



دانشگاه علوم پزشکی اراک
دانشکده پزشکی

پایان نامه

دوره دکتری حرفه ای در رشته پزشکی

عنوان

مقایسه تظاهرات بالینی، سیر بیماری و برنامه درمانی بیماران آرتريت روماتوئيد سينگل
پازتيو و دابل پازتيو سرولوژی ثبت شده در
نظام ثبت آرتريت روماتوئيد اراک

پژوهش و نگارش
شيما مدني

اساتيد راهنما
دکتر بهارک تاثيريان
دکتر سيد محسن طباطبائي

اساتيد مشاور
دکتر نسرین آذربانی
دکتر امير الماسی

تابستان ۱۴۰۰

اللَّهُ
الرَّحْمَنُ
الرَّحِيمُ

بسمه تعالی

تأییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه: شیما مدنی

دانشجوی رشته: پزشکی

عنوان پایان نامه: "مقایسه تظاهرات بالینی، سیر بیماری و برنامه درمانی بیماران آرتریت روماتوئید سینگل پازتیو و دابل پازتیو سرولوژی"

در تاریخ ۱۴۰۰/۶/۱۶ برگزار گردید و نسخه نهایی پایان نامه از نظر فرم و محتوی، جهت ارائه درجه دکتری، مورد پذیرش اعضای هیئت داوران قرار گرفت.

امضاء	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دانشیار	دکتر معینی	مدیر گروه
	استاد یار	دکتر تاهریان	استاد راهنمای اول
	غیرهیات علمی	دکتر طباطبایی	استاد راهنمای دوم
	استادیار	دکتر آذربانی	استاد مشاور اول
	استادیار استاد	دکتر الماسی	استاد مشاور دوم
 دکتر فائزه صوفیان مستخلص ۵۰۰۰ اراک، بورد تخصصی ۱۴۰۲۷۲	استادیار	دکتر صوفیان	استاد داور اول
	استادیار	دکتر منتظران	استاد داور دوم
	استادیار استاد	دکتر الماسی	نماینده دانشکده



تاریخ: ۱۴۰۰، ۲، ۱۶

بسمه تعالی

آئین نامه بهره برداری از پایان نامه های دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی اراک

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه های تحصیلی، مبین بخشی از فعالیت های علمی - پژوهشی دانشگاه است، به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، اساتید راهنما و دانشجویان نسبت به رعایت موارد زیر متعهد می شوند:

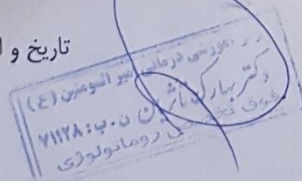
- ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه خود، مراتب را قبلا به آموزش اطلاع دهید.
- ۲- استفاده از کلیه حقوق مادی و معنوی که پایان نامه متضمن آن است (اعم از درج پایان نامه به صورت مقاله یا کتاب یا منافع مالی حاصل از کشف یا استخراج ماده یا ساخت دستگاه جدید و اتخاذ روشی نوین و خاص) برای استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو به صورت مشترک محفوظ است.
- تبصره: ذکر اسامی در مواردی مثل چاپ مقاله، کتاب و ... به ترتیب شامل استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو می باشد مگر آن که توافق کتبی دیگری صورت گرفته باشد.
- ۳- دانشجو و استاد راهنما هنگام ارایه پایان نامه در سایر مجامع علمی و پژوهشی موظف به درج این مطلب می باشند که این پایان نامه در دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است در غیر این صورت حق هر گونه پی گیری بعدی برای دانشگاه محفوظ خواهد بود.
- ۴- مسئولیت کلیه مطالب مندرج در پایان نامه و کلیه حقوقی که انعکاس نتایج پایان نامه متضمن آن است به عهده استاد راهنما می باشد.
- ۵- دانشگاه برای انتشار نتایج پایان نامه، درج اسامی و عناوین، با رعایت حقوق مولفین، در هر جایی که صلاح بداند مجاز است.
- ۶- مواردی که در این آیین نامه ذکر نگردیده است، با صلاحدید شورای پژوهشی دانشگاه یا دانشکده تصمیم گیری و اجرا خواهند شد.

اینجانب دانشجوی رشته پزشکی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده به آن ملتزم می شوم.

تاریخ و امضاء
۱۴۰۰، ۲، ۱۶

اینجانب دکتر استاد راهنمای پایان نامه خانم شیما مدنی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده به آن ملتزم می شوم.

تاریخ و امضاء



تقدیم به

پدر و مادر مهربانم

به پاس محبت های بی دریغشان

قدردانی

نهال را باران باید تا سیرابش کند از آب حیات و آفتاب باید تا بتاباند و محکم کند شاخه های تازه
روئیده را...

شایسته است از استاد فرهیخته و فرزانه ام سرکار خانم دکتر بهارک تاثیران که در راه کسب علم و
معرفت مرا یاری نمودند سپاسگزاری نمایم
یاری ها و راهنمایی های بی چشم داشت ایشان بسیاری از سختی ها را برایم آسان نمود و راه گشای
من در تمامی مراحل این پایان نامه بود

هم چنین از استاد گرامی جناب آقای دکتر سید محسن طباطبایی و اساتید مشاور گرانقدر سرکار خانم
دکتر نسرین آذربانی و جناب آقای دکتر امیر الماسی کمال تشکر را دارم که در انجام این پروژه صمیمانه
مرا یاری نمودند

چکیده:

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری التهابی مزمن اتوایمیون سیستمیک است که با التهاب غشاء سینویال، تورم و تندرns مفاصل به صورت قرینه و تخریب استخوانها شناخته میشود. دو اتوانتی بادی فاکتور روماتوئید (RF) و آنتی بادی ضد پروتئین سیترولینه (ACPA) در ایجاد RA نقش دارند. این دو فاکتور سرولوژیکی علاوه بر دارا بودن ارزش تشخیصی، به عنوان معیاری برای پروگنوز بیماری نیز در نظر گرفته میشوند. RA سینگل پازتیو (SP) به معنای مثبت بودن یکی از این فاکتور ها و RA دابل پازتیو (DP) به معنای مثبت بودن هر دو فاکتور سرولوژیکی می باشد. در خصوص تاثیر این اتوانتی بادی ها بر شدت بیماری اختلاف نظر وجود دارد. با توجه به نتایج متناقض در مطالعات پیشین و امکان وجود ارتباط بین سرولوژی (SP یا DP) و شدت بیماری، این مطالعه با هدف مقایسه تظاهرات بالینی و الگوی درمانی در بدو تشخیص در این دو گروه از بیماران RA انجام شده است.

روش کار: در این مطالعه کوهورت، کلیه بیماران آرتریت روماتوئید SP (+RF یا +ACPA) و DP (+RF و +ACPA) که برای اولین بار بر اساس معیار های انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) تشخیص آرتریت روماتوئید برای آنها مطرح گشته بود و در سیستم ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک ثبت شده بودند وارد مطالعه شدند. ۳۰۰ بیمار (۱۹۰ بیمار SP و ۱۱۰ بیمار DP) تحت بررسی آماری قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس و سیگار و سابقه فامیلی آرتریت روماتوئید)، مشخصات بالینی و پاراکلینیکی (RF، ACPA، تعداد مفاصل متورم و دردناک، فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا تشخیص آن، ESR، CRP، DAS، HAQ، عوارض خارج مفصلی، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک، BMD، T-score و Z-score مهره های کمری و گردن استخوان ران) و برنامه درمانی در زمان تشخیص بیماری برای هر یک از بیماران تکمیل شد. در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار STATA نسخه ۱۴ و در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: در این مطالعه مشخص شد که ارتباط معنی داری بین متغیر های سن، جنس، تعداد مفاصل متورم و دردناک، فاصله زمانی شروع علائم تا تشخیص بیماری، ESR، فعالیت بیماری بر اساس نمره DAS-28، کیفیت زندگی بر اساس نمره HAQ، عوارض خارج مفصلی، سیگار، سابقه خانوادگی بیماری های روماتولوژیک، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک و BMD و T-score و Z-score مهره های کمری و گردن استخوان ران با SP یا DP بودن وجود ندارد، اما ارتباط معنی داری بین CRP و SP یا DP بودن وجود داشت به این صورت که CRP منفی در بیماران SP به صورت معنی داری بیشتر از بیماران DP است.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که CRP منفی در بیماران SP به صورت معنی داری بیشتر از بیماران DP است لذا این احتمال وجود دارد که بیماران SP نسبت به بیماران DP از وضعیت التهابی خفیف تری برخوردار باشند ولی این موضوع باید با معاینات بالینی و سایر علائم آزمایشگاهی تطبیق داده شده و در کنار سایر یافته ها تفسیر گردد.

کلید واژه ها: آرتریت روماتوئید، فاکتور روماتوئید، آنتی بادی ضد پروتئین سیترولینه

فهرست مطالب

ط	فهرست اختصارات
ی	فهرست جداول
ل	فهرست نمودارها
۱	فصل اول
۲	مقدمه
۲	۱-۱. کلیات
۱۱	۱-۲. بیان مسئله
۱۳	۱-۳. اهمیت مطالعه
۱۴	۱-۴. اهداف مطالعه
۱۴	• هدف اصلی
۱۴	• اهداف اختصاصی
۱۶	۱-۵. فرضیه ها
۱۸	۱-۶. تعریف واژه ها
۱۹	فصل دوم
۲۰	مروری بر مطالعات گذشته
۳۲	فصل سوم
۳۳	۳-۱. نوع مطالعه
۳۴	۳-۲. جامعه مورد بررسی
۳۴	۳-۳. روش نمونه گیری
۳۴	۳-۴. نحوه محاسبه حجم نمونه و تعداد آنها
۳۴	۳-۵. روش و تکنیک اجرای طرح
۳۵	معیار های ورود
۳۵	معیار های خروج
۳۶	۳-۶. روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری
۳۶	۳-۷. ابزار گردآوری اطلاعات
۳۷	۳-۸. جدول متغیر ها

۳۹ فصل چهارم
۴۰ نتایج و یافته ها
۴۰ ۴-۱ یافته های توصیفی
۵۹ ۴-۲ یافته های تحلیلی
۷۲ فصل پنجم
۷۳ بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات
۷۳ ۵-۱ بحث
۸۰ ۵-۲ نتیجه گیری
۸۲ ۵-۳ محدودیت های پژوهش
۸۳ ۵-۴ پیشنهاداتی برای مطالعات آینده
۸۳ رضایت آگاهانه
۸۴ فهرست منابع
۹۲ پیوست ها
۹۳ پیوست ۱: جدول استخراج داده ها
۹۵ پیوست ۲: پرسشنامه (HAQ) Stanford فارسی

فهرست اختصارات

اختصار	گسترده انگلیسی	گسترده فارسی
ACPA	Anti-Citrullinated Protein Antibody	آنتی بادی ضد پروتئین سیترولینه
ACR	American College of Rheumatology	کالج روماتولوژی آمریکا
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide	ضد پپتید حلقوی سیترولینه
Anti-TNF	Anti-Tumor Necrosis Factor	ضد فاکتور نکروز دهنده تومور
BMD	Bone Mineral Density	تراکم استخوان
CRP	C-Reactive Protein	پروتئین فعال کننده C
DAS-28	Disease Activity Score	امتیاز فعالیت بیماری
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic drug	داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری
EULAR	European League Against Rheumatism	انجمن ضد روماتیسم اروپا
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	سرعت رسوب گلبول قرمز
HAQ	Health Assessment Questionnaire	پرسشنامه ارزیابی سلامت
MCP	Metacarpophalangeal	مٹاکارپوفالانژیال
MTP	Metatarsophalangeal	مٹاتارسوفالانژیال
PIP	Proximal Inter Phalangeal	بین انگشتی نزدیک
RA	Rheumatoid Arthritis	آرتریت روماتوئید
RF	Rheumatoid Factor	فاکتور روماتوئید

فهرست جداول

جدول ۴-۱. فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP	۴۰
جدول ۴-۲. فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP	۴۲
جدول ۴-۳. فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۴۴
جدول ۴-۴. فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۴۶
جدول ۴-۵. فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۴۸
جدول ۴-۶. فراوانی وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۵۰
جدول ۴-۷. فراوانی وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۵۲
جدول ۴-۸. فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۵۴
جدول ۴-۹. فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۵۶
جدول ۴-۱۰. مقایسه سن بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۵۹
جدول ۴-۱۱. مقایسه تعداد مفاصل متورم در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۰
جدول ۴-۱۲. مقایسه تعداد مفاصل دردناک در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۱
جدول ۴-۱۳. مقایسه فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۲
جدول ۴-۱۴. مقایسه شدت فعالیت بیماری بر اساس DAS-28 بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۳
جدول ۴-۱۵. مقایسه ESR بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۴
جدول ۴-۱۶. مقایسه کیفیت زندگی بر اساس HAQ بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۵
جدول ۴-۱۷. مقایسه دانسیته استخوان (BMD) مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۶
جدول ۴-۱۸. مقایسه T-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۷
جدول ۴-۱۹. مقایسه Z-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۸
جدول ۴-۲۰. مقایسه دانسیته استخوان (BMD) گردن استخوان ران (femur neck) بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP	۶۹

جدول ۴-۲۱. مقایسه T-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP ۷۰

جدول ۴-۲۲. مقایسه Z-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP ۷۱

فهرست نمودارها

- نمودار ۴-۱. فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP ۴۱
- نمودار ۴-۲. فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP ۴۳
- نمودار ۴-۳. فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP ۴۵
- نمودار ۴-۴. فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP ۴۷
- نمودار ۴-۵. فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP ۴۹
- نمودار ۴-۶. فراوانی وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP ۵۱
- نمودار ۴-۷. فراوانی وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP .. ۵۳
- نمودار ۴-۸. فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP ۵۵
- نمودار ۴-۹. فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP ۵۸

فصل اول

مقدمه

۱-۱. کلیات

آرتریت روماتوئید^۱ یک بیماری التهابی مزمن سیستمیک است که با التهاب مفاصل، تاندون ها و بورس ها شناخته می شود و شایعترین تظاهر آن پلی آرتریت قرینه است. از آنجایی که RA فعال موجب تخریب غضروف مفصل و استخوان و ناتوانی در عملکرد می شود، تشخیص و درمان زودرس بیماری قبل از ایجاد آسیب حیاتی است (۴-۱). خشکی صبحگاهی که بیشتر از یک ساعت طول بکشد نیز از ویژگی های تشخیصی مهم در RA است (۵). اصلی ترین تظاهر بیماری آرتریت با توزیع قرینه است که میتواند در آغاز بیماری مونوآرتیکولار (تک مفصلی)، الیگوآرتیکولار (تا ۴ مفصل) یا پلی آرتیکولار (۵ مفصل و بیشتر) باشد. مفاصل مچ ها، متاکارپوفالانژیال^۲، متاتارسوفالانژیال^۳ و بین انگشتی پروگزیمال^۴ شایعترین مفاصل درگیر در بیماری هستند. مفاصل دیگری از جمله شانه، آرنج، زانو و مچ پا نیز میتوانند تحت تاثیر قرار گیرند. تنوسینویت تاندون فلکسور یک مشخصه رایج RA است که منجر به کاهش دامنه حرکت و ایجاد انگشت ماشه ای^۵ میگردد. انحراف اولنار^۶ ناشی از نیمه دررفتگی مفاصل MCP، تغییر شکل گردن قو^۷

^۱Rheumatoid Arthritis (RA)

^۲Metacarpophalangeal (MCP)

^۳Metatarsophalangeal (MTP)

^۴Proximal Interphalangeal Joint (PIP)

^۵Trigger finger

^۶Ulnar Deviation

^۷Swan-Neck Deformity

تغییر شکل جا دکمه ایی^۱ و دفورمیتی زد آژ سایر تغییرات مفصلی هستند (۸-۵) اگرچه درگیری MTP ها یک ویژگی اولیه بیماری است اما درگیری های میچ پا و میدتارسال معمولاً در مراحل بعدی سیر بیماری ایجاد شده و منجر به ایجاد کف پای صاف می شوند (۹). نیمه دررفتگی مفصل آتلانتو آگزپال (c1 , c2) تظاهر نادری از بیماری است و در سال های اخیر شیوع آن رو به کاهش بوده است (۱۰). یک ویژگی RA این است که برخلاف سایر اسپوندیلوپاتی ها تاثیری بر ستون فقرات توراسیک و کمری ندارد. سیستمیک بودن این بیماری موجب تظاهرات خارج مفصلی (در ۴۰ درصد بیماران) از جمله علائم سرشتی مانند خستگی، کاهش وزن، تب، تنوسینوویت، سندرم تونل کارپال، بورسیت، ندول های زیر جلدی در نواحی مانند ساعد و ساکرال و برجستگی آشیل، درگیری چشمی به شکل کراتوکونژکتویت سیکا، اسکلریت، اپی اسکلریت و شوگرن ثانویه درگیری ریوی به صورت پلوریت و پلورال افیوژن، عوارض قلبی به شکل پریکاردیت می گردد (۱۱-۱۵).

RA در حدود ۱-۲/۰ درصد از جمعیت بالغ را در سراسر جهان مبتلا می سازد. بروز این بیماری در سنین بین ۲۵ تا ۵۵ افزایش می یابد و بعد از آن تا سن ۷۵ سالگی ثابت می ماند و سپس کاهش می یابد (۱۶). (۱۷). RA در زنان ۲ تا ۳ برابر شایعتر از مردان است که با توجه به ارجحیت بیماری در زنان، تئوری هایی در زمینه نقش استروژن در پاتوژنز بیماری مطرح است که بیان کننده نقش استروژن در تشدید پاسخ ایمنی است و برخی مطالعات نشان داده اند که استروژن می تواند تولید فاکتور نکروز دهنده تومور - آلفا^۴ که یک سایتوکاین اصلی در پاتوژنز RA است را تحریک کند (۱۶, ۲۲-۱۸).

^۱Boutonniere Deformity

^۲Z- Deformity

^۳Flat Foot

^۴Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

عوامل متعددی در ایجاد RA نقش دارند که ۲ عامل مهم آن عوامل ژنتیکی (۲۳، ۲۴) و عوامل محیطی از جمله سیگار می باشد (۲۵-۲۸). از سایر عوامل محیطی که بر ایجاد RA تاثیر میگذارند میتوان به ویروس EBV^۱ و بیماری های پریدنتال اشاره کرد (۲۹-۳۲).

سطوح غضروفی مفاصل با لایه ایی نازک از سلول های ترشح کننده مایع سینوویال به نام غشای سینوویال پوشیده شده است، RA موجب درگیری و تخریب غشای سینوویال مفاصل میگردد. مشخصه های پاتولوژیک اصلی RA، تکثیر سلولی و التهاب غشای سینوویال، نازک شدن غضروف مفصل و در نهایت خوردگی استخوان می باشد. التهاب مزمن منجر به تکثیر سلولی غشای سینوویال و تشکیل پانوس^۲ که یک غشا سلولی ضخیم از بافت فیبروواسکولار واکنشی - گرانولاسیون است که به غضروف و استخوان زیرینش تهاجم و دست اندازی میکند. ضایعات خوردگی استخوان بیشتر در لبه استخوانها و نزدیک به سطح مفصلی اتفاق می افتد. استئوپنی اطراف مفصل شکلی دیگر از دست دادن استخوان است، هم چنین سومین فرم از تخریب استخوان استئوپروز منتشر است که ممکن است اتفاق بیفتد و در نهایت منجر به کاهش دانسیته استخوان و شکستگی در نواحی مختلف از جمله ستون فقرات گردد (۳۳-۳۶).

مکانیسم های بیماری زایی در RA نتیجه ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمنی می باشد، اینکه چه عاملی منجر به اختلال در تنظیم سیستم ایمنی و شکست سیستم ایمنی خودی می شود هم چنان ناشناخته مانده است. دو اتوانتی بادی شناخته شده ایی که در پاتوژنز RA نقش دارند فاکتور روماتوئید^۳ و آنتی بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه^۴ نام دارند. نکته قابل توجه این است که سیگار میتواند سیترولینه شدن پروتئین ها در مایع برونکوالوئولار را تشدید کرده و در نهایت منجر به تولید anti-CCP گردد (۲۵، ۳۷) هم چنین میکروب های دهانی مانند *P.gingivalis* میتوانند نقشی مشابه سیگار در القا

^۱Epstein-Barr Virus

^۲Pannus formation

^۳Rheumatoid Factor

^۴Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibody (Anti-CCP)

تولید پپتید های سیترولینه داشته باشند. پاتوژن RA بر اساس پاسخ خودایمنی سلول های لنفوسیت T می باشد که لنفوسیت های CD4+ T نقش اصلی را برعهده دارند. RA را میتوان یک بیماری ناشی از ماکروفاژ دانست؛ از جمله مهم ترین سایتوکاین های پیش التهابی کلیدی که توسط ماکروفاژ های سینوویال آزاد می شوند و در نهایت منجر به تخریب مفصل می گردند میتوان اینترلوکین های ۱ و ۶ و TNF آلفا را نام برد (۳۸).

تشخیص RA عمدتاً بر اساس علائم بالینی بوده و نتایج آزمایشگاهی و رادیوگرافی می توانند در جهت تشخیص کمک کننده باشند. در سال ۲۰۱۰ کالج روماتولوژی آمریکا^۱ و انجمن ضد روماتیسم اروپا^۲ معیار هایی را جهت تشخیص زودرس RA تهیه کردند که طبق آن امتیاز ۶ و بیشتر از آن از مجموع ۱۰ امتیاز برای تشخیص قطعی RA لازم است. این معیار ها شامل ۴ معیار اصلی: ۱- تعداد مفاصل درگیر، ۲- سرولوژی بر اساس مقادیر RF و anti-CCP ، ۳- واکنش گر های فاز حاد ESR^۳ و CRP^۴ و ۴- طول مدت علائم به صورت کمتر یا بیشتر مساوی ۶ هفته می باشند (۳۹، ۴۰).

