	بسیار کم	درد
سیز	آبی	زرد	نارنجی	قرمز تیره	قرمز

پس از پر کردن فرم شماره ۱ (فرم DAS28)، میزان ۵CC 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 پیتیدهای حلقوی سیترولینه به وسیله کیت EUROIMMUN ساخت کشور آلمان چک می‌شود). در این روش نقطه cut-off بر اساس واحد نسبی (Relative Unit; RU) عدد ۱۵ تعريف 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 ۱۱/۵ وارد گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری Kolmogrov-Mann-Whitney، Levene، t، Smirnov استفاده شد.

هستند، نسبت به آنها 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=۹۷% و RF=۶۳%)، ولی حساسیت مشابهی دارد (Anti CCP=۸۰% و RF=۷۹%). این آنتی‌بادی در مراحل اولیه بیماری 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 تنافضات 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 آرتیت 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 آرتیت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک تخصصی روماتولوژی انجام شد. روش نمونه گیری غیر تصادفی (آسان) بود و کلیه بیماران توسط روماتولوژیست معاینه شدند. همه بیمارانی که حداقل ۴ معیار از ۷ معیار بیماری آرتیت روماتوئید بر اساس شاخصه‌های ACR را دارا بودند، به عنوان بیمار مبتلا به آرتیت روماتوئید شناخته شده و وارد مطالعه گردیدند. این معیارها شامل موارد ذیل بودند:

- در گیری حداقل سه منطقه مفصلی و بیشتر؛ -۲- در گیری قرینه مفاصل به طور همزمان؛ -۳- در گیری مفاصل دست؛ -۴- خشکی صحبتگاهی بیش از یک ساعت؛ -۵- تغییرات رادیوگرافی؛ -۶- RF-۷- ندول روماتوئید. افرادی که حاضر به خون دادن مثبت و مردان مبتلا به آرتیت روماتوئید در طول انجام (۳ مورد)، این مطالعه صرفا بر روی زنان مبتلا به آرتیت روماتوئید انجام شد و مردان از مطالعه کنار گذاشته شدند. میزان فعالیت بیماری بر اساس فرمول DAS28 سنجیده شد.

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

Anti CCP مثبت $11/5 \pm 40/9$ سال و میانگین گروه Anti CCP منفی $12/1 \pm 38/5$ سال بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P=0/443$). (جدول شماره ۲).

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

نتایج

میانگین سنی مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با

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

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

گلبول های قرمز مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با Anti CCP مثبت بالاتر از گروه دیگر بود ($P=0/0001$)، از همچنین در افراد دارای Anti CCP مثبت میزان VAS نیز بالاتر از افراد گروه دوم بود ($P=0/007$). (جدول شماره ۲).

میانگین تعداد مفاصل متورم مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با Anti CCP مثبت $2/3$ مفصل و در گروه Anti CCP منفی $1/1$ مفصل بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/031$). همچنین، میانگین تعداد مفاصل دردناک افراد گروه اول و دوم به ترتیب $6/1$ و $3/6$ مفصل بود ($P=0/046$). میانگین سرعت رسوب

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

P	انحراف معیار		تعداد	وضعیت Anti CCP
	میانگین	انحراف معیار		
<۰/۰۰۰۱	۳۶/۸	۲۴/۸	۹۰	۱۵ RU< (مثبت)
	۱۰/۳	۷/۷	۱۵	۱۵ RU≥ (منفی)
۰/۰۰۷	۴۲/۱	۳۲/۸	۹۰	۱۵ RU< (مثبت)
	۱۸/۸	۹/۱	۱۵	۱۵ RU≥ (منفی)
۰/۰۴۶	۶/۱	۴/۶	۹۰	۱۵ RU< (مثبت)
	۳/۶	۱/۸	۱۵	۱۵ RU≥ (منفی)
۰/۰۳۱	۲/۳	۲/۱	۹۰	۱۵ RU< (مثبت)
	۱/۱	۰/۷	۱۵	۱۵ RU≥ (منفی)

میانگین فعالیت بیماری در مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با Anti CCP مثبت $11/0 \pm 4/7$ بوده و این در حالی است که در گروه

معنی دار بود ($P=0/023$). (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳- شاخص های آماری فعالیت بیماری در مبتلایان به آرتربیت روماتوئید بر حسب وضعیت Anti CCP

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

سری مطالعات انجام شده است، که به برخی از آنها اشاره می شود: در مطالعه Glasnović و همکاران، تیتر Anti CCP به عنوان یک فاکتور پیش گویی کننده تغییرات اروزوی 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

بحث
میانگین فعالیت بیماری در مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با Anti CCP مثبت $11/5 \pm 4/7$ و در گروه Anti CCP منفی $8/6 \pm 1/4$ بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/023$). در مورد ارتباط این آنتی بادی با فعالیت بیماری یک

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 Glasnović و تواند به همین دلیل باشد به عنوان مثال در مطالعه Anti CCP و همکاران [۸] که رابطه معنی‌داری بین فعالیت بیماری و DAS28 (CRP) یافت نشد، فعالیت بیماری بر اساس DAS28 (ESR) محاسبه شده است و در مطالعه حاضر بر اساس DAS28 (ESR) مثبت داشتند 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 Anti CCP بود ($P<0.001$). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که افزایش CCP می‌تواند درک بیمار را از درد افزایش دهد و در بیمارانی که تیتر Anti CCP بالاتر 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 تندرننس (حساسیت) مفاصل همراه است. به طور کلی در این مطالعه توانستیم یک ارتباط معنی‌داری بین 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 آرتربیت روماتوئید به عنوان عامل پیش‌بینی کننده فعالیت بیماری استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

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

DAS28 و CCP 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 ($P=0.02$). در مطالعه Papadopoulos و همکاران که به جهت بررسی ارتباط Anti CCP با ظاهرات کلینیکی بیماری و فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به RA انجام شد، آنهایی که Anti CCP مثبت داشتند، تعداد مفاصل دردناک ($P<0.001$) و همچنین مفاصل متورم بیشتر داشتند ($P<0.001$). همچنین، اندکس فعالیت بیماری (DAS28) آنها بیشتر بود ($P<0.001$) [۹]. در مطالعه حاضر نیز نتایج مشابهی به دست آمد. به طوری که میانگین اندکس Anti CCP تعداد مفاصل متورم مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با مثبت، ۲/۳ مفصل و در گروه Anti CCP منفی، ۱/۱ مفصل بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0.031$) و میانگین اندکس دردناک مبتلایان به آرتربیت روماتوئید با Anti CCP منفی، ۶/۱ مفصل و در گروه Anti CCP منفی، ۳/۶ مفصل بود. این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0.046$). در مطالعه Serdaroglu و همکاران ارتباط بین Anti CCP و فعالیت بیماری، تغییرات رادیولوژیک و زنوتیپ بررسی شد. ۴۰ بیمار با RA و ۳۸ بیمار با فیبرومیالژیا بررسی شدند و ارتباطی بین Anti CCP و تغییرات رادیولوژیک و زنوتیپ بررسی شد. ۴۰ بیمار با ESR، CRP، VAS، DAS28، CCP و SDAI (Simplified Disease Activity Index) DAS28 (Clinical Disease Activity Index) CDAI، Disease Activity Score 28 (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 در توسط بیمار) می‌باشند [۱۱]. در DAS28 (CRP) متغیر

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.

- [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, Cakirbay 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.