ESR و CRP مارکر های التهابی غیر اختصاصی هستند که در RA مانند هر بیماری التهابی دیگری افزایش می یابند. اتوانتی بادی RF حساسیت بالایی داشته ولی اختصاصی برای تشخیص RA نیست و در سایر بیماری های بافت همبند مانند شوگرن و لوپوس نیز دیده می شود (۴۱). هم چنین ممکن است در ۱-۵ درصد از جمعیت سالم نیز وجود داشته باشد (۴۲). RF یزوتایپ های متفاوتی دارد که نوع Ig M آن بیشترین نوع اندازه گیری شده است. RF Ig M تنها در ۷۵-۸۰ درصد بیماران دچار RA یافت شده است و بنابراین منفی بودن RF وجود بیماری را رد نمی کند (۴۳).

^۱American College of Rheumatology (ACR)

^۲European League Against Rheumatism (EULAR)

^۳Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

^۴C- Reactive Protein (CRP)

آنتی بادی های ضد CCP حساسیتی مشابه با RF برای تشخیص RA دارند اگر چه ویژگی تشخیصی آن به ۹۵٪ می رسد، بنابراین در مراحل اولیه یک آرتريت التهابی وجود یک anti-CCP مثبت میتواند به افتراق RA از سایر اشکال آرتريت کمک کند. Anti-CCP ممکن است در برخی بیماران وجود داشته باشد و در برخی نه، لذا نبود آن رد کننده تشخیص نیست. در بسیاری از بیماران آرتريت روماتوئید این اتوانتی بادی ها سالها قبل از ظهور اولین نشانه های بالینی حضور دارند (۴۴).

یک نام گذاری برای دسته بندی RA بر اساس فاکتور های سرولوژیکی وجود دارد به این صورت که به مواردی که هیچ یک از دو فاکتور RF و anti-CCP مثبت نباشد RA سرولوژی منفی و به مواردی که تنها یکی از فاکتورها یا هر دو فاکتور مثبت باشد RA سرولوژی مثبت گفته می شود که ۷۰ درصد بیماران آرتريت روماتوئید را تشکیل میدهند (۴۱). اگر تنها یکی از دو فاکتور مثبت باشد RA سینگل پازتیو و اگر هر دو فاکتور مثبت باشد RA دابل پازتیو نام گذاری میشود (۴۰)

سیر بالینی در RA وابسته به عوامل متعددی از جمله سن شروع بیماری (۱۷)، جنس (۴۵)، ژنتیک بیمار (۴۶) وجود تظاهرات خارج مفصلی (۱۳، ۴۷). اما اکثریت بیماران یک الگوی دائمی از بیماری را نشان می دهند که در طی زمان دوره های بهبودی و عود داشته ولی در تعداد اندکی از بیماران سیر آن پیشرونده بوده و منجر به آروزیون شدید مفاصل و ایجاد ناتوانی می گردد. اگر چه در سالهای اخیر با توجه به پیشرفت هایی که در درمان صورت گرفته شیوع فرم پیشرونده به شدت کاهش یافته است (۴۸)

کاهش تراکم استخوان در مهره های کمری و گردن استخوان ران میتواند عارضه ناشی از بیماری و یا ناشی از مصرف کورتون که در جهت کاهش التهاب به عنوان جزئی از درمان استفاده میشود باشد؛ اقدامات تشخیصی به موقع مانند سنجش BMD در صورت وجود اندیکاسیون و هم چنین اقدامات درمانی لازم و موثر در جهت جلوگیری و کاهش سرعت پوکی استخوان (مانند تجویز مکمل های کلسیم و بیس فسفونات ها) می بایست برای این بیماران در نظر گرفته شود (۴۹، ۵۰)

پرسشنامه ارزیابی سلامت^۱ که در واقع نوعی پرسشنامه ارزیابی سلامت است جهت تعیین و سنجش میزان معلولیت به کار می رود که این معلولیت می تواند مرتبط با فعالیت بیماری باشد که با درمان برگشت پذیر بوده و یا مرتبط با آسیب و تخریب مفصلی باشد که عمدتاً برگشت ناپذیر است. از این رو نتیجه به دست آمده از این پرسشنامه میتواند کیفیت زندگی فرد را تا حدودی نشان داده و کمک شایانی در جهت تعیین برنامه درمانی بیمار انجام دهد (۵۱، ۵۲).

میزان مرگ و میر در RA نسبت به جمعیت عمومی بیشتر بوده (در حدود ۲ برابر) و شایعترین علت مرگ بیماری های قلبی ایسکمیک هستند (۵۳). بیماران با وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین، تحصیلات پایین، توانایی عملکردی پایین تر و وجود عوارض خارج مفصلی مورتالیتی بیشتر و پروگنوز ضعیف تری خواهند داشت (۵۴).

درمان های مورد استفاده در RA به ۳ دسته کلی: ۱- گلوکوکورتیکوئیدها شامل پردنیزون و متیل پردنیزولون و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی^۲ - داروهای سنتی ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری^۳ - داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری بیولوژیک^۴ تقسیم می شوند (۵۵).

به صورت کلی متوتروکسات به عنوان انتخاب اول از DMARDها مورد استفاده قرار می گیرد، هم چنین لازم به ذکر است که رژیم های ترکیبی DMARD به تجویز متوتروکسات به تنهایی ارجح هستند و اغلب بیماران ترکیبی از داروهای DMARD را استفاده کرده که ممکن است اجزای آن طی دوره درمانی بر اساس نوساناتی که در شدت بیماری رخ می دهد و یا عوارض دارویی و سمیت های اورژانسی که ممکن است پدید آید تغییر کند (۵۵، ۵۶)

^۱Health Assessment Questionnaire (HAQ)

^۲Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

^۳Disease Modifying Antirheumatic Drug (DMARD)

^۴Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug

NSAID ها به عنوان درمان مکمل برای کنترل درد و التهاب بیمار که با سایر روش ها بهبود نیافته اند به کار می روند. آنها هر دو ویژگی ضد التهابی و مسکن را از خود نشان می دهند به این صورت که با مهار غیر انتخابی سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ موجب اثرات ضد التهابی می شوند اما به دلیل عوارض جانبی مانند زخم پپتیک و گاستریت و عوارض کلیوی مصرف مزمن آنها باید به حداقل رسانده شود لذا از این داروها تنها در موارد لزوم استفاده می شود (۵۷، ۵۸)

گلوکوکورتیکوئید ها به چندین روش در کنترل RA کاربرد دارند: ۱- دوز های کم تا متوسط جهت کنترل سریع بیماری قبل از شروع تاثیر داروهای DMARD که ممکن است بین ۶ تا ۱۲ هفته بعد از تجویز اثر کنند ، ۲- تجویز مزمن آنها با دوز ۵ تا ۱۰ میلی گرم پردنیزون در روز به جهت کنترل فعالیت بیماری در بیمارانی که پاسخ کافی به DMARD ها نمی دهند و ۳- تجویز دوز های بالاتری از کورتون به جهت کنترل شعله وری حاد بیماری. از آنجایی که استفاده مزمن از پردنیزون در بسیاری از بیماران غیر قابل اجتناب است و هم چنین مصرف طولانی مدت کورتون میتواند منجر به استئوپروز گردد لذا لازم است که تجویز آن با حداقل دوز صورت گیرد. اگر بیماری یک یا چند مفصل شدیداً ملتهب داشته باشد تزریق کورتون داخل مفصلی می تواند یک گزینه درمانی باشد. جهت پیشگیری از استئوپروز ناشی از پردنیزون درمان با بیس فسفونات ها مانند آلدرونات سدیم میتواند مفید بوده و لازم است در برنامه درمانی قرار گیرد (۵۹، ۶۰)

داروهای DMARD سنتی اصلی ترین و مهم ترین داروها در درمان RA هستند و شامل متوتروکسات، سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین و لفلونامید می باشند. شروع اثر این داروها به صورت تاخیری بوده و ۶ تا ۱۲ هفته پس از تجویز شروع به اثر گذاری می کنند. متوتروکسات درمان انتخابی برای درمان RA است و با آزاد سازی آدنوزین از سلول ها یک اثر ضد التهابی ایجاد می کند. لفلونامید نیز میتواند به صورت تک دارویی و یا در ترکیب با سایر DMARD ها به کار رود. سولفاسالازین نیز می تواند پیشرفت بیماری را کاهش دهد. از آنجایی که هیدروکسی کلروکین تاثیر زیادی بر به تاخیر انداختن پیشرفت

راديوگرافيك بيمار نداشته است به عنوان درمانی برای بیماری خفيف در مراحل اوليه و يا در تركيب با ساير DMARD ها به كار می رود (۵۵)

DMARD ها بيولوژيك درمان RA را طی ده های گذشته متحول کرده اند. داروهای anti-TNF مانند اينفلکسی ماب^۱، آداليموماب^۲ و گليموماب^۳ ميتوانند علائم و نشانه های RA را کاهش دهند و پیشرفت آروژن مفصلی را کاهش داده و عملکرد جسمی را بهبود دهند. اين دارو ها اغلب در تركيب با متوتروكسات استفاده شده و غالباً گام بعدی برای درمان بيماران با پاسخ ناکافی به درمان با متوتروكسات و DMARD های ترکیبی می باشند. اگرچه از برخی از آنها نیز ميتوان به صورت تک دارویی نیز استفاده کرد. کنتراندیکاسيون های مصرف عوامل ضد TNF عفونت های فعال، هپاتیت B مزمن، نارسایی احتقانی قلب کلاس ۳ و ۴ و عفونت های قارچی فرصت طلب و بيمار مبتلا به سل می باشد و اين نکته حائز اهمیت است که قبل از شروع درمان با داروهای ضد TNF عفونت سلی باید رد شود (۶۱)

آناکینرا^۴ (آنتاگونیست اینترلوکین ۱) (۶۲، ۶۳)، توسیلیزوماب^۵ (ضد اینترلوکین ۶) (۶۴، ۶۵) و ریتوکسیماب^۶ (آنتی CD20) (۶۶) داروهای بيولوژيك غير TNF می هستند که در درمان و کنترل RA به کار می روند.

در رویکرد به بيمار مبتلا به RA اهداف متعددی در نظر گرفته میشود از جمله تشخیص و درمان سریع بیماری جهت جلوگیری از آسیب به مفاصل، تغییر درمان در سیر بیماری با توجه به شدت و میزان فعالیت بیماری و عوارض دارویی که در طی درمان پدید می آید و هم چنین شخصی سازی درمان با توجه به ویژگی های فردی. به صورت کلی شایع ترین برنامه های درمانی به شکل های mono

^۱Infliximab

^۲Adalimumab

^۳Golimumab

^۴Anakinra

^۵Tocilizumab

^۶Rituximab

DMARD تراپی و یا combination DMARD تراپی (دابل DMARD یا تریپل DMARD) به همراه دوز های پایین ۵-۱۰ میلی گرم کورتون می باشند هم چنین میتوان از داروهای بیولوژیک ضد TNF و یا بیولوژیک های غیر TNF در کنار DMARD های سنتی استفاده کرد. از آنجایی که درمان ترکیبی DMARD در طولانی مدت پیامد های بهتری نسبت به درمان تکی با متوتروکسات همراهی دارد لذا رویکرد معمول به صورت شروع درمان با متوتروکسات و بعد از ۳ تا ۶ ماه تبدیل آن به درمان ترکیبی DMARD یا اضافه کردن یک بیولوژیک ضد TNF یا بیولوژیک غیر TNF به متوتروکسات در غیاب پاسخ ناکافی به متوتروکسات به تنهایی می باشد. درمان ۳ گانه (متوتروکسات-سولفاسالازین-هیدروکسی کلروکین) به طور موثر برای درمان زودرس RA به کار می رود لذا همانطور که گفته شد درمان با متوتروکسات آغاز شده و پس از ۳ تا ۶ ماه در صورت پاسخ ناکافی درمان ۳ گانه آغاز می گردد (۵۵).

هدف نهایی درمان کاهش فعالیت بیماری یا بهبودی آن است. شاخصی که برای میزان فعالیت بیماری در نظر گرفته می شود (DAS-28)^۱ نام دارد که شامل ۴ کرایتری می باشد در صورتی که هر ۴ کرایتری زیر در هر نقطه زمانی وجود داشته باشند بیمار در وضعیت بهبودی است: تعداد مفصل ≥ 1 تعداد مفصل متورم ≥ 1 ، مقدار $CRP \geq 1$ mg/dl و ارزیابی کلی بیماری ≥ 1 امتیاز (۶۹-۶۷).

در نهایت درک بهتر سیر بیماری در RA و بهبود در نحوه برخورد و درمان با این بیماری سرنوشت بیماران را متحول خواهد کرد، لذا تشخیص سریع و به موقع و برنامه درمان مناسب برای بیماران سودمندی های متعددی را به همراه خواهد آورد.

^۱Disease activity score (DAS-28)

۲-۱. بیان مسئله

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن اتوایمیون سیستمیک است که با التهاب غشا سینویال، تورم و تندرns مفاصل به صورت قرینه و تخریب استخوانها شناخته میشود (۱، ۴۰) براساس برنامه جامع نگر کنترل بیماری های روماتیسمی^۱ شیوع این بیماری در ایران ۰/۳۷٪ می باشد (۷۰). دو اتوانتی بادی که در ایجاد آرتریت روماتوئید نقش دارند، فاکتور روماتوئید و آنتی بادی ضد پروتئین سیترولینه می باشند. RF یک فاکتور سرولوژیکی مهم در تشخیص RA به حساب می آید ولی اختصاصی نبوده و در سایر وضعیت های التهابی نیز افزایش می یابد، از این رو فاکتور سرولوژیکی دیگری به نام ACPA کشف شد که حساسیت تقریبا مشابه ولی اختصاصیت بیشتری از RF در تشخیص RA دارد تا جایی که در سال ۲۰۱۰ توسط ACR/EULAR وارد معیار های تشخیصی RA شد (۳۹، ۴۰). این اتوانتی بادی ها با ایجاد

^۱Community Oriented Program for Control of Rheumatic disease (COPCORD)

یک وضعیت التهابی منجر به تخریب مفاصل می گردند و علاوه بر دارا بودن ارزش تشخیصی، به عنوان معیاری برای پروگنوز بیماری نیز در نظر گرفته می شوند. در خصوص تاثیر این اتوانتی بادی ها بر شدت بیماری اختلاف نظر وجود دارد به این صورت که در برخی مطالعات، بیماران آرتریت روماتوئید با RF و ACPA مثبت (دابل پازتیو)، بیماری شدید تری از نظر اثرات تخریبی بر مفاصل داشته اند و مثبت بودن هم زمان این دو فاکتور منجر به هم افزایی اثرات تخریبی آنها شده است (۷۴-۷۱). در برخی دیگر از مطالعات بیان شده است که بیماران ACPA مثبت نسبت به بیماران ACPA منفی، فارغ از وضعیت RF بیماری شدید تری را نشان می دهند (۷۷-۷۵) در حالی که در تعدادی مطالعات دیگر نتایج به این صورت بوده است که بیماران ACPA مثبت نه تنها بیماری شدید تری ندارد بلکه شدت بیماریشان مشابه (۷۸، ۷۹) و یا حتی کمتر از بیماران ACPA منفی است (۸۰). این بیماری علاوه بر درگیری مفاصل، موجب تظاهرات خارج مفصلی نیز می گردد که میتواند در ایجاد ناتوانی و گاهی مرگ و میر بیماری نقش داشته باشد (۵۴). تعداد مفاصل متورم و دردناک، فاصله زمانی شروع علائم تا تشخیص آن، نمره DAS-28 و HAQ، میزان بروز عوارض خارج مفصلی، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک، مقادیر فاکتورهای التهابی مانند ESR و CRP و شدت کاهش دانسیته استخوان در مهره های کمری و هیپ میتوانند به عنوان معیاری برای تعیین شدت بیماری استفاده شوند. شدت علائم و عوارض RA میتواند کیفیت زندگی بیمار را تحت تاثیر قرار دهد (۵۱) و ممکن است بین این موارد و SP یا DP بودن ارتباطی وجود داشته باشد، لذا مطلوب است ارتباط سرولوژی با علائم و شدت بیماری در دو گروه، مشخص شود و از این یافته در برنامه های درمانی و اقدامات بازتوانی استفاده گردد.

۳-۱. اهمیت مطالعه

در بررسی های انجام شده در این خصوص برخی مطالعات ارتباط مستقیم بین DP بودن و شدت بیماری را نشان دادند (۷۴-۷۱) در حالی که مطالعات دیگر این نتیجه را تایید نکرده اند (۷۸, ۷۹). لذا در این مطالعه ارتباط بین SP و DP بودن بیمار و توزیع سن و جنس، تعداد مفاصل متورم و دردناک، فاصله زمانی شروع علائم تا زمان تشخیص بیماری، میزان ESR و CRP، کیفیت زندگی بر اساس نمره پرسشنامه HAQ، سیگاری بودن، سابقه فامیلی، عوارض خارج مفصلی، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک و تراکم استخوان و الگوی دارویی تجویز شده همگی در زمان تشخیص بیماری و به عنوان معیاری از شدت بیماری، مورد بررسی قرار گرفته است تا در صورت به دست آمدن ارتباط معنادار بین موارد مذکور از این یافته ها در اقدامات پیشگیری و درمان استفاده گردد.

۴-۱. اهداف مطالعه

- هدف اصلی

مقایسه تظاهرات بالینی، سیر بیماری و برنامه درمانی بیماران آرتریت روماتوئید دابل پازتیو و سینگل پازتیو سرولوژی

- اهداف اختصاصی

۱. مقایسه میانگین سن در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP
۲. مقایسه توزیع جنسیت بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP
۳. مقایسه میانگین تعداد مفاصل متورم بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP
۴. مقایسه میانگین تعداد مفاصل دردناک بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

۵. مقایسه میانگین فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن بین دو گروه بیماران

آرتريت روماتوئيد SP و DP

۶. مقایسه میانگین نمره DAS-28 بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۷. مقایسه میانگین ESR بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۸. مقایسه وضعیت CRP بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۹. مقایسه میانگین نمره HAQ بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۰. مقایسه وضعیت عوارض خارج مفصلی بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۱. مقایسه میانگین BMD مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۲. مقایسه میانگین T-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۳. مقایسه میانگین Z-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۴. مقایسه میانگین BMD گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۵. مقایسه میانگین T-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۶. مقایسه میانگین Z-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۷. مقایسه وضعیت سیگاری بودن بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۱۸. مقایسه وضعیت سابقه خانوادگی بیماری های روماتولوژیک بین دو گروه بیماران آرتريت

روماتوئيد SP و DP

۱۹. مقایسه وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک (لوپوس، شوگرن، اسکلرودرمی،

درماتومیوزیت) بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

۲۰. مقایسه وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران آرتريت

روماتوئيد SP و DP

۵-۱. فرضیه ها

۱. میانگین سن در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP متفاوت می باشد.
۲. توزيع جنسیت بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP متفاوت می باشد.
۳. میانگین تعداد مفاصل متورم بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP متفاوت می باشد.
۴. میانگین تعداد مفاصل دردناک بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP متفاوت می باشد.
۵. میانگین فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP متفاوت می باشد.

۶. میانگین نمره DAS-28 بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۷. میانگین ESR بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۸. وضعیت CRP بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۹. میانگین نمره HAQ بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۰. وضعیت عوارض خارج مفصلی بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۱. میانگین BMD مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۲. میانگین T-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۳. میانگین Z-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۴. میانگین BMD گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۵. میانگین T-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۶. میانگین Z-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۷. وضعیت سیگاری بودن بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.
۱۸. وضعیت سابقه خانوادگی بیماری های روماتولوژیک بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.

۱۹. وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک (لوپوس، شوگرن، اسکلرودرمی،

درماتومیوزیت) بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP متفاوت می باشد.

۲۰. وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید

SP و DP متفاوت می باشد.

۶-۱. تعریف واژه ها

• RA

تعریف نظری: روماتیسم مفصلی یک بیماری التهابی مزمن خود ایمنی است که مفاصل و استخوان ها را هدف قرار داده و موجب تخریب آنها میگردد (۴۰).
تعریف عملی: در این مطالعه تعریف عملی مطابق بر تعریف نظری می باشد.

• RF

تعریف نظری: روماتوئید فاکتور یک فاکتور سرولوژیکی است که در بسیاری از بیماری های التهابی مثبت میگردد و اختصاصیت آن در جهت تشخیص روماتیسم مفصلی پایین است. RF یک فاکتور کمی بوده و رنج نرمال آن کمتر از ۲۰U/ml (واحد بین المللی در میلی لیتر) می باشد. low positive RF مقادیر کوچک تر مساوی ۳ برابر ULN (upper limit normal) و high

positive RF مقادیر بزرگ تر از ۳ برابر ULN یا هر مقداری بالاتر از ۵۰ واحد در میلی لیتر (RF50) می باشد (۴۰, ۴۳)

تعریف عملی: در این مطالعه RF به صورت کیفی (مثبت/ منفی) گزارش شده است.

● ACPA

تعریف نظری: آنتی سیتروولینیتد پروتئین آنتی بادی یک فاکتور سرولوژیکی است که بر علیه پپتیدها و پروتئین های سیتروولینه تولید شده و اختصاصیت بیشتری در تشخیص روماتیسم مفصلی دارد. ACPA یک فاکتور کیفی بوده و به صورت مثبت و منفی گزارش میشود. در برخی موارد نیز به صورت کمی نیز گزارش شده و رنج نرمال آن کمتر از ۲۰ U/ml می باشد. low positive ACPA مقادیر کوچک تر مساوی ۳ برابر ULN و high positive ACPA مقادیر بزرگتر از ۳ برابر ULN می باشد (۴۰, ۴۳)

تعریف عملی: در این مطالعه ACPA به صورت کیفی (مثبت/ منفی) گزارش شده است.

● DMARD combination therapy

تعریف نظری: به معنای double DMARD therapy (سولفاسالازین+متوتروکسات یا هیدروکسی کلروکین+متوتروکسات یا سولفاسالازین+هیدروکسی کلروکین) و یا triple DMARD therapy (متوتروکسات+هیدروکسی کلروکین+سولفاسالازین) می باشد (۸۱).

تعریف عملی: در این مطالعه تعریف عملی منطبق بر تعریف نظری می باشد.

فصل دوم

مروری بر مطالعات گذشته

۱. مطالعه کارولین هکت و همکاران در سال ۲۰۱۵ با عنوان هم افزایی اثرات آنتی بادی های ضد پروتئین سیترولینه و فاکتور روماتوئید در تخریب استخوانها در بیماران آرتریت روماتوئید انجام شده است. در این مطالعه تعداد ۲۳۸ بیمار تحت اسکن HR-pQCT مفاصل متاکارپوفالانژیال دوم و سوم و چهارم دستی که بیشتر درگیر شده بود قرار گرفتند و حجم تخریب استخوان با فرمول سمی لپوزوئید محاسبه شده است. ویژگی های دموگرافیک (سن، جنس و BMI)، ویژگی

های اختصاصی بیماری (حضور یا عدم حضور ACPA و RF، مدت زمان بیماری، فعالیت بیماری بر اساس DAS-28، درمان های ضد روماتیسمی از قبیل DMARD های سنتی و بیولوژیک) برای تمامی بیماران ثبت شده بود. از ۲۳۸ بیمار ۱۱۲ نفر دابل پازتیو، ۲۸ نفر تنها RF مثبت، ۲۹ نفر تنها ACPA مثبت و ۶۹ نفر سرورنگاتیو بودند. نتیجه این مطالعه به این صورت گزارش شده است که تعداد و سایز اروژن ها در بیماران دابل پازتیو با اختلاف قابل توجهی بیشتر از بیماران سرورنگاتیو می باشد که نشان دهنده هم افزایی اثرات RF و ACPA در بیماران RA است. همچنین RF روی اندازه اروژن ها تنها در بیماران ACPA مثبت اثر میگذارد و نه بیماران ACPA منفی (۷۱).

۲. مطالعه دنیل آل طاها و همکاران در سال ۲۰۱۵ با عنوان فاکتور روماتوئید، نه آنتی بادی ضد پروتئین سیترولینه با فعالیت پایه بیماری در بیماران آرتریت روماتوئید مرتبط است انجام شده است. این مطالعه حاصل جمع آوری ۴ مطالعه RCT بوده است و تعداد ۲۱۱۸ بیمار را تحت مطالعه قرار داده است. در این مطالعه بیماران بر اساس حضور یا عدم حضور ACPA و RF به ۴ دسته سرولوژیکی تقسیم شده اند و شدت بیماری بین بیماری که برای یک فاکتور سرولوژیکی منفی بوده و بیماری که برای همان فاکتور مثبت بوده اندازه گیری شده و این دو گروه از بیماران از نظر سن و جنس و مدت زمان بیماری و وضعیت سایر فاکتور های سرولوژیکی یکسان سازی شده بودند مقایسه شده است. نتایج این مطالعه به این صورت بوده است که بیماران RF مثبت صرف نظر از وضعیت ACPA بیشترین میزان فعالیت بیماری را داشته اند، در حالی که بیماران ACPA مثبت فارغ از وضعیت RF، فعالیت بیماری مشابه یا کمتر از بیماران ACPA منفی بوده است. بنابراین به طور کلی میتوان گفت: در یکسان بودن ACPA، بیماران با سطوح بالای RF درمقایسه با بیماران RF منفی بیماری شدید تری داشته اند، در حالی که در شرایط یکسان بودن RF، بیماران ACPA مثبت فعالیت بیماری مشابه و یا حتی کمتری نسبت به بیماران ACPA منفی داشتند (۸۰).

۳. مطالعه لوکشین در سال ۲۰۱۵ با عنوان بیماران دارای هم پوشانی بیماری های خودایمنی متفاوت با بیمارانی هستند که تنها یک بیماری خودایمنی دارند، انجام شده است. در این مطالعه ۸۹۷ بیمار مبتلا به یکی از بیماری های خودایمنی: لوپوس، آرتریت روماتوئید، شوگرن و سندرم آنتی فسفولیپید و ۴۲۴ بیمار مبتلا به حداقل دو بیماری خودایمنی مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به RA، حداقل با یک بیماری روماتولوژیک دیگر نیز هم پوشانی دارند (۸۲).

۴. مطالعه لئون و همکاران در سال ۲۰۱۷ با عنوان تفاوت ها در مرحله علامت دار قبل از بروز آرتریت روماتوئید ACPA مثبت و ACPA منفی انجام شده است. در این مطالعه تفاوت تظاهرات بالینی دو گروه بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی در مرحله علامتدار pre-RA با این پیش فرض که این دو گروه تفاوتی در تظاهرات بالینی در بدو تشخیص ندارد بر روی ۶۷ بیمار با آرترآلجیا که در فالوآپ دچار آرتریت شدند مورد مطالعه قرار گرفتند. علائم و نشانه های هر دو گروه در دو زمان درد مفاصل و زمانی که بیماران دچار آرتریت شدند مقایسه شده و به این نتیجه رسیده اند که در بیماران ACPA مثبت نسبت به بیماران ACPA منفی، طول مدت علائم قبل از تشخیص بیماری بیشتر بوده ولی تعداد مفاصل درگیر کمتر بوده و بیماران در مشت کردن دست کمتر مشکل داشتند ولی بیماران ACPA مثبت بعد از بروز درد مفاصل زودتر به سمت آرتریت پیش رفته اند. در نهایت این مطالعه نشان داده است که بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی در فاز قبل از بروز آرتریت یعنی فاز pre-RA در طول مدت و شدت علائم و سرعت پیشرفت به سمت RA تفاوت دارند (۷۵).

۵. مطالعه برینک و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان ارتباط بین ACPA و تخریب و ارتباط آنها با فاکتور های التهابی انجام شده است. این مطالعه بر روی ۵۰۷ بیمار مشکوک به آرترآلجیا با هدف

یافتن ارتباطی بین حضور ACPA با میزان تخریب مفاصل و احتمال وابستگی این فاکتور به وضعیت التهابی و حضور RF صورت گرفته است. روش کار در این مطالعه به این صورت بوده است که در بدو مطالعه فاکتورهای سرولوژیکی ACPA و RF اندازه گیری شده و MRI از مفاصل MCP و مچ دست و MTP ها برای این تعداد از بیماران انجام شده است. نتیجه این مطالعه نشان داده است که بیماران ACPA مثبت بدون حضور التهاب موضعی تفاوتی در میزان تخریب مفاصل با بیماران ACPA منفی نداشته اند ولی در حضور التهاب موضعی، تخریب در گروه بیماران ACPA مثبت بیشتر بوده است. هم چنین بیماران سرونگاتیو با بیماران سینگل پازتیو ACPA مثبت تفاوتی در میزان تخریب مفاصل نداشتند در حالی که بیماران دابل پازتیو میزان تخریب بیشتری را نشان داده اند. به صورت خلاصه میتوان گفت که تنها بیماران دابل پازتیو و تنها در حضور التهاب موضعی تخریب بیشتری در مفاصل داشته اند (۷۲).

۶. مطالعه بوئر و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان آیا آرتريت روماتوئید ACPA مثبت شدید تر از آرتريت روماتوئید ACPA منفی است؟ انجام شده است. در این مطالعه که بر روی ۴۹۲ بیمار ACPA مثبت و ۴۵۰ بیمار ACPA منفی انجام صورت گرفته، تفاوت بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی در عوارض ناشی از بیماری آرتريت روماتوئید که وابسته به بیان از طرف بیمار هستند مانند درد و خشکی و میزان عملکرد فیزیکی (بر اساس HAQ) و نیز محدودیت در انجام کار؛ در بدو تشخیص و طی ۴ سال فالوآپ بیماران سنجیده شده است. در نهایت نتایج این مطالعه نشان داده است که تفاوتی بین این دو گروه در موارد ذکر شده وجود ندارد و به هر دو گروه از بیماران باید به یک میزان توجه گردد (۷۸).

۷. مطالعه راس و همکاران در سال ۲۰۱۹ با عنوان آنتی بادی های ضد پروتئین سیترولینه با درگیری ریوی در بیماران آرتريت روماتوئید همراه است انجام شده است. در این مطالعه ۱۴۲ بیمار وارد مطالعه شده اند که ۱۰۶ نفر از آنها تحت HRCT، تست های عملکرد ریه و DLCO

قرار گرفتند. تعداد ۲۰ بیمار نیز تحت برونکو سکوپى و بیوپسى و لاواژ ریه قرار گرفتند. در ۱۶٪ از بیماران ACPA سرم و در ۳۵٪ ACPA مایع لاواژ شده از ریه مثبت بوده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داده است که ACPA سرم با BAL ACPA، در ارتباط است و میزان ACPA سرم در بیمارانی که HRCT درگیر به نفع بیماری های پارانشیمی ریه و یا برونشکتازی داشته اند بیشتر بوده است. هم چنین نتایج نشان داده اند که بین بیماران ACPA مثبت، تعداد بیماران سیگاری بیشتر بوده است و مقادیر ACPA با pack/year سیگار نیز در ارتباط است (۱۵).

۸. مطالعه اوئالی و همکاران در سال ۲۰۲۰ با عنوان آیا ارتباطی بین آنتی بادی های ضد پپتید سیترولینه با شاخص های شدت بیماری در آرتریت روماتوئید ارتباطی دارد؟ انجام شده است. در این مطالعه ۲۸۱ بیمار آرتریت روماتوئید وارد مطالعه شدند و شاخص های سن، جنس، مدت زمان بیماری، فعالیت بیماری (DAS-28)، تخریب مفاصل و پارامترهای آزمایشگاهی برای آنها سنجیده شد. نتایج این مطالعه نشان داده است که بیماران ACPA مثبت فعالیت بیماری، طول مدت بیماری و تخریب مفصلی بیشتری نسبت به بیماران ACPA منفی داشتند. بنابراین می توان نتیجه گرفت که ارتباط مستقیم قوی بین حضور ACPA و شدت بیماری آرتریت روماتوئید وجود دارد و از این فاکتور سرولوژیکی میتوان به عنوان یک فاکتور پیشگو در تعیین شدت بیماری استفاده نمود (۸۳).

۹. مطالعه زیگلاچ و همکاران در سال ۲۰۲۰ با عنوان در بیماران آرتریت روماتوئید بین آنتی بادی های ضد پپتید حلقوی سیترولینه با تخریب رادیوگرافی ارتباط وجود دارد ولی با فعالیت بیماری خیر، انجام شده است. هدف از این مطالعه تعیین پیشگو بودن فاکتور ACPA در شدت بیماری و میزان تخریب مفاصل در رادیوگرافی در بیماران RA به تازگی تشخیص داده شده (کمتر از یک

سال) بوده است که با مطالعه بر روی ۵۲۸ بیمار و اندازه گیری تیتراژ ACPA پایه و آسیب مفصلی در رادیوگرافی و درجه بندی آن با مقیاس درجه لارسن و هم چنین داروهای دریافتی در طی ۳ سال فالوآپ این بیماران و اندازه گیری شدت بیماری بر اساس DAS-28 به این نتیجه رسیده اند که میزان ACPA پایه با شدت بیماری در طول زمان ارتباطی ندارد ولی با تخریب مفصلی بر اساس تصاویر رادیوگرافی همراهی دارد. از این رو پایش دقیق رادیوگرافی در بیماران آرتریت روماتوئید ACPA مثبت فارغ از شدت بیماری توصیه میگردد (۷۶).

۱۰. مطالعه گروسسی و همکاران در سال ۲۰۲۰ با عنوان ACPA مثبت در برابر ACPA منفی در تظاهرات رادیوگرافی و سونوگرافی انجام شده است. در این مطالعه ۷۸ بیمار ACPA مثبت و ۳۰ بیمار ACPA منفی که بر اساس معیارهای گاید لاین ACR ۲۰۱۰ برایشان تشخیص RA گذاشته شده و حداکثر یک سال از شروع بیماری گذشته بوده مورد مطالعه قرار گرفتند. سنجش مقادیر ACPA و اقدامات تصویر برداری رادیوگرافی و سونوگرافی از مفاصل دست و پا در بیماران انجام صورت گرفته است. هدف از این مطالعه یافتن ارتباطی بین شیوع، مکان و شدت اروژن استخوانی در رادیوگرافی و سونوگرافی با وضعیت ACPA بوده که نتایج مطالعه نشان داده است که ACPA به صورت مستقل از سایر فاکتور ها منجر به اروژن و تخریب بیشتری در رادیوگرافی و سونوگرافی میگردد و بیماران ACPA مثبت نسبت به بیماران ACPA منفی تخریب استخوانی بیشتری دارند (۷۷).

۱۱. مطالعه موراتا و همکاران در سال ۲۰۲۰ با عنوان سابقه فامیلی مثبت در بیماران آرتریت روماتوئید ACPA مثبت، فاکتور پیش آگهی بدی برای تظاهرات بالینی و پاسخ به درمان نمی باشد انجام شده است. در این مطالعه ۲۶۰ بیمار RA تازه تشخیص داده شده وارد مطالعه شدند که ۳۱ بیمار سابقه خانوادگی مثبت آرتریت روماتوئید داشتند. تمامی این بیماران در بدومراجعه، ۱ سال و ۲ سال بعد از آغاز بیماری تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که تفاوت

واضحی در سن آغاز بیماری، مدت زمان علائم تا قبل از مراجعه، جنسیت، مثبت بودن یا مقادیر ACPA و RF و فعالیت بیماری بین دو گروه بیماران دارای سابقه خانوادگی و بدون سابقه خانوادگی وجود نداشت. اگرچه بیماران با سابقه فامیلی مثبت که ACPA مثبت بودند، ESR و CRP پایین تری داشتند. بنابراین این مطالعه نشان داده است که سابقه خانوادگی مثبت در بیماران ACPA مثبت با فعالیت بالاتری از بیماری همراه نیست و همچنین فاکتور پیش آگهی بدی برای این بیماران محسوب نمیشود (۸۴).

۱۲. مطالعه بوگاتی و همکاران در سال ۲۰۱۶ با عنوان آنتی بادی های ضد پروتئین سیترولینه و سطوح بالای فاکتور روماتوئید با از بین رفتن سیستمیک استخوانها در بیماران تازه تشخیص داده شده و درمان نشده آرتريت روماتوئید همراه می باشد، انجام شده است. در این مطالعه ۱۵۵ بیمار آرتريت روماتوئید تازه شناخته شده، مورد سنجش تراکم استخوان (BMD) قرار گرفتند و نمره Z و T در مهره های کمر و هیپ برای آنها محاسبه شد. هم چنین رادیوگرافی و سونوگرافی مفاصل دست و مچ دست نیز برای این تعداد بیمار صورت گرفت. علاوه بر آن مقادیر ACPA و RF نیز اندازه گیری شد. نتیجه مطالعه نشان داد که در وضعیت ACPA مثبت، کاهش BMD در مهره های کمری در سطوح بالای RF قابل ملاحظه است ولی کاهش BMD حتی در حضور سطوح پایین RF نیز ایجاد میشود. هم چنین مثبت بودن ACPA در هر سطحی اثرات منفی بر Z-score مهره های کمری دارد ولی Z-score هیپ تنها تحت تاثیر مقادیر بالا بوده است (۷۴).

۱۳. مطالعه مقطعی و تک مرکزی اور سولینی و همکاران در سال ۲۰۱۷ با عنوان اثر وابسته به تیتراژ آنتی بادی های ضد پروتئین سیترولینه در از بین رفتن سیستمیک استخوانها در بیماران آرتريت روماتوئید، انجام شده است. این مطالعه بر روی ۱۲۷ بیمار که بر اساس معیارهای ACR تشخیص RA برایشان داده شده صورت گرفته است. در این بیماران ویژگی های دموگرافیک

مثل (سن و جنس و BMI) و اطلاعات اختصاصی بیماری (مدت زمان بیماری، شدت بر اساس DAS-28 و HAQ) و وضعیت فاکتور های نشان دهنده وضعیت التهابی (ESR و CRP) و در ماندهای ضد روماتیسمی (DMARD های سنتی) و نیز یک شرح دقیق از میزان گلوکوکورتیکوئید مصرفی جهت تعیین دوز تجمعی جمع آوری شده و بیمارانی که داروهای بیولوژیک و بیس فسفونات و سایر داروهای موثر بر استخوان (به جز Ca و VIT D) از مطالعه حذف شدند. هم چنین برای این تعداد از بیماران سنجش تراکم استخوان انجام شد تا ارتباط بین فاکتور های مربوط به بیماری و تاثیر آنها بر تراکم استخوان مشخص گردد. در نهایت نتایج این مطالعه نشان داد که فاکتور ACPA یک اثر وابسته به تیتراژ در کاهش BMD فمور دارد ولی تاثیری بر BMD مهره های کمری ندارد، هم چنین تاثیر واضحی از RF بر تراکم استخوان وجود نداشت. لذا بر اساس این نتایج بیماران ACPA مثبت مخصوصا بیماران ACPA مثبت با تیتراژ بالا باید تحت شناسایی و ارزیابی به موقع و دقیق قرار گرفته و با داروهای محافظت کننده از استخوان درمان شوند. هم چنین DMARD هایی که تیتراژ ACPA را کاهش میدهند ممکن است تاثیر مثبت بر BMD داشته باشند (۸۵).

۱۴. مطالعه لیورنت و همکاران در سال ۲۰۱۶ با عنوان آنتی بادی های ضد پروتئین سیتروکلین با کاهش دانسیته استخوان همراه هستند، انجام شده است. این مطالعه بر روی ۵۷۸ بیمار که RA آنها به تازگی تشخیص داده شده بوده و میانگین مدت بیماری ۵ ماه بوده صورت گرفته است. در این بیماران، بعد از یکسان سازی جنس و سن و BMI و سایر متغیر های مربوط به استخوان، BMD به طریق DEXA در مهره های کمری، هیپ و مفاصل MCP از دست غیر غالب اندازه گیری شده است. نتایج این مطالعه نشان میدهد بیماران ACPA مثبت، BMD پایین تری در مهره های کمری و هیپ داشتند در حالی که تفاوتی بین بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی

در MCP BMD ها وجود نداشته است. هم چنین بیماران ACPA مثبت شدت بیماری و ناتوانی بیشتری در مقایسه با بیماران ACPA منفی داشتند (۸۶).

۱۵. مطالعه ویشام و همکاران در سال ۲۰۱۷ با عنوان ارتباط آنتی بادی ضد پروتئین سیتروکلین و کاهش تراکم استخوان در بیماران آرتریت روماتوئید انجام شده است. در ۱۳۸ بیمار (۸۲ زن و ۵۶ مرد) شرکت کننده در این مطالعه، ویژگی های دموگرافیک و بالینی و آزمایشگاهی اندازه گیری شده و تراکم استخوان نیز سنجیده شده است. نتایج مطالعه نشان میدهد که مقادیر بالای ACPA با BMD پایین تری همراه است و این بیماران (ACPA+) ها باید زودتر شناسایی شده و تحت درمان قرار گیرند و پیشنهاد کرده است که مطالعات بعدی باید نشان دهند که آیا بیماران high positive ACPA از نظر سنجش BMD باید زودتر غربالگری شوند یا آیا تلاش در جهت به حداقل رساندن مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در این دسته از بیماران باید صورت پذیرد؟ (۸۷)

۱۶. مطالعه سارگین و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان آرتریت روماتوئید انجام شده است. در این مطالعه، ۹۳ بیمار RA با طول مدت بیماری متفاوت که ۶ مرد و ۸۷ زن، (۲۹ DP، ۱۶ ACPA+، ۳۹ RF+ و ۹ نفر سرونگاتیو) بودند تحت مطالعه قرار گرفتند. در این بیماران مقادیر DAS-28، میزان ESR، BMD، نمره Z و T برای مهره های کمری، گردن فمور و هیپ و نیز دوز تجمعی گلوکوکورتیکوئید سنجیده شد. نتایج مطالعه نشان داده است که مقادیر ACPA با نمره Z و T در گردن فمور نسبت عکس دارد، هم چنین اختلاف قابل توجهی در نمره Z گردن فمور بین بیماران سروپازتیو و سرونگاتیو وجود دارد (۸۸).

۱۷. مطالعه هافستروم و همکاران در سال ۲۰۱۹ با عنوان آنتی بادی های ضد پروتئین سیتروکلین در بیماران آرتریت روماتوئید در زمان تشخیص با استئوپنی مرتبط اند ولی با درد ارتباطی ندارند، انجام شده است. در این مطالعه ۶۵۷ بیمار که بر اساس معیارهای ACR تشخیص RA برایشان

داده شده و از زمان تشخیص حداکثر یک سال گذشته بوده وارد مطالعه شدند و مقادیر ACPA و دانسیته استخوان با روش DEXA برای مهره های کمری و هیپ در این بیماران اندازه گیری شد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که در بیمارانی که به تازگی تشخیص RA داده شده اند، مثبت بودن ACPA به طور مستقل با استئوپنی در گردن فمور همراهی دارد ولی با کاهش دانسیته مهره های کمری ارتباطی ندارد (۸۹).

۱۸. مطالعه نوردبرگ و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان مقایسه سیر بیماری در بیماران آرتریت روماتوئید سرونگاتیو و سروپازتیو، انجام شده است. این مطالعه بیان کرده است که در تعدادی از مطالعات گذشته نشان داده شده است که شدت بیماری در بیماران سرونگاتیو نسبت به بیماران سروپازتیو کمتر بوده و از آنجایی که در کرایتریای تشخیص RA بر اساس گایدلاین ACR ۲۰۱۰، تأکیدی قوی بر وضعیت سرولوژی بیمار وجود دارد، به کارگیری این گایدلاین موجب میشود بیماران سرونگاتیو نسبت به بیماران سروپازتیو در بدو تشخیص وضعیت التهابی بالاتری داشته باشند، از این رو این مطالعه در جهت آزمایش صحت این فرضیه انجام شده است. ۲۳۰ بیمار که براساس گایدلاین ACR ۲۰۱۰ به تازگی برایشان تشخیص RA گذاشته شده بوده و به دنبال آن تحت درمان استاندارد قرار گرفته و به مدت ۲ سال پیگیری شدند مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان می دهد که فعالیت بیماری، میزان بهبودی و پیشرفت رادیوگرافی در هر دو گروه سرونگاتیو و سروپازتیو یکسان بوده و بیماران سرونگاتیو بر خلاف تصورات قبلی فرم خفیف تری از بیماری را نشان نمیدهند و مشابه بیماران سروپازتیو می باشند. هم چنین پاسخ درمانی در بیماران سرونگاتیو آهسته تر از بیماران سروپازتیو است. از این رو با توجه به این یافته های مطالعه میتوان نتیجه گرفت که بیماران سرونگاتیو در بدو تشخیص فعالیت شدیدتری از بیماری را دارند و همانند بیماران سروپازتیو نیازمند درمان شدید می باشند (۷۹).

۱۹. مطالعه پاپ و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان RF و ACPA به عنوان فاکتورهای پیشگویی کننده در ثبات بهبودی بیماران آرتریت روماتوئید، انجام شده است. در این مطالعه ۹۷۰ بیمار ثبت شده در رجیستری که حداقل یک مفصل متورم و حداقل یک ویزیت فالوآپ داشتند وارد مطالعه شدند. برای این بیماران، بهبودی بالینی پایدار که به صورت clinical disease activity (CDAI) کمتر مساوی ۲/۸ در حداقل دو ویزیت متوالی بین ۳ تا ۱۲ ماه تعریف میشود، سنجیده شده و نتایج مطالعه نشان داده است که بیماران دابل پازتیو از بهبودی بیشتر و سریعتری نسبت به سایر گروه های سرولوژیکی برخوردار هستند لذا وضعیت بهبودی بیماران بیشتر تحت تاثیر وضعیت ACPA می باشد تا وضعیت RF (۹۰).

۲۰. مطالعه ون و همکاران در سال ۲۰۰۵ با عنوان آنتی بادی های ضد پروتئین سیترولینه و تفاوت ها در پیشرفت بالینی آرتریت روماتوئید، انجام شده است. در این مطالعه ۴۵۴ بیمار آرتریت روماتوئید (۲۲۸ نفر ACPA مثبت و ۲۲۶ نفر ACPA منفی (فارغ از وضعیت RF)) وارد مطالعه شدند. تظاهرات بالینی اولیه، تعداد مفاصل متورم و دردناک، ESR، CRP و میزان تخریب مفاصل در رادیوگرافی برای ۴ سال فالوآپ شده و دو گروه در تمامی موارد ذکر شده باهم مقایسه شدند. نتایج مطالعه نشان داد که بین دو گروه در میزان خشکی صبحگاهی، نوع، مکان و توزیع تظاهرات اولیه بیماری، فعالیت بیماری، تعداد مفاصل متورم و دردناک و CRP در بدو ورود به مطالعه تفاوتی وجود نداشته است ولی در فالوآپ، بیماران ACPA مثبت تعداد مفاصل متورم و تخریب رادیولوژیکی شدیدتری نسبت به بیماران ACPA منفی داشته اند لذا میتوان گفت که تظاهرات بالینی در زمان تشخیص بیماران، در بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی یکسان است ولی سیر بیماری در آنها متفاوت بوده و در بیماران ACPA مثبت شدیدتر است (۹۱).

۲۱. مطالعه سلیمان و همکاران با عنوان الگوهای DMARD در بیماران آرتریت روماتوئید مالزی در سال ۲۰۰۹ انجام شده است. در این مطالعه ۱۲۸ بیمار از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۶ که بر اساس معیار های ACR، تشخیص آرتریت روماتوئید برایشان گذاشته شده بود وارد مطالعه شدند و الگوی تجویز DMARD در بدو مراجعه و نیز تغییرات این الگو در طی فالو آپ بیماران ثبت شد. نتایج مطالعه نشان میدهد که شایع ترین الگو مونوتراپی با DMARD به ترتیب به این شکل بوده است: سولفاسالازین با ۴۷/۷٪، متوتروکسات با ۳۵/۹٪ و هیدروکسی کلروکین در درجه بعدی قرار گرفته است. هم چنین بیان کرده اند که تجویز ترکیب متوتروکسات و لفلونامید در طی چند سال اخیر رو به افزایش و ترکیب متوتروکسات و سولفاسالازین رو به کاهش بوده است (۹۲).

۲۲. مطالعه برد و همکاران در سال ۲۰۱۹ با عنوان نتایج درمان در بیماران سروپازتیو در مقایسه با بیماران سرونکاتیو آرتریت روماتوئید، انجام شده است. در این مطالعه ۳۰۶۱ بیمار آرتریت روماتوئید مورد مطالعه قرار گرفتند. در روش کار این تحقیق، ۱۱۹۴ نفر ۵ میلی گرم tofacitinib دو بار در روز، ۱۱۹۷ نفر ۱۰ میلی گرم دو بار در روز و ۶۷۰ نفر پلاسبو دریافت کردند. سپس معیار های پاسخ به درمان برای این بیماران سنجیده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان پاسخ ACR20/50/70 و DAS28-4(ESR) در هر دو گروه بیماران سروپازتیو و سرونکاتیوی که دارو را دریافت کرده بودند بیشتر از گروهی بود که پلاسبو دریافت کردند. هم چنین بیماران دابل پازتیو در مقایسه با بیماران سرونکاتیو، بر اساس ACR 20/50/70 میزان پاسخ به درمانشان بیشتر بوده است. هم چنین بیماران دابل پازتیو و بیماران (ACPA+ , RF-) در مقایسه با بیماران سرونکاتیو به بهبودی بیشتری بر اساس DAS28-4(ESR) دست یافتند (۷۳).

فصل سوم

۳-۱ نوع مطالعه

نوع مطالعه حاضر به صورت کوهورت است که مبتنی بر برنامه ثبت بیماران آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک می باشد.

۲-۳ جامعه مورد بررسی

کلیه بیماران آرتریت روماتوئید ثبت شده در برنامه ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک که تعداد آنها ۶۱۰ نفر می باشد.

۳-۳ روش نمونه گیری

کلیه بیمارانی که معیار های ورود به مطالعه را داشتند و در برنامه ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک ثبت شده بودند تحت بررسی آماری قرار گرفتند.

۴-۳ نحوه محاسبه حجم نمونه و تعداد آنها

در این مطالعه حجم نمونه تعیین نشد و از برنامه ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک استفاده شد به طوری که حجم نمونه، کلیه بیماران آرتریت روماتوئید ثبت شده در برنامه ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک در زمان تحلیل داده ها بود. به صورتی که از تعداد ۶۱۰ بیمار آرتریت روماتوئید ثبت شده در این برنامه، تعداد ۳۱۰ بیمار معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند (سرونگاتیو بودند یا از زمان تشخیص بیماریشان مدتی گذشته بود) و کنار گذاشته شدند و ۳۰۰ بیمار باقیمانده (۱۹۰ بیمار SP و ۱۱۰ بیمار DP) تحت بررسی آماری قرار گرفتند.

۵-۳ روش و تکنیک اجرای طرح

در این مطالعه کوهورت، کلیه بیماران آرتریت روماتوئید SP (RF+ یا ACPA+) و DP (RF+) و ACPA+ پی که برای اولین بار بر اساس معیار های انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) تشخیص آرتریت روماتوئید برای آنها مطرح گشته بود و در سیستم ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک ثبت شده بودند وارد مطالعه شدند (تعداد کل بیماران ۳۰۰ نفر، ۱۹۰ بیمار SP و ۱۱۰ بیمار DP). جدول استخراج داده ها شامل (سن، جنسیت، تعداد مفاصل متورم و تعداد مفاصل دردناک، فاصله زمانی شروع علائم تا زمان تشخیص بیماری، مقادیر ESR و CRP، شدت فعالیت بیماری بر اساس نمره DAS-28، کیفیت زندگی بر اساس نمره پرسشنامه (HAQ) Stanford فارسی، عوارض خارج مفصلی، سیگاری بودن یا نبودن بیمار، داشتن یا نداشتن سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک و هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در بیمار) در زمان تشخیص بیماری بودند برای هر یک از بیماران تکمیل شد. اطلاعات تراکم استخوان (BMD)، Z-score و T-score مهره های کمری و گردن استخوان ران در سابقه پزشکی قبلی برخی از بیماران وجود داشت و برای برخی دیگر از بیمارانی که اندیکا سیون انجام این آزمایشات را داشتند و تا زمان مطالعه این آزمایشات را انجام نداده بودند، درخواست و انجام شد و در زمان پایان مطالعه، تعداد ۹۳ بیمار (۵۵ نفر SP و ۳۸ نفر DP) اطلاعات مربوط به تراکم استخوان، Z-score و T-

score را داشتند که برای این تعداد از بیماران نیز آنالیز داده ها انجام شد. هم چنین الگوی دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری برای هر یک از این بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

معیار های ورود

- بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP
- بیمارانی که برای اولین بار بر اساس معیار های انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) تشخیص آرتریت روماتوئید برایشان مطرح گشته بود
- بیماران ثبت شده در برنامه ثبت آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک

معیار های خروج

- بیماران آرتریت روماتوئید سرونگاتیو
- بیمارانی که در زمان مراجعه مدتی از زمان تشخیص بیماریشان گذشته بود

۳-۶ روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری

در آمار توصیفی برای داده های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای داده های کیفی از تعداد و درصد و جداول و نمودارها استفاده شد. در آمار تحلیلی برای تحلیل داده های کمی از آزمون T-test و برای تحلیل داده های کیفی از آزمون likelihood ratio chi square test استفاده شد. برای کنترل متغیرهای مخدوش کننده روش های رگرسیونی به کار برده شد و در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار STATA نسخه ۱۴ و در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت.

۳-۷ ابزار گردآوری اطلاعات

در این مطالعه برای جمع آوری داده ها از دو ابزار جدول استخراج داده ها و پرسشنامه Stanford (HAQ) فارسی استفاده شده است که به ترتیب در پیوست ۱ و ۲ قرار داده شده است.

جدول استخراج داده ها که توسط پژوهشگر تهیه شده است شامل این موارد می باشد:

وضعیت ACPA (+/-)، وضعیت RF (+/-)، سن، جنس، تعداد مفاصل متورم و دردناک در زمان تشخیص، فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا درمان، نمره DAS-28 در بدو تشخیص، مقادیر ESR و CRP در بدو تشخیص، کیفیت زندگی بر اساس پرسشنامه HAQ فارسی در زمان تشخیص، عوارض خارج مفصلی، سیگار، سابقه خانوادگی آرتریت روماتوئید، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک، تراکم استخوان (BMD) و نمره Z و t در مهره های کمری و گردن استخوان ران و الگو داروهای تجویز شده در زمان تشخیص بیماری.

پرسشنامه Stanford (HAQ) فارسی توانایی بیمار در فعالیت های مختلف را بررسی میکند و شامل این موارد می باشد:

توانایی بیمار در لباس پوشیدن، بلند شدن، غذا خوردن، راه رفتن، بهداشت فردی، گرفتن اشیا با دست، چنگ زدن اشیا و سایر فعالیت ها از قبیل خرید کردن و نماز خواندن.

۳-۸ جدول متغیرها

واحد اندازه گیری متغیر	مقیاس متغیر				نوع متغیر						تعریف (کاربرد علمی)	نام متغیر	
	کمی		کیفی		بر اساس نوع متغیر			بر اساس اهداف تحقیق					
	نسبتی	فاصله ای	رتبه ای	اسمی	کیفی	کمی، پیوسته	کمی گسسته	مداخله گر	زمینه ای	وابسته			مستقل
-/+	*				*						*		RF
-/+	*				*						*		APCA
سال	*					*				*			سن
مرد زن				*	*					*			جنس
عدد	*						*			*			تعداد مفاصل متورم
عدد	*						*			*			تعداد مفاصل دردناک
ماه	*					*				*			فاصله زمانی شروع علائم تا شروع درمان
عدد Mm/hr	*					*				*			ESR
منفی/صفر/مثبت +۳	*				*					*			CRP
عدد	*					*				*			HAQ
عدد	*					*				*			DAS-28
-/+				*	*					*			عوارض خارج مفصلی
عدد		*				*				*			BMD مهره های کمری و گردن استخوان ران

عدد		*				*			*			Z- score مهره های کمری و گردن استخوان ران
عدد		*				*			*			T- score مهره های کمری و گردن استخوان ران
-/+	*					*			*			سیگار
-/+	*				*				*			سابقه خانوادگی RA
-/+	*				*				*			بیماری روماتولوژیک همزمان (هم پوشانی یا سایر بیماری های روماتولوژی ک)
نام دارو				*	*				*			پترن دارویی تجویز شده در بدو تشخیص

فصل چہارم

نتایج و یافته ها :

۴-۱ یافته های توصیفی

۴-۱-۱ فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

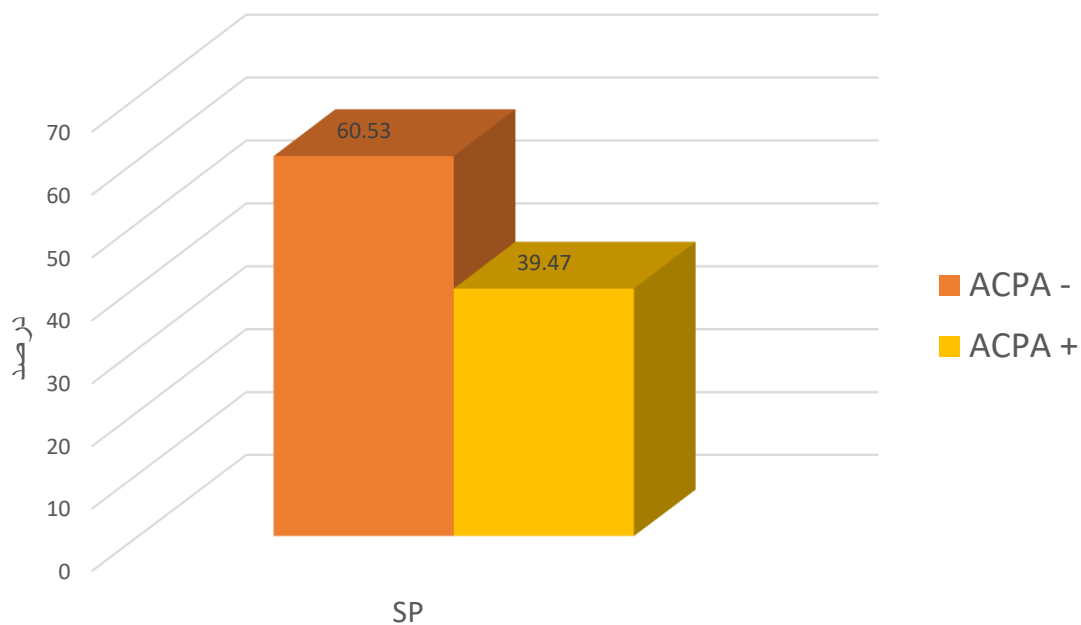
نتایج فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP در جدول ۴-۱ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱. فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

SP		وضعیت ACPA
درصد	فراوانی	
۶۰/۵۳	۱۱۵	منفی
۳۹/۴۷	۷۵	مثبت
۱۰۰	۱۹۰	کل

بر اساس نتایج جدول فوق، ۷۵ بیمار (۳۹/۴۷٪) از ۱۹۰ بیمار SP، ACPA مثبت بودند و ۱۱۵ بیمار (۶۰/۵۳٪) از ۱۹۰ بیمار SP، ACPA منفی بودند.

هم چنین فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP در نمودار ۱-۴ نشان داده شده است.



نمودار ۱-۴. فراوانی وضعیت ACPA در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

۲-۱-۴ فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

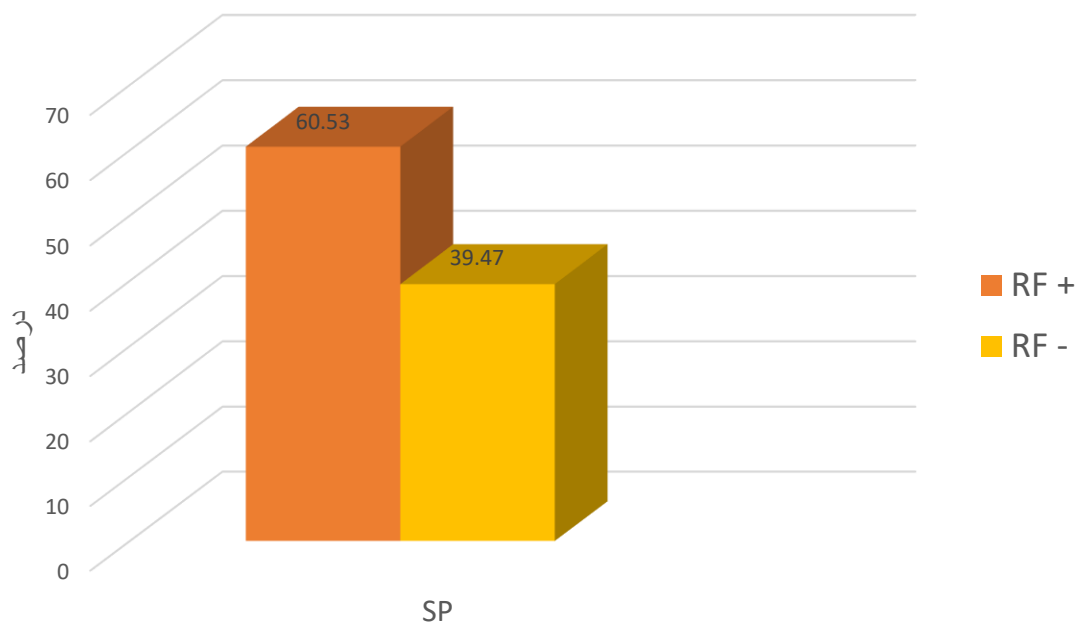
نتایج فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP در جدول ۲-۴ نشان داده شده است.

جدول ۲-۴. فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

SP		وضعیت RF
درصد	فراوانی	
۳۹/۴۷	۷۵	منفی
۶۰/۵۳	۱۱۵	مثبت
۱۰۰	۱۹۰	کل

بر اساس نتایج جدول فوق، ۱۱۵ بیمار (۶۰/۵۳٪) از ۱۹۰ بیمار SP، RF مثبت بودند و ۷۵ بیمار (۳۹/۴۷٪) از ۱۹۰ بیمار SP، RF منفی بودند.

هم چنین فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP در نمودار ۲-۴ نشان داده شده است.



نمودار ۲-۴. فراوانی وضعیت RF در گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

۱-۴-۳ فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

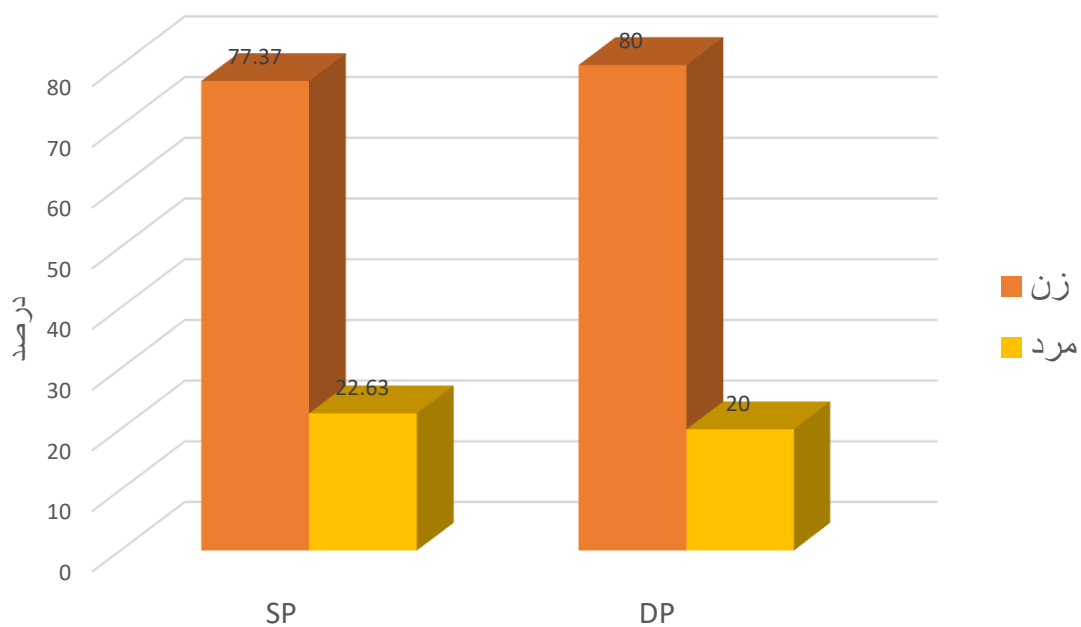
نتایج فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۳-۴ نشان داده شده است.

جدول ۳-۴. فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

جنسیت	SP		DP		کل	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
مرد	۴۳	۲۲/۶۳	۲۲	۲۰	۶۵	۲۱/۶۷
زن	۱۴۷	۷۷/۳۷	۸۸	۸۰	۲۳۵	۷۸/۳۳
کل	۱۹۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰

جدول ۳-۴ نشان میدهد که از ۱۹۰ بیمار SP، ۴۳ بیمار (۲۲/۶۳٪) مرد و ۱۴۷ بیمار (۷۷/۳۷٪) زن بودند و از ۱۱۰ بیمار DP، ۲۲ بیمار (۲۰٪) مرد و ۸۸ بیمار (۸۰٪) زن بودند، هم چنین از تعداد کل بیماران (۳۰۰ نفر) تعداد ۶۵ بیمار مرد (۲۱/۶۷٪) و تعداد ۲۳۵ بیمار (۷۸/۳۳٪) زن بودند و نتایج آزمون LR chi square نشان داد که ارتباط معنی داری ($P=0/592$) بین جنسیت و SP یا DP بودن وجود ندارد.

هم چنین فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۳-۴ نشان داده شده است.



نمودار ۳-۴. فراوانی وضعیت جنسیت در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

جدول ۴-۱-۴ فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

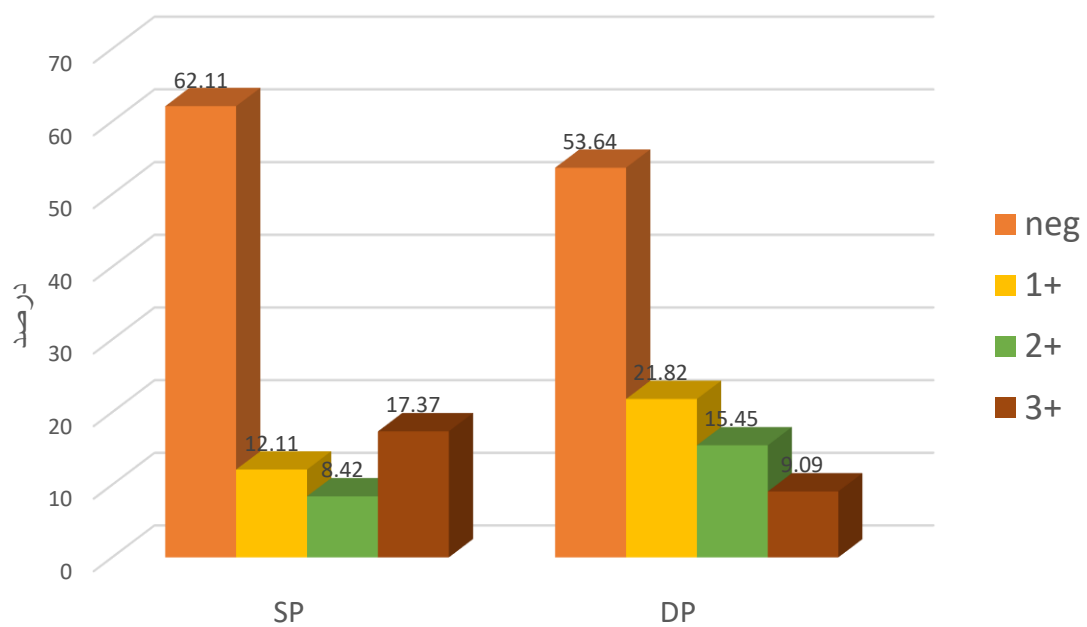
نتایج فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۴ نشان داده شده است.

جدول ۴-۴. فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

کل		DP		SP		CRP
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۵۹	۱۱۷	۵۳/۶۴	۵۹	۶۲/۱۱	۱۱۸	منفی
۱۵/۶۷	۴۷	۲۱/۸۲	۲۴	۱۲/۱۱	۲۳	1+
۱۱	۳۳	۱۵/۴۵	۱۷	۸/۴۲	۱۶	2+
۱۴/۳۳	۴۳	۹/۰۹	۱۰	۱۷/۳۷	۳۳	3+
۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۹۰	کل

جدول ۴-۴ نشان می‌دهد که از ۱۹۰ بیمار SP، تعداد ۱۱۸ بیمار (۶۲/۱۱٪) CRP منفی بودند و ۳۳ بیمار (۱۷/۳۷٪) CRP 3+ داشتند و به ترتیب بیماران با CRP 1+ و CRP 2+ در درجات بعدی قرار دارند و از ۱۱۰ بیمار DP، ۵۹ بیمار (۵۳/۶۴٪) CRP منفی و ۲۴ بیمار (۲۱/۸۲٪) CRP 1+ داشتند و بیماران با CRP 2+ و CRP 3+ به ترتیب در درجات بعدی قرار دارند بنابراین شایع ترین وضعیت CRP در هر دو گروه CRP منفی می باشد. نتایج آزمون LR chi square نشان می‌دهد که CRP منفی به صورت معنی داری ($P=۰/۰۰۹$) در بیماران SP بیشتر از بیماران DP میباشد.

هم چنین فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۴-۴ نشان داده شده است.



نمودار ۴-۴. فراوانی وضعیت CRP در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

۱-۴-۵ فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

نتايج فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP در جدول

۴-۵ نشان داده شده است.

جدول ۴-۵. فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و

DP

کل		DP		SP		عوارض خارج مفصلی
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۹۷/۳۳	۲۹۲	۹۷/۲۷	۱۰۷	۹۷/۳۷	۱۸۵	ندارد
۲/۶۷	۸	۲/۷۳	۳	۲/۶۳	۵	دارد
۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۹۰	کل

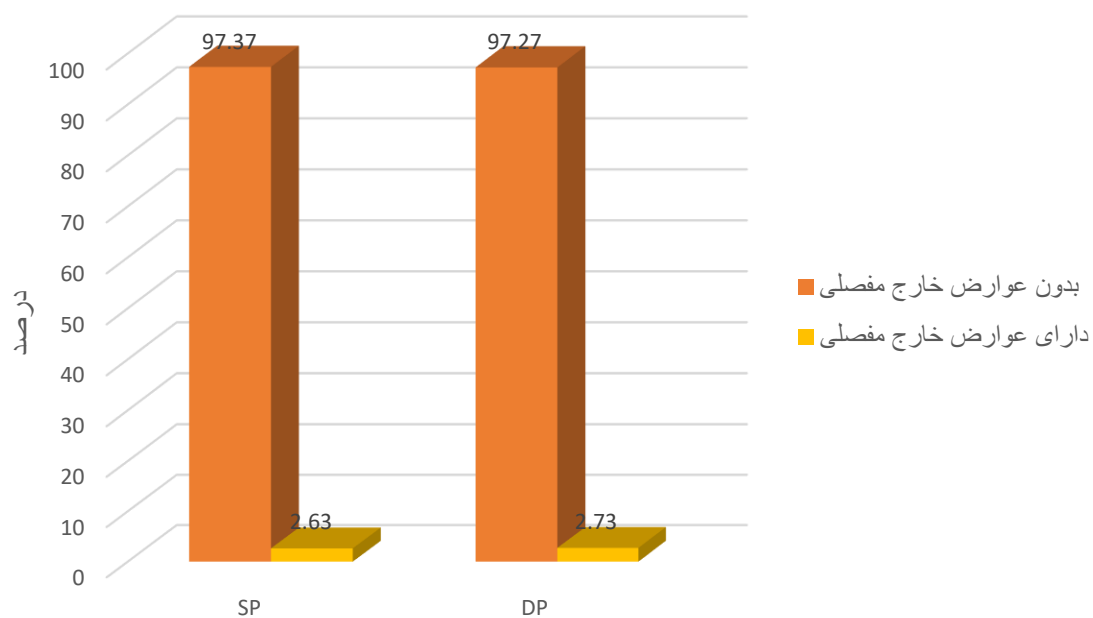
جدول ۴-۵ نشان میدهد که از ۱۹۰ بیمار SP، ۵ بیمار (۲/۶۳٪) و از ۱۱۰ بیمار DP، ۳ بیمار (۲/۷۳٪)

و از تعداد کل ۳۰۰ بیمار، ۸ بیمار (۲/۶۷٪) دچار عوارض خارج مفصلی بودند. نتایج آزمون LR chi

square نشان داد که ارتباط معنی داری ($P=0/961$) بین شیوع عوارض خارج مفصلی و SP یا DP بودن

وجود ندارد.

هم چنین فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۴-۵ نشان داده شده است.



نمودار ۴-۵. فراوانی وضعیت عوارض خارج مفصلی در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

جدول ۴-۱-۶ فراوانی وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

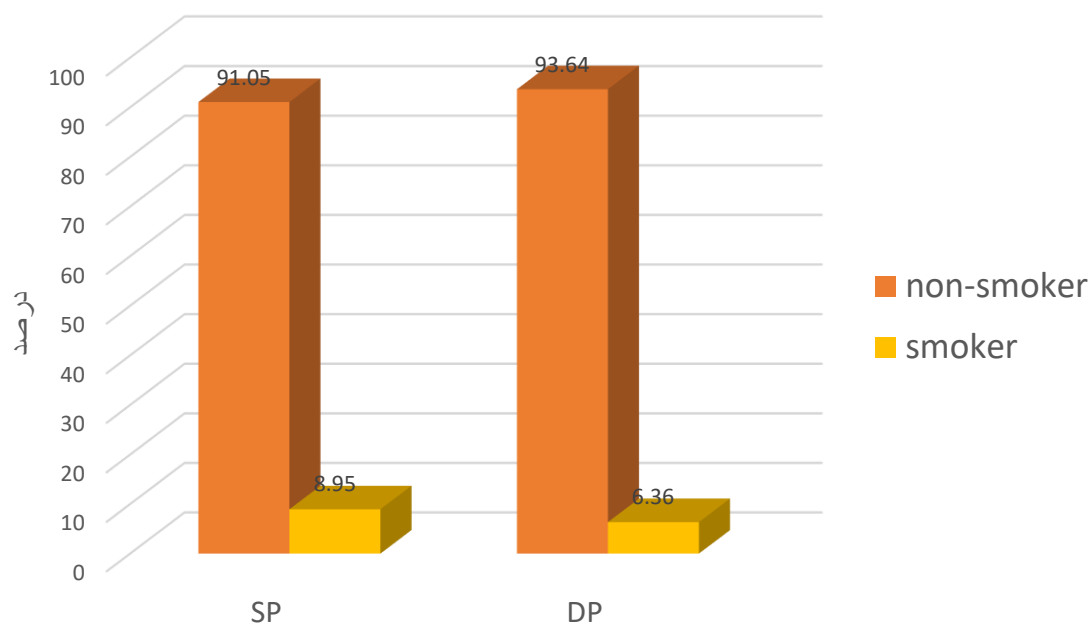
نتایج فراوانی وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۶ نشان داده شده است.

جدول ۴-۶. فراوانی وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

کل		DP		SP		سیگار
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۹۲	۲۷۶	۹۳/۶۴	۱۰۳	۹۱/۰۵	۱۷۳	منفی
۸	۲۴	۶/۳۶	۷	۸/۹۵	۱۷	مثبت
۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۹۰	کل

جدول ۴-۶ نشان میدهد که از ۱۹۰ بیمار SP، ۱۷ بیمار (۸/۹۵٪) سیگاری و از ۱۱۰ بیمار DP، ۷ بیمار (۶/۳۶٪) سیگاری و از تعداد کل بیماران ۲۴ بیمار (۸٪) سیگاری بودند. در ارتباط بین سیگاری بودن فرد با وضعیت SP و DP بودن، نقش جنسیت به عنوان یک متغیر مخدوش کننده احتمالی کنترل شد و نتایج adjust شده نشان داد که بعد از حذف اثر جنسیت ارتباط معنی داری ($p=0/537$) بین سیگاری بودن و SP و DP بودن وجود ندارد ($OR=0/71$ ، $CI = 0/2-25/04$ ، 95%).

هم چنین فراوانی و وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۴-۵ نشان داده شده است.



نمودار ۴-۶. فراوانی وضعیت سیگاری بودن در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

۷-۱-۴ فراوانی وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت

روماتوئید SP و DP

نتایج فراوانی وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۷-۴ نشان داده شده است.

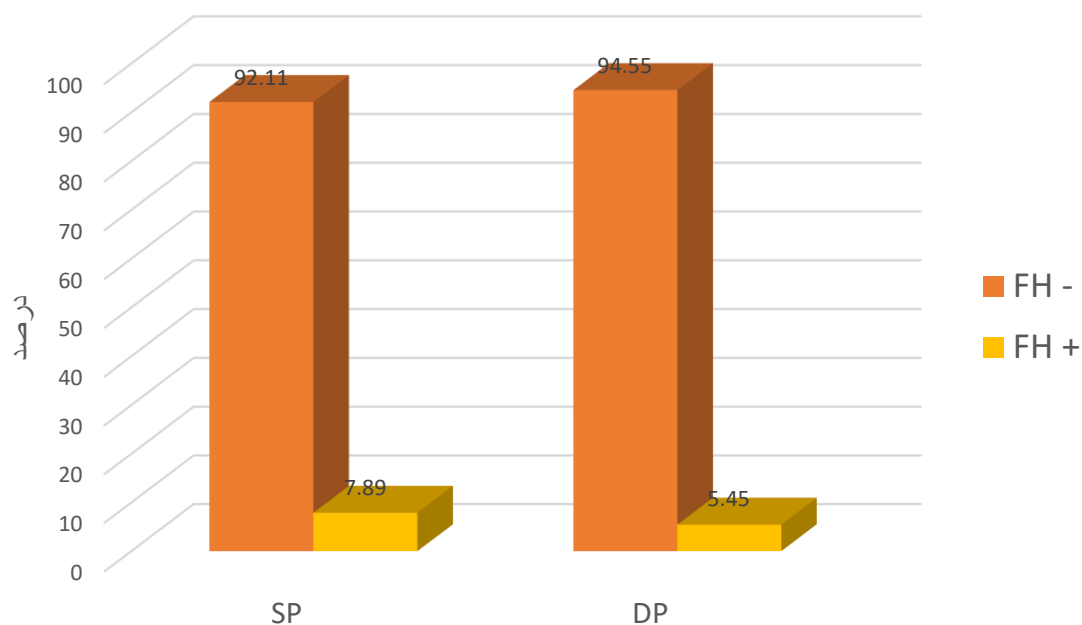
جدول ۷-۴. فراوانی وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران

آرتریت روماتوئید SP و DP

کل		DP		SP		FH
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۹۳	۲۷۹	۹۴/۵۵	۱۰۴	۹۲/۱۱	۱۷۵	منفی
۷	۲۱	۵/۴۵	۶	۷/۸۹	۱۵	مثبت
۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۹۰	کل

جدول ۷-۴ نشان میدهد که از ۱۹۰ بیمار SP، ۱۵ بیمار (۷/۸۹٪)، از ۱۱۰ بیمار DP، ۶ بیمار (۵/۴۵٪) و از تعداد کل ۳۰۰ بیمار آرتریت روماتوئید، تعداد ۲۱ بیمار (۷٪) سابقه فامیلی بیماری روماتولوژیک مثبت داشتند. نتایج آزمون LR chi square نشان داد که ارتباط معنی داری ($P=۰/۴۱۷$) بین سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک و SP یا DP بودن وجود ندارد.

هم چنین فراوانی و وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۴-۷ نشان داده شده است.



نمودار ۴-۷. فراوانی وضعیت سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت

روماتوئید SP و DP

۸-۱-۴ فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران

آرتريت روماتوئيد DP و SP

نتایج فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد DP و SP در جدول ۴-۸ نشان داده شده است.

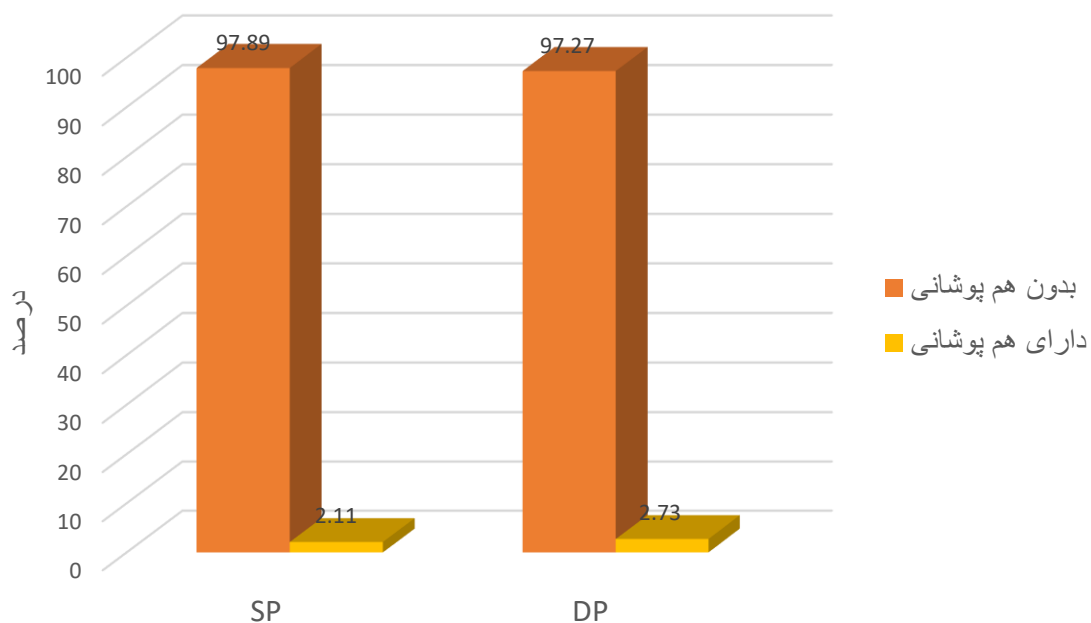
جدول ۴-۸. فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران

آرتريت روماتوئيد DP و SP

کل		DP		SP		هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۹۷/۶۷	۲۹۳	۹۷/۲۷	۱۰۷	۹۷/۸۹	۱۸۶	ندارد
۲/۳۳	۷	۲/۷۳	۳	۲/۱۱	۴	دارد
۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۹۰	کل

جدول ۴-۸ نشان میدهد که از ۱۹۰ بیمار SP، ۴ بیمار (۲/۱۱٪) و از ۱۱۰ بیمار DP، ۳ بیمار (۲/۷۳٪) و از تعداد کل ۳۰۰ بیمار، ۷ بیمار (۲/۳۳٪) علاوه بر آرتريت روماتوئيد، بیماری روماتولوژیک دیگری نیز داشته اند. نتایج آزمون LR chi square نشان داد که ارتباط معنی داری (P=۰/۷۳۳) بین هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک و SP یا DP بودن وجود ندارد.

هم چنین فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۴-۸ نشان داده شده است.



نمودار ۴-۸. فراوانی وضعیت هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در دو گروه بیماران آرتریت

روماتوئید SP و DP

۹-۱-۴ فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران

آرتريت روماتوئيد SP و DP

نتایج فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP در جدول ۴-۹ نشان داده شده است.

جدول ۴-۹. فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه

بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

کل		DP		SP		الگوی دارویی تجویز شده در زمان تشخیص
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۱۳	۳۹	۱۱/۸۲	۱۳	۱۳/۶۸	۲۶	MTX
۳۷/۳۳	۱۱۲	۲۸/۱۸	۳۱	۴۲/۶۳	۸۱	HCQ
۱/۶۷	۵	۱/۸۲	۲	۱/۵۸	۳	SSZ
۳۴/۳۳	۱۰۳	۴۴/۵۵	۴۹	۲۸/۴۲	۵۴	MTX+HCQ
۲/۳۳	۷	۲/۷۳	۳	۲/۱۱	۴	MTX+SSZ
۳/۶۷	۱۱	۲/۷۳	۳	۴/۲۱	۸	HCQ+SSZ
۷/۳۳	۲۲	۸/۱۸	۹	۶/۸۴	۱۳	MTX+HCQ+SSZ
۰/۳۳	۱	۰	۰	۰/۵۳	۱	MTX+SSZ+LEF
۱۰۰	۳۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۹۰	کل

جدول ۴-۹ نشان می‌دهد که فراوانی پترن درمان دارویی در زمان تشخیص بیماری در ۱۹۰ بیمار SP، به

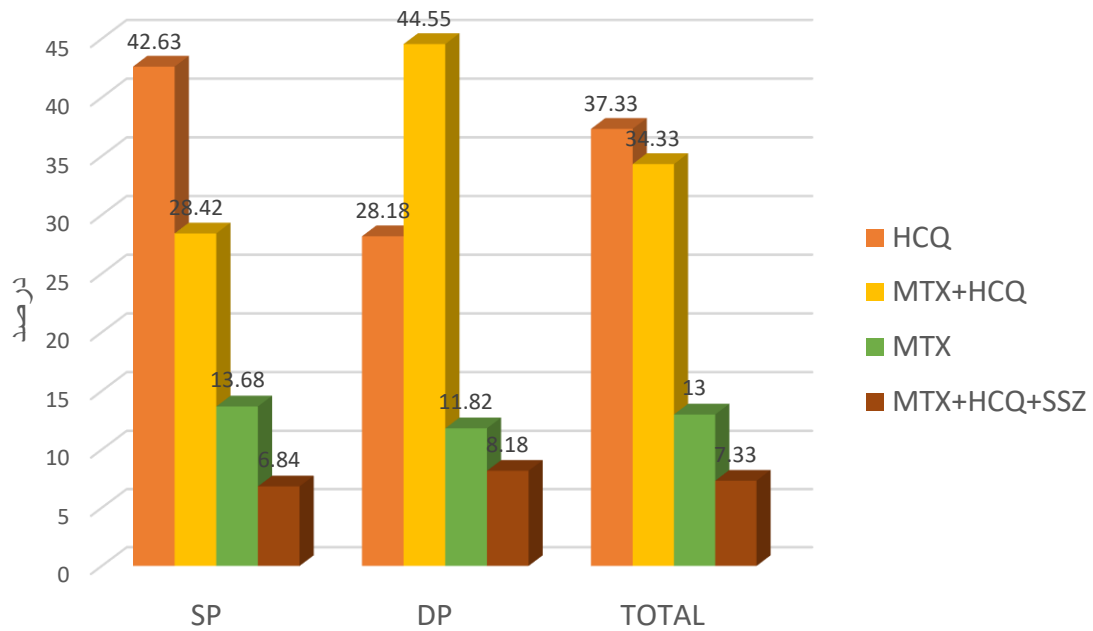
ترتیب شیوع به این قرار بوده است: ۸۱ بیمار (۴۲/۶۳٪) HCQ، ۵۴ بیمار (۲۸/۴۲٪) MTX+HCQ، ۲۶

بیمار (۱۳/۶۸٪) MTX و ۱۳ بیمار (۶/۸۴٪) MTX+HCQ+SSZ. هم چنین فراوانی پترن در مان

دارویی در زمان تشخیص بیماری در ۱۱۰ بیمار DP، به ترتیب شیوع به این قرار بوده است که ۴۹ بیمار

(. ۸/۱۸) بیمار ۹ و MTX (. ۱۱/۸۲) بیمار ۱۳، HCQ (. ۲۸/۱۸) بیمار ۳۱، MTX+HCQ (. ۴۴/۵۵) شیعوع پترن دارویی به قرار زیر بوده است: ۱۱۲ بیمار (. ۳۷/۳۳) HCQ، ۱۰۳ بیمار (. ۳۴/۳۳) MTX+HCQ+SSZ دریافت کرده اند. بنابراین از تعداد کل ۳۰۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه ترتیب شیعوع پترن دارویی به قرار زیر بوده است: ۱۱۲ بیمار (. ۳۷/۳۳) HCQ، ۱۰۳ بیمار (. ۳۴/۳۳) MTX+HCQ+SSZ و ۲۲ بیمار (. ۷/۳۳) MTX+HCQ+SSZ. نتایج آزمون LR χ^2 نشان داد که ارتباط معنی داری ($P=0/138$) بین پترن دارویی با SP یا DP بودن وجود ندارد.

هم چنین فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در نمودار ۴-۹ نشان داده شده است.



نمودار ۴-۹. فراوانی وضعیت پترن دارویی تجویز شده در زمان تشخیص بیماری در دو گروه بیماران

آرتریت روماتوئید SP و DP

۴-۲ یافته های تحلیلی

۱-۴-۲ مقایسه سن بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه سن بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۱۰ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۰. مقایسه سن بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	سن
۰/۳۷۱	۴۶/۵۰-۶۳/۵۲	۱۳/۵۷	۴۸/۵۷	SP
	۴۷/۵۲-۴۳/۶۵	۱۳/۸۱	۵۰/۰۴	DP
	۴۷/۵۰-۵۶/۶۶	۱۳/۶۵	۴۹/۱۱	کل

جدول ۴-۱۰ نشان میدهد که میانگین سن در گروه SP ۴۸/۵۷ سال (با انحراف معیار ۱۳/۵۷) و در گروه DP ۵۰/۰۴ سال (با انحراف معیار ۱۳/۸۱) می باشد؛ که بر اساس آزمون T-test اختلاف معناداری ($p=۰/۳۷۱$) بین میانگین سن این دو گروه از بیماران وجود ندارد.

۲-۲-۴ مقایسه تعداد مفاصل متورم در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتریت

روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه تعداد مفاصل متورم در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۱۱ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۱. مقایسه تعداد مفاصل متورم در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران

آرتریت روماتوئید

DP و SP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	تعداد مفاصل متورم
۰/۸۶۵	۴/۵-۳۰/۸۹	۵/۵۷	۵/۱	SP
	۴/۶-۲۵/۱۶	۵/۰۵	۵/۲	DP
	۴/۵-۵۲/۷۵	۵/۳۸	۵/۱۴	کل

جدول ۴-۱۱ نشان میدهد که میانگین تعداد مفاصل متورم در گروه SP ۵/۱ عدد (با انحراف معیار ۵/۵۷) و در گروه DP ۵/۲ عدد (با انحراف معیار ۵/۰۵) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری (P=۰/۸۶۵) بین میانگین تعداد مفاصل متورم این دو گروه از بیماران وجود ندارد.

۳-۲-۴ مقایسه تعداد مفاصل دردناک در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتريت

روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه تعداد مفاصل دردناک در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۱۲ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۲. مقایسه تعداد مفاصل دردناک در زمان تشخیص بیماری بین دو گروه بیماران

آرتريت روماتوئید SP و DP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	تعداد مفاصل دردناک
۰/۷۶۲	۸/۹-۰۲/۷۹	۶/۱۷	۸/۹۱	SP
	۷/۹-۵۸/۷۹	۵/۸۳	۸/۶۹	DP
	۸/۹-۱۴/۵۱	۶/۰۴	۸/۸۳	کل

جدول ۴-۱۲ نشان میدهد که میانگین تعداد مفاصل دردناک در گروه SP ۸/۹۱ عدد (با انحراف معیار ۶/۱۷) و در گروه DP ۸/۶۹ (با انحراف معیار ۵/۸۳) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری ($P=0/762$) بین میانگین تعداد مفاصل دردناک دو گروه از بیماران وجود ندارد.

۴-۲-۴ مقایسه فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن بین دو گروه بیماران

آرتريت روماتوئيد SP و DP

نتایج مقایسه فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن بین دو گروه بیماران آرتريت

روماتوئيد SP و DP در جدول ۴-۱۳ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۳. مقایسه فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن بین دو گروه

بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

P value	95% C.I	انحراف معيار	میانگین	فاصله زمانی از شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن
۰/۹۴۴	۸/۱۱-۴۴/۵۱	۱۰/۷۳	۹/۹۸	SP
	۷/۱۲-۶۲/۱۵	۱۱/۹۹	۹/۸۹	DP
	۸/۱۱-۶۷/۲۲	۱۱/۱۸	۹/۹۵	کل

جدول ۴-۱۳ نشان میدهد که میانگین فاصله زمانی از شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن در گروه

SP ۹/۹۸ ماه (با انحراف معيار ۱۰/۷۳) و در گروه DP ۹/۸۹ ماه (با انحراف معيار ۱۱/۹۹) می باشد که

بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری ($P=۰/۹۴۴$) بین میانگین فاصله زمانی شروع علائم بیماری

تا زمان تشخیص آن در دو گروه بیماران وجود ندارد.

۵-۲-۴ مقایسه شدت فعالیت بیماری بر اساس DAS-28 بین دو گروه بیماران آرتریت

روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه شدت فعالیت بیماری بر اساس DAS-28 بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و

DP در جدول ۴-۱۴ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۴. مقایسه شدت فعالیت بیماری بر اساس DAS-28 بین دو گروه بیماران آرتریت

روماتوئید

SP و DP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	DAS-28
۰/۷۷	۴/۴-۳۰/۶۳	۱/۱۷	۴/۴۶	SP
	۴/۴-۱۹/۶۶	۱/۲۳	۴/۴۲	DP
	۴/۴-۳۱/۵۸	۱/۱۹	۴/۴۵	کل

جدول ۴-۱۴ نشان میدهد که میانگین نمره DAS-28 (که بیانگر شدت فعالیت بیماری است) در گروه

SP (۴/۴۶) (با انحراف معیار ۱/۱۷) و در گروه DP (۴/۴۲) (با انحراف معیار ۱/۲۳) می باشد که بر اساس

آزمون T-test اختلاف معنی داری ($P=0/77$) بین میانگین نمره DAS-28 دو گروه بیماران وجود ندارد.

۴-۲-۶ مقایسه ESR بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه ESR بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۱۵ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۵. مقایسه ESR بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	ESR
۰/۸۶۶	۱۹/۲۴-۶۱/۸	۱۸/۱۳	۲۲/۲	SP
	۱۸/۲۶-۶۹/۴۹	۲۰/۶۳	۲۲/۵۹	DP
	۲۰/۲۴-۱۸/۵۱	۱۹/۰۵	۲۲/۳۴	کل

جدول ۴-۱۵ نشان می‌دهد که میانگین ESR در گروه SP ۲۲/۲ (با انحراف معیار ۱۸/۱۳) و در گروه DP ۲۲/۵۹ (با انحراف معیار ۲۰/۶۳) می‌باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی‌داری ($P=0/866$) بین میانگین ESR دو گروه بیماران وجود ندارد.

۴-۲-۷ مقایسه کیفیت زندگی بر اساس HAQ بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و

DP

نتايج مقایسه کیفیت زندگی بر اساس HAQ بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP در جدول

۴-۱۶ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۶. مقایسه کیفیت زندگی بر اساس HAQ بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP

و DP

P value	95% C.I	انحراف معيار	میانگین	HAQ
۰/۹۶۵	۰/۰-۴۷/۶	۰/۴۵	۰/۵۳	SP
	۰/۰-۴۳/۶۴	۰/۵۵	۰/۵۴	DP
	۰/۰-۴۸/۵۹	۰/۴۹	۰/۵۴	کل

جدول ۴-۱۶ نشان میدهد که میانگین نمره HAQ (که بیانگر کیفیت زندگی است) در گروه SP ۰/۵۳)

با انحراف معيار ۰/۴۵) و در گروه DP ۰/۵۴ (با انحراف معيار ۰/۵۵) می باشد که بر اساس آزمون T-

test اختلاف معنی داری (P=۰/۹۶۵) بین میانگین نمره HAQ و دو گروه بیماران وجود ندارد.

۸-۲-۴ مقایسه دانسیته استخوان (BMD) مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتروز

روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه دانسیته استخوان (BMD) مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتروز روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۱۷ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۷. مقایسه دانسیته استخوان (BMD) مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتروز

روماتوئید

DP و SP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	BMD Lumbar spine
۰/۸۰۵	۰/۰-۶۹/۹۶	۰/۵	۰/۸۳	SP
	۰/۰-۷۳/۹۶	۰/۳۴	۰/۸۵	DP
	۰/۰-۷۴/۹۳	۰/۴۴	۰/۸۴	کل

جدول ۴-۱۷ نشان میدهد که میانگین BMD مهره های کمری در گروه SP ۰/۸۳ (با انحراف معیار ۰/۵) و در گروه DP ۰/۸۵ (با انحراف معیار ۰/۳۴) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری (P=۰/۸۰۵) بین میانگین BMD مهره های کمری دو گروه بیماران وجود ندارد.

۹-۲-۴ مقایسه T-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه T-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۱۸ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۸. مقایسه T-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و

DP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	T-score Lumbar spine
۰/۹۲۱	-۱/۷۷ تا -۱/۰۷	۱/۳	-۱/۴۲	SP
	-۱/۸۷ تا -۱/۰۳	۱/۲۹	-۱/۴۵	DP
	-۱/۷ تا -۱/۱۷	۱/۲۸	-۱/۴۳	کل

جدول ۴-۱۸ نشان میدهد که میانگین T-score مهره های کمری در گروه SP -۱/۴۲ (با انحراف معیار ۱/۳) و در گروه DP -۱/۴۵ (با انحراف معیار ۱/۲۹) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری (P=۰/۹۲۱) بین میانگین T-score مهره های کمری دو گروه بیماران وجود ندارد.

۱۰-۲-۴ مقایسه Z-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP

نتايج مقايسه Z-score مهره های کمری بين دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP در جدول ۴-۱۹ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱۹. مقایسه Z-score مهره های کمری بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و

DP

P value	95% C.I	انحراف معيار	میانگین	Z-score Lumbar spine
۰/۸۹۱	-۰/۶۶ تا -۰/۰۶	۱/۱	-۰/۳۶	SP
	-۰/۷۱ تا ۰/۰۴	۱/۱۴	-۰/۳۳	DP
	-۰/۵۸ تا -۰/۱۲	۱/۱۱	-۰/۳۵	کل

جدول ۴-۱۹ نشان میدهد که میانگین Z-score مهره های کمری در گروه SP -۰/۳۶ (با انحراف معيار ۱/۱) و در گروه DP -۰/۳۳ (با انحراف معيار ۱/۱۴) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری (P=۰/۸۹۱) بين میانگین Z-score مهره های کمری دو گروه بیماران وجود ندارد.

۱۱-۲-۴ مقایسه دانسیته استخوان (BMD) گردن استخوان ران (femur neck) بین دو گروه

بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP

نتایج مقایسه دانسیته استخوان (BMD) گردن استخوان ران (femur neck) بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۴-۲۰ نشان داده شده است.

جدول ۴-۲۰. مقایسه دانسیته استخوان (BMD) گردن استخوان ران (femur neck) بین دو

گروه بیماران آرتریت روماتوئید DP و SP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	BMD Femur neck
۰/۶۱۵	۰/۵۷ تا ۰/۸۱	۰/۴۵	۰/۶۹	SP
	۰/۶۸ تا ۰/۷۷	۰/۱۴	۰/۷۳	DP
	۰/۶۳ تا ۰/۷۸	۰/۳۵	۰/۷	کل

جدول ۴-۲۰ نشان میدهد که میانگین BMD گردن استخوان ران در گروه SP ۰/۶۹ (با انحراف معیار ۰/۴۵) و در گروه DP ۰/۷۳ (با انحراف معیار ۰/۱۴) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری (P=۰/۶۱۵) بین میانگین BMD مهره های کمری دو گروه بیماران وجود ندارد.

۱۲-۲-۴ مقایسه T-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و

DP

نتایج مقایسه T-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP و DP در جدول ۲۱-۴ نشان داده شده است.

جدول ۲۱-۴. مقایسه T-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید SP

و DP

P value	95% C.I	انحراف معیار	میانگین	T-score Femur neck
۰/۷۰۱	-۰/۸۸ تا -۱/۶۱	۱/۳۴	-۱/۲۴	SP
	-۰/۹۶ تا -۱/۷۳	۱/۱۷	-۱/۳۵	DP
	-۱/۰۲ تا -۱/۵۵	۱/۲۷	-۱/۲۸	کل

جدول ۲۱-۴ نشان میدهد که میانگین T-score گردن استخوان ران در گروه SP -۱/۲۴ (با انحراف معیار ۱/۳۴) و در گروه DP -۱/۳۵ (با انحراف معیار ۱/۱۷) می باشد که بر اساس آزمون T-test اختلاف معنی داری (P=۰/۷۰۱) بین میانگین T-score دو گروه بیماران وجود ندارد.

۱۳-۲-۴ مقایسه Z-score گردن استخوان ران بین دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و

DP

نتايج مقايسه Z-score گردن استخوان ران بين دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP و DP در جدول ۲۲-۴ نشان داده شده است.

جدول ۲۲-۴. مقايسه Z-score گردن استخوان ران بين دو گروه بیماران آرتريت روماتوئيد SP

و DP

P value	95% C.I	انحراف معيار	ميانگين	Z-score Femur neck
۰/۹۱۳	-۰/۵۴ تا ۰/۰۸	۱/۱۵	-۰/۲۲	SP
	-۰/۵۸ تا ۰/۰۷	۱/۰۱	-۰/۲۵	DP
	-۰/۴۶ تا -۰/۰۱	۱/۰۹	-۰/۲۳	کل

جدول ۲۲-۴ نشان ميدهد كه ميانگين Z-score گردن استخوان ران در گروه SP -۰/۲۲ (با انحراف معيار ۰/۱۵) و در گروه DP -۰/۲۵ (با انحراف معيار ۱/۰۱) مي باشد كه بر اساس آزمون T-test اختلاف معني داري (P=۰/۹۱۳) بين ميانگين Z-score گردن استخوان ران دو گروه بیماران وجود ندارد.

فصل پنجم

بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

۱-۵. بحث

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن سیستمیک است که میتواند با ایجاد التهاب و واکنش های تخریبی در مفاصل و استخوانهای مجاور، منجر به پلی آرتریت قرینه مفاصل کوچک و تغییر شکل آنها گردد. علاوه بر درگیری مفاصل، سیستمیک بودن بیماری منجر به تظاهرات خارج مفصلی مانند ضعف و خستگی، خشکی صبحگاهی، کم خونی، درگیری پوست، چشم، ریه و قلب میگردد. اتوانتی بادی های RF و ACPA در ساز و کار بیماری نقش داشته و علاوه بر ارزش تشخیصی، ممکن است در پیش آگهی بیماری نیز نقش داشته باشند. در برخی مطالعات مثبت بودن این دو فاکتور منجر به هم افزایی اثرات آنها در تخریب مفاصل و تشدید بیماری بوده است در حالی که در برخی دیگر مثبت بودن ACPA نه تنها منجر به تشدید فعالیت بیماری نشده است بلکه فعالیت بیماری مشابه و یا حتی کمتری نسبت به وضعیت ACPA منفی ایجاد کرده است. بیشتر مطالعات پیشین در خصوص اثر ACPA بر شدت بیماری، فارغ از وضعیت RF انجام گرفته است، تعدادی دیگر نیز بیماران سروپازتیو و سرونگاتیو را با یک دیگر مقایسه کرده اند، در حالی که در این مطالعه، بیماران سینگل پازتیو (ACPA مثبت یا RF مثبت) و بیماران دابل پازتیو (هر دو فاکتور ACPA و RF مثبت) از نظر فاکتور های دموگرافیک (سن و جنس)، ویژگی های مربوط به بیماری (تعداد مفاصل دردناک و متورم، طول مدت علائم قبل از تشخیص بیماری، مقادیر ESR و CRP و فعالیت بیماری بر اساس DAS-28)، کیفیت زندگی بر اساس HAQ، بروز عوارض خارج مفصلی، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک، شدت کاهش تراکم استخوان در مهره های کمری و هیپ و الگو دارویی تجویز شده در ابتدای تشخیص با یک دیگر مقایسه شده اند، تا در صورت وجود ارتباط بین سرولوژی و این موارد از وضعیت سرولوژیکی بیمار در تعیین پیش آگهی بیماری استفاده گردد و اقدامات پیشگیری و درمانی لازم اتخاذ شود. در انجام این مطالعه از برنامه ثبت بیماران آرتریت روماتوئید علوم پزشکی اراک استفاده شد و اطلاعات ۳۰۰ بیمار آرتریت روماتوئید (۱۹۰ بیمار SP سرولوژی و ۱۱۰ بیمار DP سرولوژی) در بدو مراجعه طبق جدول استخراج داده های تهیه شده توسط پژوهشگر، ثبت شد و مورد بررسی آماری قرار گرفت که جزئیات کامل نتایج مربوطه (یافته های توصیفی و تحلیلی) در بخش ۴-۱ و ۴-۲ آورده شده است.

- در مطالعه آل طاهها و همکاران نشان داده شده است که در شرایط یکسان بودن ACPA، بیماران با سطوح بالای RF، CRP بالاتری در مقایسه با بیماران RF منفی داشته اند ولی در شرایط یکسان بودن RF، بیماران با ACPA مثبت، CRP مشابه و یا کمتری نسبت به بیماران ACPA منفی داشتند (۸۰).
- در مطالعه ون و همکاران نیز نشان داده شده است که تفاوت واضحی در CRP بین دو گروه بیماران ACPA مثبت و منفی در بدو تشخیص وجود نداشته است (۷۸).

نتایج ما نشان میدهد که ارتباط معنی داری ($P=0/009$) بین وضعیت CRP و SP یا DP بودن وجود دارد و CRP منفی به صورت معنی داری ($P=0/009$) در بیماران SP بیشتر از بیماران DP می باشد. این نتیجه الزما به معنای این نمی باشد که التهاب در بیماران SP کمتر از بیماران DP است زیرا نشانگر های دقیق تر وضعیت التهابی مانند سطح اینترلوکین-۶، مقدار کمی CRP، گاما گلوبولین، آلبومین و سایر سایتوکاین های التهابی نیز می بایست ارزیابی گردند تا بتوان نتایج دقیق تری را گزارش نمود. همچنین میزان التهاب صرفا بر اساس یک مارکر آزمایشگاهی قابل ارزیابی نیست، علائم بالینی از جمله نتایج معاینه بالینی بیمار از نظر تعداد مفاصل متورم و دردناک، خشکی صبحگاهی و حتی روش های تصویر برداری مانند سونوگرافی در مجموع میتواند میزان التهاب را با دقت و صحت بیشتری نشان دهند.

- در مطالعه راس و همکاران نشان داده شده است که ارتباط مستقیم بین حضور ACPA و درگیری ریوی در بیماران آرتریت روماتوئید وجود دارد (۱۵).
- در مطالعه رایک و همکاران نشان داده شده است که بین حضور RF و بروز عوارض خارج مفصلی در بیماران آرتریت روماتوئید ارتباط مستقیم وجود دارد ولی این عوارض با ACAP ارتباطی نداشته اند (۹۳).
- در مطالعه تور سون و همکاران نشان داده شده است که ارتباط مستقیم قوی بین حضور RF و تظاهرات خارج مفصلی در بیماران آرتریت روماتوئید وجود دارد، ارتباطی مشابه ولی ضعیف تر بین این تظاهرات و ACPA نیز وجود دارد. بنابراین نتایج نشان دهنده این موضوع می باشند که این فاکتور های سرولوژیکی در بروز تظاهرات خارج مفصلی آرتریت روماتوئید نقش دارند (۹۴).

در این مطالعه، در بین ۱۹۰ بیمار SP، ۵ نفر مبتلا به عوارض خارج مفصلی بودند: ۱ نفر ندول ریوی ساب پلورال، ۱ نفر واسکولیت کهریری، ۱ نفر ندول پوستی و ۲ نفر مبتلا به سیکا بودند. هم

چنین از ۱۱۰ بیمار DP، ۳ بیمار مبتلا به عوارض خارج مفصلی بودند: ۱ نفر مبتلا به یووئیت قدامی، ۱ نفر مبتلا به پلورال افیوژن و ۱ نفر مبتلا به میوزیت. نتایج ما نشان می‌دهد که ارتباط معنی داری ($P=0/961$) بین شیوع عوارض خارج مفصلی و SP یا DP بودن وجود ندارد. از آنجایی که برخی از عوارض خارج مفصلی ممکن است در مراحل دیرتری از بیماری ظاهر گردند، لازم است برای یافتن ارتباط دقیق تر بین سرولوژی و عوارض خارج مفصلی، بیماران در مدت طولانی تری تحت نظر گرفته شوند و همین مطالعه به صورت آینده نگر انجام گیرد.

- در مطالعه یحیی و همکاران نشان داده شده است که سیگار ریسک ابتلا به نوع آرتريت روماتوئید ACPA مثبت را بیشتر میکند (۹۵).

در مطالعه بلکووا و همکاران نیز نشان داده شده است که شیوع سیگاری ها در گروه بیماران آرتريت روماتوئید ACPA مثبت بیشتر از بیماران ACPA منفی است (۹۶).
در مطالعه مسجدي و همکاران، در رابطه با شیوع سیگار در ایران، ۱۷/۸٪ مردان و ۶/۶٪ زنان ایرانی سیگاری هستند (۹۷).

نتایج ما نشان می‌دهد که از ۱۹۰ بیمار SP، ۱۷ بیمار و از ۱۱۰ بیمار DP، ۷ بیمار سیگاری بودند. به دلیل تفاوت در شیوع سیگار بین دو جنس زن و مرد در ایران، در ارتباط بین سیگاری بودن فرد با وضعیت SP و DP بودن، نقش جنسیت به عنوان یک متغیر مخدوش کننده احتمالی کنترل شد و نتایج adjust شده نشان داد که بعد از حذف اثر جنسیت ارتباط معنی داری ($p=0/537$) بین سیگاری بودن و SP و DP بودن وجود ندارد.

- مطالعه موراتا و همکاران نشان داده است که بیماران ACPA مثبت با سابقه خانوادگی مثبت آرتريت روماتوئید، بیماری شدید تر و پیش آگهی ضعیف تری نسبت به سایر بیماران با سابقه خانوادگی منفی ندارد (۸۴).

نتایج ما نیز نشان می‌دهد که ارتباط معنی داری ($P=0/417$) بین سابقه فامیلی بیماری های روماتولوژیک و SP یا DP بودن وجود ندارد.

- مطالعه لوکشین و همکاران نشان داده است که ۳۰ درصد از بیماران آرتریت روماتوئید، مبتلا به یک بیماری خودایمنی دیگر نیز هستند (۸۲).
مطالعه ژانگ و همکاران نشان داده است که هم پوشانی شوگرد با آرتریت روماتوئید، یک فاکتور پیش آگهی ضعیف در بیماران آرتریت روماتوئید محسوب میشود و موجب کاهش احتمال بهبودی میگردد (۹۸).
مطالعه سانتوش و همکاران نشان داده است که در بین ۱۹۹ بیمار آرتریت روماتوئید، ۱۴/۶٪ و ۵/۵٪ به ترتیب مبتلا به سیکا و شوگرد ثانویه بوده اند (۹۹).

در این مطالعه، در بین ۱۹۰ بیمار SP، ۴ بیمار علاوه بر آرتریت روماتوئید، مبتلا به بیماری روماتولوژیک دیگری بودند ۳ نفر از آنها مبتلا به لوپوس و یک نفر مبتلا به شوگرد بود. هم چنین از ۱۱۰ بیمار DP، ۳ بیمار علاوه بر آرتریت روماتوئید بیماری روماتولوژیک دیگری نیز داشتند: یک نفر مبتلا به لوپوس، یک نفر مبتلا به شوگرد و یک نفر مبتلا به میکرو سکوپیک پلی آنژیت بود. نتایج ما نشان میدهد که ارتباط معنی داری ($P=0/733$) بین هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک و SP یا DP بودن وجود ندارد.

- مطالعه کرن و همکاران نشان داده است که از ۶۳۱۰۱ بیمار آرتریت روماتوئید، ۴۵٪ هیچ DMARDی دریافت نکردند، ۵۲٪ بیماران DMARD سنتی، ۱۶٪ Anti-TNF و ۵٪ دارویی غیر از این دو دریافت کردند، و از گروهی که در ابتدا تنها DMARD دریافت کردند، ۶۸٪ تا انتهای درمان تنها DMARD دریافت کردند، ۱۶٪ یک Anti-TNF به عنوان خط دوم به درمانشان اضافه شده و ۶٪ تنها درمان با Anti-TNF را ادامه دادند (۱۰۰).
مطالعه سلیمان و همکاران نشان داده است که از ۱۲۸ بیمار آرتریت روماتوئید، شایع ترین الگو مونوتراپی با DMARD به ترتیب به این شکل بوده است: سولفاسالازین با ۴۷/۷٪، متوتروکسات با ۳۵/۹٪ و هیدروکسی کلروکین در درجه بعدی قرار گرفته است. هم چنین بیان کرده اند که تجویز ترکیب متوتروکسات و لفلونامید در طی چند سال اخیر رو به افزایش و ترکیب متوتروکسات و سولفاسالازین رو به کاهش بوده است (۹۲).

نتایج ما در خصوص مقایسه الگوی درمانی بین این دو گروه در زمان تشخیص بیماری نشان میدهد که در گروه بیماران SP، HCQ با ۴۲/۶۳٪، MTX+HCQ با ۲۸/۴۲٪، MTX با ۱۳/۶۸٪ و MTX+HCQ+SSZ با ۶/۸۴٪ به ترتیب شیوع تجویز شده اند و در بیماران DP، الگو داروهای تجویز شده به این ترتیب بوده است: MTX+HCQ با ۴۴/۵۵٪، HCQ با ۲۸/۱۸٪،

ارتباط معنی داری (P=0/138) بین الگوی دارویی تجویز شده در بدو تشخیص با SP یا DP بودن وجود ندارد.

- در مطالعه آل طاها و همکاران در زمینه تفاوت تظاهرات بالینی بین گروه های مختلف سرولوژیکی بیماران آرتریت روماتوئید از جمله تفاوت در تعداد مفاصل متورم و دردناک، به این نتیجه کلی رسیده اند که بیماران RF مثبت، در صورت یکسان بودن وضعیت ACPA، نسبت به بیماران RF منفی، تظاهرات شدید تری داشته اند و بیماران ACPA مثبت، در صورت یکسان بودن وضعیت RF، نسبت به بیماران ACPA منفی، تظاهرات مشابه یا خفیف تری داشته اند (۸۰).

در مطالعه ون و همکاران در زمینه بررسی تفاوت بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی در زمینه تظاهرات بالینی از جمله تعداد مفاصل دردناک و متورم انجام گرفته، نشان داده شده است که تفاوتی در تعداد مفاصل دردناک و متورم در زمان تشخیص بیماری وجود نداشته است ولی در طی فالوآپ ۴ ساله، تعداد مفاصل متورم و تخریب رادیولوژیکی مفاصل در گروه بیماران ACPA مثبت بیشتر بوده است (۹۱).

نتایج ما در زمینه مقایسه تعداد مفاصل متورم و دردناک در بدو تشخیص بین دو گروه SP و DP، نشان میدهد که میانگین تعداد مفاصل متورم در بدو تشخیص در گروه SP ۵/۱ عدد و در گروه DP ۵/۲ عدد می باشد از این رو اختلاف معنی داری (P=0/865) بین میانگین تعداد مفاصل متورم این دو گروه از بیماران وجود ندارد هم چنین میانگین تعداد مفاصل دردناک در بدو تشخیص در گروه SP ۸/۹۱ عدد و در گروه DP ۸/۶۹ می باشد از این رو اختلاف معنی داری (P=0/762) نیز بین میانگین تعداد مفاصل دردناک دو گروه از بیماران (SP و DP) در بدو تشخیص وجود ندارد.

- در مطالعه لئونی و همکاران که در زمینه بررسی تفاوت بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی در مرحله pre rheumatoid arthritis تا زمان تشخیص بیماری بوده است، نتیجه گرفتند که در بیماران ACPA مثبت نسبت به گروه بیماران ACPA، طول مدت علائم قبل از تشخیص بیماری بیشتر بوده است ولی تعداد مفاصل درگیر کمتر بوده است و هم چنین این بیماران پس از بروز آرترالژیا زودتر به سمت آرتریت پیشرفت کرده اند (۷۵).

نتایج ما در زمینه مقایسه فاصله زمانی از شروع علائم تا زمان تشخیص بیماری بین دو گروه SP و DP، نشان می‌دهد که میانگین فاصله زمانی از شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن در گروه SP ۹/۹۸ ماه و در گروه DP ۹/۸۹ ماه می‌باشد، از این رو اختلاف معنی داری ($P=0/944$) بین میانگین فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا زمان تشخیص آن در دو گروه بیماران (SP و DP) در بدو تشخیص وجود ندارد.

- در مطالعه آل طاهها و همکاران در زمینه تفاوت فعالیت بیماری بین گروه‌های مختلف سرولوژیکی بیماران آرتریت روماتوئید از جمله تفاوت در تعداد مفاصل متورم و دردناک، به این نتیجه کلی رسیده‌اند که بیماران RF مثبت، در صورت یکسان بودن وضعیت ACPA، نسبت به بیماران RF منفی، فعالیت بیماری شدیدتری داشته‌اند و بیماران ACPA مثبت، در صورت یکسان بودن وضعیت RF، نسبت به بیماران ACPA منفی، فعالیت بیماری مشابه یا خفیف‌تری داشته‌اند (۸۰).

در مطالعه بوگ و همکاران با موضوعی تقریباً مشابه، در زمینه بررسی تفاوت بیماران سروپازتیو و سرونگاتیو در شدت بیماری که برای اندازه‌گیری این متغیر از شاخص DAS استفاده کردند و DAS بیماران در بدو مراجعه و طی ۲۴ ماه فالوآپ را بررسی کردند، به این نتیجه رسیده‌اند که تفاوتی بین دو گروه از نظر شدت فعالیت بیماری نه در بدو مراجعه و نه در طی ۲۴ ماه فالوآپ وجود ندارد (۷۹).

نتایج ما در زمینه مقایسه شدت فعالیت بیماری بین دو گروه SP و DP، نشان می‌دهد که میانگین نمره DAS-28 در گروه SP ۴/۴۶ و در گروه DP ۴/۴۲ می‌باشد، از این رو اختلاف معنی داری ($P=0/77$) بین میانگین نمره DAS-28 دو گروه بیماران (SP و DP) در بدو تشخیص وجود ندارد.

- در مطالعه آل طاهها و همکاران در زمینه مقایسه بیماران آرتریت روماتوئید با انواع پترن‌های سرولوژیک از نظر ESR و سایر فاکتورها نشان دادند که در صورت یکسان بودن وضعیت ACPA، بیماران RF مثبت، ESR بالاتری از بیماران RF منفی دارند ولی در صورت یکسان بودن وضعیت RF، بیماران ACPA مثبت، ESR مشابه یا حتی کمتری نسبت به بیماران ACPA منفی داشتند.

نتایج ما نشان می‌دهد که میانگین ESR در بدو تشخیص در گروه SP ۲۲/۲ و در گروه DP ۲۲/۵۹ می‌باشد از این رو اختلاف معنی‌داری ($P=0/۸۶۶$) بین میانگین ESR دو گروه بیماران (DP و SP) در بدو تشخیص وجود ندارد.

- در مطالعه بوئر و همکاران که در زمینه بررسی تفاوت بیماران ACPA مثبت و ACPA منفی در عوارض ناشی از بیماری RA که وابسته به بیان کیفی از خود بیمار بوده‌اند مانند میزان درد، خستگی و کیفیت عملکرد فیزیکی که از طریق پرسشنامه HAQ انجام شده است، به این نتیجه رسیده‌اند که تفاوتی بین این دو گروه در موارد ذکر شده وجود ندارد و به هر دو گروه باید به یک میزان توجه گردد (۷۸).

نتایج ما نیز نشان می‌دهد که میانگین نمره HAQ در گروه SP ۰/۵۳ و در گروه DP ۰/۵۴ می‌باشد از این رو اختلاف معنی‌داری ($P=0/۹۶۵$) بین میانگین نمره HAQ و دو گروه بیماران (SP و DP) در بدو تشخیص وجود ندارد.

- مطالعه بوگاتی و همکاران در زمینه تاثیر ACPA و سطوح بالای RF در از بین رفتن سیتیمیک دانسیته استخوانها در بیماران تازه شناخته شده و درمان نشده بیماران RA نشان داد که مثبت بودن ACPA در هر سطحی اثرات منفی بر BMD و Z-score مهره‌های کمری دارد ولی Z-score هیپ تنها تحت تاثیر مقادیر بالای ACPA بوده است (۷۴).

مطالعه جیوانی و همکاران نشان داده است که فاکتور ACPA یک اثر وابسته به تیتراژ در کاهش BMD گردن استخوان ران دارد ولی تاثیری بر مهره‌های کمری ندارد، هم‌چنین تاثیر واضحی از RF بر تراکم استخوان مشاهده نشده است (۸۵).

مطالعه هافستروم و همکاران نیز در بررسی بیماران RA که حداکثر یک سال از بیماریشان گذشته بوده، نشان داده‌اند که حضور فاکتور ACPA به طور مستقل با استئوپنی در گردن فمور همراهی دارد ولی با دانسیته استخوان در مهره‌های کمری ارتباطی ندارد (۸۹).

مطالعه لیورنت و همکاران بر روی ۵۷۸ بیمار RA که به تازگی تشخیص داده شده بودند و میانگین مدت بیماری در آنها ۵ ماه بوده است بعد از یکسان سازی جنس و سن و BMI بیماران به این نتیجه رسیده است که بیماران ACPA مثبت BMD کمتری در مهره‌های کمری و هیپ داشته‌اند (۸۶).

مطالعه ویشام و همکاران نشان داده است که مقادیر بالای ACPA با BMD پایین تری همراه بوده اند (۸۷).

مطالعه سارگین و همکاران نشان داده است که نمره T و Z در گردن استخوان ران با مقادیر ACPA نسبت عکس دارد (۸۸).

نتایج ما نشان میدهد که اختلاف معنی داری ($P=0/805$) بین میانگین BMD، ($P=0/921$) میانگین T-score و ($P=0/891$) میانگین Z-score مهره های کمری در دو گروه وجود ندارد. هم چنین در بررسی گردن استخوان ران اختلاف معنی داری ($P=0/615$) بین میانگین BMD، ($P=0/701$) میانگین T-score و ($P=0/913$) میانگین Z-score گردن استخوان ران در دو گروه وجود ندارد.

۲-۵. نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از بررسی های این پژوهش در خصوص مقایسه تظاهرات بالینی، سیر بیماری و برنامه درمانی بیماران آرتریت روماتوئید سینگل پازتیو و دابل پازتیو سرولوژی به شرح زیر است:

- در این مطالعه مشخص شد که ارتباط معنی داری بین متغیر های سن، جنس، تعداد مفاصل متورم و دردناک، فاصله زمانی شروع علائم تا تشخیص بیماری، ESR، فعالیت بیماری بر حسب نمره DAS-28، کیفیت زندگی بر حسب نمره HAQ، عوارض خارج مفصلی، سیگار، سابقه خانوادگی بیماری های روماتولوژیک، هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک و BMD و T-score و Z-score مهره های کمری و گردن استخوان ران، با SP یا DP بودن وجود ندارد و نتایج P-value بالاتر از حد معنی داری ۰/۰۵ می باشد. این نتایج نشان میدهند که در تصمیم گیری برای اتخاذ رویکرد درمانی تنها سرولوژی بیمار تعیین کننده نمی باشد و توجه به علائم بالینی، معیار های التهابی و کیفیت زندگی الزامی است. هم چنین لازم به ذکر است که دابل پازتیو بودن الزاما به معنای شدید تر بودن بیماری نیست و این بیماران نباید درمان بیش از حد لازم (over

treatment) گردند، زیرا درمانگر به عوارض دارویی آگاه بوده و over treatment بیمار منجر به زیاد شدن عوارض دارویی ناخواسته میگردد. هم چنین یک علت برای معنی دار نبودن ارتباط سرولوژی و موارد ذکر شده میتواند حجم نمونه باشد، در صورتی که همین ارتباطات در مطالعه ای با حجم نمونه بیشتر سنجیده شوند ممکن است معنی دار گردند.

- نتایج P-value در متغیر CRP، پایین تر از حد معنی داری ۰/۰۵ قرار داشت که نشان دهنده این است که ارتباط معنی داری بین این متغیر و SP یا DP بودن وجود دارد به این صورت که CRP منفی در بیماران SP به صورت معنی داری بیشتر از بیماران DP است. این نتیجه الزما به معنای این نمی باشد که التهاب در بیماران SP کمتر از بیماران DP است زیرا نشانگر های دقیق تر وضعیت التهابی مانند سطح اینترلوکین-۶، مقدار کمی CRP، گاما گلوبولین، آلبومین و سایر سایتوکاین های التهابی نیز می بایست ارزیابی گردند تا بتوان نتایج دقیق تری را گزارش نمود. همچنین میزان التهاب صرفا بر اساس یک مارکر آزمایشگاهی قابل ارزیابی نیست، علائم بالینی از جمله نتایج معاینه بالینی بیمار از نظر تعداد مفاصل متورم و دردناک، خشکی صبحگاهی و حتی روش های تصویر برداری مانند سونوگرافی در مجموع میتوانند میزان التهاب را با دقت و صحت بیشتری نشان دهند.

۳-۵. محدودیت های پژوهش

از آنجایی که تعدادی از بیماران بعد از چند ویزیت اولیه برای مدتی طولانی جهت پیگیری درمان مراجعه نکرده بودند و از دسترس خارج شده بودند و تعدادی دیگر تنها چند ماه از تشخیص آنها گذشته بود، طول مدت بیماری در افراد طیف گسترده ایی داشت. از طرفی احتمال بروز عوارض خارج مفصلی و هم پوشانی با سایر بیماری های روماتولوژیک در بیمارانی که مدت بیشتری از بیماریشان گذشته بود بیشتر از بیمارانی که تنها چند ماه از تشخیص بیماریشان میگذرد می باشد، بنابراین طول مدت بیماری میتواند بر روی این دو موضوع اثرگذار باشد لذا مقایسه بیماران دو گروه در خصوص این دو موضوع با محدودیت رو به رو بود. هم چنین BMD، Z-score و T-score مهره های کمری و گردن استخوان ران، برای تمام بیماران در یک زمان مشخص از زمان تشخیص بیماری نبوده و بازه فاصله زمانی انجام تراکم استخوان از زمان تشخیص بیماری بسیار متنوع بوده است و این موضوع میتواند بر نتیجه نهایی اثر گذار باشد. در این مطالعه تنها ۹۳ بیمار از ۳۰۰ بیمار اطلاعات مربوط به تراکم استخوان را داشتند زیرا شرایط اجتماعی-اقتصادی، هزینه بالای BMD و در دسترس نبودن مراکز دولتی باعث شدند که علی رغم درخواست BMD توسط پزشک، از طرف بیمار پیگیری نگردد. هم چنین برخی از بیماران در مقطعی از بیماری بودند که در آن زمان اندیکا سیون انجام BMD را نداشتند. علاوه بر زمان انجام تراکم استخوان، م صرف کورتون نیز میتواند بر کاهش تراکم استخوان اثر گذار باشد و محاسبه دوز تجمعی گلوکوکورتیکوئیدها و در نظر گرفتن تاثیر آنها بر پوکی استخوان اهمیت دارد. در این مطالعه جمع آوری اطلاعات مربوط به مقادیر مصرفی کورتون در هر بیمار، با محدودیت روبه رو بود.

۴-۵. پیشنهاداتی برای مطالعات آینده

برای شناخت دقیق تر سیر بیماری و احتمال بروز عوارض، بیماران بایست در طی یک دوره زمانی چند ماهه تا چند ساله پیگیری گردند و تمامی شاخص های شدت بیماری از جمله DAS-28 که معیاری جهت ارزیابی شدت بیماری می باشد و نیز HAQ که معیاری جهت ارزیابی کیفیت زندگی بیمار است در بدو تشخیص و نیز در هر ویزیت بیمار سنجیده شوند. پیشنهاد میشود از سنجش سطح اینترلوکین-۶ به عنوان فاکتوری در جهت ارزیابی صحت نتیجه گیری در خصوص CRP استفاده گردد. هم چنین سنجش تراکم استخوان می بایست در مدت زمان مشخصی از گذشت بیماری برای افراد این دو گروه از بیماران انجام گیرد و مقدار تجمعی گلوکوکورتیکوئیدها نیز برای هر بیمار سنجیده شود تا بتوان مقایسه دقیق تری از تفاوت تراکم استخوان بین این دو گروه از بیماران داشت. در خصوص عوارض خارج مفصلی، از آن جایی که بیماری های قلبی-عروقی و آترواسکلروز زودرس با مورتالیتی بیماران آرتريت روماتوئید ارتباط دارد، مقایسه میزان بروز و شیوع آترواسکلروز و بیماری های ایسکمیک قلبی بین این دو گروه از بیماران میتواند موضوعی برای مطالعات آینده باشد. هم چنین شناسایی تغییرات الگو دارویی در این دو گروه وابسته به سیر بیماری آنها می باشد، لذا پیشنهاد می شود که همین مطالعه با حجم نمونه بیشتر و به صورت آینده نگر انجام گیرد.

رضایت آگاهانه

داده های این مطالعه از برنامه ثبت آرتريت روماتوئید علوم پزشکی اراک جمع آوری شده است و بیماران برای ثبت اطاعتشان در این برنامه، رضایت آگاهانه کلامی و کتبی به مجریان این برنامه ثبت داده اند.

فهرست منابع

- .1 Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:10
- .2 Heidari B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian J Intern Med.* 2011;(1):2011
- .3 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine.* 2011;365(23):19-220
- .4 Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy.* 2011;13(5):242
- .5 Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology.* 1998;27:S18-S24
- .6 Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, Kaye RL, Britton MC, Bobrove A. Rheumatoid hand deformities: pathophysiology and treatment. *West J Med.* 1978;129(4):72-76
- .7 Eberhardt K, Johnsson PM. Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48(1):40-43
- .8 Terao C, Hashimoto M, Yamamoto K, Murakami K, Ohmura K, Nakashima R, et al. Three groups in the 2^ joints for rheumatoid arthritis synovitis--analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database. *PLoS one.* 2013;8(3):e69341-e.
- .9 Bal A, Aydog E, Aydog ST, Cakci A. Foot deformities in rheumatoid arthritis and relevance of foot function index. *Clinical rheumatology.* 2006;26(5):567-71
- .10 Terashima Y, Yurube T, Hirata H, Sugiyama D, Sumi M. Predictive Risk Factors of Cervical Spine Instabilities in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Multicenter Over 10-Year Cohort Study. *Spine.* 2017;42(8):64-69
- .11 Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 47 years. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2003;62(8):972-7
- .12 Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H. Gray's anatomy for students. 2010
- .13 Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica.* 2010;5(4):91-97
- .14 Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2004;33(2):73-76
- .15 Roos Ljungberg K, Joshua V, Skogh T, Eklund A, Sköld C, Karimi R, et al. Secretory anti-citrullinated protein antibodies in serum associate with lung involvement in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2019;59
- .16 Bajraktari IH, Teuta B, Vjollca SM, Bajraktari H, Saiti V, Krasniqi B, et al. Demographic features of patients with rheumatoid arthritis in kosovo. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina).* 2014;68(6):104-7
- .17 Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study 2014. *Rheumatology.* 2014;53(12):2112-21
- .18 Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):122-31
- .19 Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1079-1080:212
- .20 van Vollenhoven RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Medicine.* 2009;7(1):12

- .۲۱ Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. ۲۰۱۶;۵۶(۸):۶۳-۱۲۵
- .۲۲ Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Camponeschi A, et al. Estrogen induces St¹gal¹ expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Research & Therapy*. ۲۰۱۸;۲۰(۱):۸
- .۲۳ Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. ۲۰۱۶;۳۸۸(۱۰۰۵۵):۳۸-۲۰۲۳
- .۲۴ Jiang X, Frisell T, Askling J, Karlson EW, Klareskog L, Alfredsson L, et al. To What Extent Is the Familial Risk of Rheumatoid Arthritis Explained by Established Rheumatoid Arthritis Risk Factors? *Arthritis & Rheumatology*. ۲۰۱۵;۶۷(۲):۶۲-۳۵۲
- .۲۵ Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. ۲۰۰۱;۶۰(۳):۷-۲۲۳
- .۲۶ Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis :estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. ۲۰۱۱;۷۰(۳):۱۱-۵۰۸
- .۲۷ Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. ۲۰۱۴;۱۵(۱۲):۹۵-۲۲۲۷۹
- .۲۸ Nyhäll-Wåhlin B-M, Jacobsson LTH, Petersson IF, Turesson C. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. ۲۰۰۶;۶۵(۵):۶-۶۰۱
- .۲۹ Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther*. ۲۰۰۶;۸(۱):۲۰
- .۳۰ OLLIER W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Annals of the Rheumatic Diseases*. ۲۰۰۰;۵۹(۷):۹-۴۹۷
- .۳۱ Rodríguez-Lozano B, González-Febles J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M, et al. Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case–control study. *Arthritis Research & Therapy*. ۲۰۱۹;۲۱(۱):۲۷
- .۳۲ Araújo VMA, Melo IM, Lima V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Mediators of Inflammation*. ۲۰۱۵;۲۰۱۵:۲۵۹۰۷
- .۳۳ Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies .*Current opinion in rheumatology*. ۲۰۱۳;۲۵(۳):۴۴-۳۳
- .۳۴ Lydyard PM, Edwards JC. The pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. ۱۹۹۴; ۱۲Suppl ۱۱:S.۸-۵۵
- .۳۵ Sudoł-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Kwiatkowska B, Zaniewicz-Kaniewska K, et al. The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane. *Journal of ultrasonography*. ۲۰۱۲;۱۲(۴۹):۱۳-۲۰۲
- .۳۶ Heidari B, Hassanjani Roushan MR. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian J Intern Med*. ۲۰۱۲;۳(۳):۶-۴۴۵
- .۳۷ Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the Rheumatic Diseases*. ۲۰۱۱;۷۰(۳):۱۱-۵۰۸

- .۳۸ Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Current opinion in rheumatology*. ۲۰۰۰;(۳):۱۱;۱۹۹۹
- .۳۹ Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Archives of medical science : AMS*. ۲۰۱۱;۷(۲):۹۴-۱۸۹
- .۴۰ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. ۲۰۱۰ Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. ۲۰۱۰;۶۲(۹):۸۱-۲۰۶۹
- .۴۱ Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nature Reviews Immunology*. ۲۰۱۶;۱۷:۶۰
- .۴۲ Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology (Oxford, England)*. ۲۰۰۶;۴۵(۴):۸۵-۳۷۹
- .۴۳ van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. ۲۰۲۰;۱۱۰:۱۰۲۳۹۲
- .۴۴ Majka DS, Deane KD, Parrish LA, Lazar AA, Barón AE, Walker CW, et al. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. *Annals of the rheumatic diseases*. ۲۰۰۸;۶۷(۶):۷-۸۰۱
- .۴۵ Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis*. ۲۰۱۰;۶۹(۱):۳-۲۳۰
- .۴۶ Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis and rheumatism*. ۲۰۰۹;۶۱(۱):۱۰۶۱
- .۴۷ Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ*. ۲۰۱۲;۳۴۴:e.۱۲۵۷
- .۴۸ Løppenthin K, Esbensen BA, Østergaard M, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis compared with an age- and sex-matched control population: A nationwide register study. *J Comorb*. ۲۰۱۹;۹:۲۲۳۰۰۴۲X۲۲۳۰۰۴۲-۱۹۸۰۳۴۸۴X
- .۴۹ Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Frontiers in Medicine*. ۲۰۲۰;(۸۰۲)۷
- .۵۰ Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. ۲۰۲۰;۳۱(۸):۹-۱۴۰۱
- .۵۱ Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. ۲۰۰۳;-۱:۲۰
- .۵۲ RASTMANESH R, RABIEI S, SHAABANI Y, MAZINANI H, EBRAHIMI AA, JAMSHIDI AR. VALIDATION OF THE PERSIAN VERSION OF THE STANFORD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *ARCHIVES OF ADVANCES IN BIOSCIENCES (JOURNAL OF PARAMEDICAL SCIENCES)*. ۲۰۱۰;۱(-):۱
- .۵۳ Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. ۲۰۰۸;۱۲۱(۱۰ Suppl ۱):S۹-S.۱۴

- .04 van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GAM, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *Rheumatology international*. 2017;37(4):93-101.
- .05 Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(7):999-1014.
- .06 Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007;3(8):485-491.
- .07 Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013; 15 Suppl 3(Suppl 3):S1-S.
- .08 O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(25):2284-2291.
- .09 Hua C, Buttgereit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6(1):e000336.
- .10 Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(8):1151-1161.
- .11 Chaplin S. Biological disease-modifying drugs for rheumatoid arthritis. *Prescriber*. 2012;(4)31;2020.
- .12 Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*:(18)4;2014 .iii-iv, ix-x, 100-1.
- .13 Ramírez J, Cañete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert opinion on drug safety*. 2018;17(7):727-734.
- .14 Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2019;79(18):2019-2028.
- .15 Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug design, development and therapy*. 2019;13:1007-1014.
- .16 Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *Bmj*. 2019;368:1167.
- .17 Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):13-18.
- .18 Gardiner PV, Bell AL, Taggart AJ, Wright G, Kee F, Smyth A, et al. A potential pitfall in the use of the Disease Activity Score (DAS28) as the main response criterion in treatment guidelines for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(3):300-306.
- .19 van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28-joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(Suppl 101):S10-S14.

- .۷۰ Davatchi F, Sandoughi M, Moghimi N, Jamshidi AR, Tehrani Banihashemi A, Zakeri Z, et al. Epidemiology of rheumatic diseases in Iran from analysis of four COPCORD studies. *International journal of rheumatic diseases*. ۲۰۱۶;۱۹(۱۱):۶۲-۱۰۵۶
- .۷۱ Hecht C ,Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. ۲۰۱۵;۷۴(۱۲):۶-۲۱۵۱
- .۷۲ ten Brinck RM, Toes REM, van der Helm-van Mil AHM. Inflammation functions as a key mediator in the link between ACPA and erosion development: an association study in Clinically Suspect Arthralgia. *Arthritis Research & Therapy*. ۲۰۱۸;۲۰(۱):۸۹
- .۷۳ Bird P, Hall S, Nash P, Connell CA, Kwok K, Witcombe D, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open*. ۲۰۱۹;۵(۱):e۰۰۰۷۴۲
- .۷۴ Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A ,Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. ۲۰۱۶;۱۸(۱):-۲۲۶
- .۷۵ Burgers LE, van Steenberg HW, Ten Brinck RM, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: a longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis*. ۲۰۱۷;۱۶(۱):۲۰۱۷
- .۷۶ Ziegelasch M, Boman A, Martinsson K, Thyberg I, Jacobs C, Nyhäll-Wåhlin BM, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with radiographic damage but not disease activity in early rheumatoid arthritis diagnosed in ۲۰۰۶-۲۰۱۱. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. ۲۰۲۰;۴۹(۶):۴۲-۴۳۴
- .۷۷ Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. ۲۰۲۰;۴۰(۴):۲۴-۶۱۵
- .۷۸ Boer AC, Boonen A, van der Helm van Mil AHM. Is Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis Still a More Severe Disease Than Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis? A Longitudinal Cohort Study in Rheumatoid Arthritis Patients Diagnosed From ۲۰۰۰ Onward. *Arthritis Care & Research*. ۲۰۱۸;۳۰(۷):۹۶-۹۸۷
- .۷۹ Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the ۲۰۱۰ ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: ۷-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. ۲۰۱۸;۴(۲):e۰۰۰۷۵۲
- .۸۰ Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. ۲۰۱۵;۱۷(۱):۲۲۹
- .۸۱ Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: ۲۰۱۹ update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. ۲۰۲۰;۷۹(۶):۹۹-۶۸۵
- .۸۲ Lockshin MD ,Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med*. ۲۰۱۵;۲(۱):e۰۰۰۰۸۴-e.
- .۸۳ OUALI siheme ZK, SELLAM F, HARIR N, BENIASSA Z, HEBRI ST, BENSABER O, ELMEHADJI D, NADJI Z, KAROUBI K. Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients?. ۲۰۲۰

- .⁸⁴ Murata K, Hashimoto M, Yamamoto W, Son Y, Amuro H, Nagai K, et al. The family history of rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive patient is not a predictor of poor clinical presentation and treatment response with modern classification criteria and treatment strategy: the ANSWER cohort study. *Rheumatol Int*. 2020;40(7):20-217
- .⁸⁵ Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D, et al. Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies On Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients. *Calcified tissue international*. 2017;101(1):23-17
- .⁸⁶ Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatology international*. 2017;37(5):806-799
- .⁸⁷ Wysham KD, Shoback DM, Imboden JB, Jr., Katz PP. Association of High Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Seropositivity and Lean Mass Index With Low Bone Mineral Density in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;29(1):9-18
- .⁸⁸ Sargin G, Köse R, Şentürk T. Relationship between bone mineral density and anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *European journal of rheumatology*. 2019;6(1):33-29
- .⁸⁹ Hafström I, Ajeganova S, Forslind K, Svensson B. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with osteopenia but not with pain at diagnosis of rheumatoid arthritis: data from the BARFOT cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):40
- .⁹⁰ Pope JE, Movahedi M, Rampakakis E, Cesta A, Sampalis JS, Keystone E, et al. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). *RMD Open*. 2018;4(2):e000738
- .⁹¹ van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(5):R949
- .⁹² Sulaiman W, Toib A, Chandrashekhar G, Arshad A. The Trends of DMARDs prescribed in Rheumatoid Arthritis Patients in Malaysia. *Oman medical journal*. 2009;24(4):16-26
- .⁹³ De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA, Kruihof E, Union A, Meheus L, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):93-108
- .⁹⁴ Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(1):64-09
- .⁹⁵ Yahya A, Bengtsson C, Lai TC, Larsson PT, Mustafa AN, Abdullah NA, et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Modern Rheumatology*. 2022;32(1):22-2022
- .⁹⁶ Belakova G, Manka V, Zanova E, Racay P. Benefits of anticitrullinated peptides examination in rheumatoid arthritis. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(10):3-138
- .⁹⁷ Masjedi MR, Roshanfekar P, Naghdi S, Higgs P, Armoon B, Ghaffari S, et al. Socio-economic contributors to current cigarette smoking among Iranian household heads: findings from a national household survey. *Journal of Substance Use*. 2020;25(2):23-217

.98 Zhang H, Zhang H, Gao D, Xie W, Geng Y, Zhang Z. Overlapping Sjogren's syndrome reduces the probability of reaching target in rheumatoid arthritis patients: a propensity score matched real-world cohort from 2009 to 2019. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):100.

.99 Santosh K, Dhir V, Singh S, Sood A, Gupta A, Sharma A, et al. Prevalence of secondary Sjögren's syndrome in Indian patients with rheumatoid arthritis: a single-center study. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(7):8-17.

.100 Kern DM, Chang L, Sonawane K, Larmore CJ, Boytsov NN, Quimbo RA, et al. Treatment Patterns of Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients from a Commercially Insured Population. *Rheumatology and therapy*. 2018;0(2):69-300.

پیوست ها

پیوست ۱: جدول استخراج داده ها

نام و شماره بیمار:
تاریخ اولین مراجعه:

به نام خدا

جدول استخراج داده ها

مقایسه تظاهرات بالینی، سیر بیماری و برنامه درمانی بیماران آرتریت روماتوئید سینگل پازتیو و دابل پازتیو سرولوژی ثبت شده در نظام ثبت آرتریت روماتوئید اراک

این جدول استخراج داده ها توسط پژوهشگر تکمیل می شود

۱- ACPA در زمان تشخیص: مثبت منفی

۲- RF در زمان تشخیص: مثبت منفی

۳- سن در زمان تشخیص:

۴- جنس: مرد زن

۵- تعداد مفاصل متورم در زمان تشخیص:

۶- تعداد مفاصل دردناک در زمان تشخیص:

۷- زمان شروع علائم:

۸- زمان شروع درمان:

۹- فاصله زمانی شروع علائم تا درمان:

۱۰- نمره DAS-28 در بدو مراجعه:

۱۱- میزان ESR در زمان تشخیص:

۱۲- میزان CRP در زمان تشخیص:

۱۳- کیفیت زندگی بر اساس پرسشنامه HAQ در زمان تشخیص:

۱۴- عوارض خارج مفصلی:

ریه کلیه چشم ندول پوستی سایر ضایعات پوستی سایر ارگانها ذکر شود.....

۱۵- اولین BMD (T-score و Z-score): مردان: زنان: قبل از یائسگی:

بعد از یائسگی:

۱۶- سیگار:

□ مثبت □ منفی □

۱۷- سابقه خانوادگی روماتیسم مفصلی:

□ دارد □ ندارد □

۱۸- هم پوشانی با سایر بیماری ها: (لوپوس، شوگرن، اسکرودرمی، درماتومیوزیت)

□ دارد □ ندارد □

۱۹- داروهای بیولوژیک: (اسامی داروهایی که بیمار از ابتدای درمان می گرفته و توضیحات مربوطه)

داروهای anti-TNF:

Infliximab ✓

Adalimumab ✓

Etanercept ✓

داروی anti-CD20:

Rituximab ✓

گلوکوکورتیکوئید:

✓ نام دارو و توضیحات:

۲۲- الگو combination DMARD therapy:

						combination DMARD therapy
		LEF	HCQ	SSZ	MTX	Mono-DMARD therapy
HCQ+LFE	SSZ+LEF	SSZ+HCQ	MTX+LEF	MTX+HCQ	MTX+SSZ	Double-DMARD therapy
		MTX+HCQ+LEF	SSZ+HCQ+LEF	MTX+SSZ+LEF	MTX+SSZ+HCQ	Triple-DMARD therapy

پیوست ۲: پرسشنامه (HAQ) Stanford فارسی

پرسشنامه (HAQ) Stanford فارسی

لطفا پاسخ‌هایی را که توانایی معمول شما را در هفته گذشته به بهترین شکل نشان می‌دهند، انتخاب کنید:

شماره	لباس پوشیدن: آیا شما می‌توانید:	بدون هیچ‌گونه مشکل	با کمی مشکل	با سختی زیاد	نمی‌توانم
۱	لباس‌هایتان را بپوشید، بند کفش‌ها و دگمه‌های لباس‌هایتان را ببندید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۲	موهای خود را بشویید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	بلند شدن: آیا شما می‌توانید:				
۳	از یک صندلی بدون دسته بلند شوید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۴	به تختخواب (یا رختخواب) بروید یا از آن بلند شوید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	خوردن: آیا شما می‌توانید:				
۵	از قاشق و چنگال به راحتی استفاده کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۶	یک لیوان یا استکان پر را تا دهان بالا ببرید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۷	یک بطری آب معدنی را باز کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	راه رفتن: آیا شما می‌توانید:				
۸	در بیرون از منزل بر روی یک سطح صاف پیاده‌روی کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۹	از ۵ پله بالا بروید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	بهداشت فردی: آیا شما می‌توانید:				
۱۰	کل بدن خود را بشویید و خشک کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۱	حمام بکنید (یا دوش بگیرید)؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۲	بدون نیاز به کمک از دستشویی ایرانی استفاده کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	گرفتن: آیا شما می‌توانید:				
۱۳	بسته‌ای مانند یک کیسه نایلون ۲/۵ کیلویی را بگیرید و از بالای سر آن را روی زمین بگذارید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۴	خم شوید و لباس خود را از روی زمین بردارید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	چنگ زدن: آیا شما می‌توانید:				
۱۵	درب ماشین را باز کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۶	در مربایی را که قبلاً یکبار باز شده، دوباره باز کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۷	شیر آب را باز و بسته کنید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	فعالیت‌های دیگر: آیا شما می‌توانید:				
۱۸	بیرون بروید و کار خرید را انجام دهید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۱۹	سوار ماشین شوید و از ماشین پیاده شوید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
۲۰	نماز را ایستاده بخوانید؟	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



دانشگاه علوم پزشکی اراک

بسمه تعالی

تاریخ: ۱۴۰۰/۶/۱۶

فرم امتیاز نهایی پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه : شیما مدنی

دانشجوی رشته : پزشکی

عنوان پایان نامه : "مقایسه تظاهرات بالینی، سیر بیماری و برنامه درمانی بیماران آرتریت روماتوئید سینگل پازتیو و دابل پازتیو سرولوژی".

امتیاز دانشجو	حداکثر امتیاز	این قسمت توسط رئیس جلسه تکمیل گردد
۴۱	۱۶	۱- میانگین نمره هیات داوران
۲	۲	۲- نمره گزارش سه ماه بر اساس جدول زمانبندی و گواهی گارگاه مقاله نویسی
—	۲	۳- نمره ارائه مقالات در مجلات و نمره تشویقی
۱۸	—	امتیاز نهایی

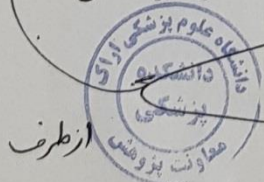
۱۸ هجری قمری

معاون پژوهشی دانشکده

نماینده دانشکده

پزشکی

دکتر امیر الماسی



از طرف

Abstract:

Background Rheumatoid arthritis (RA) is an auto-immune chronic inflammatory disease, characterized by inflammation of the synovial membrane resulting in swelling and pain of joints and bone destruction. Two most important auto-antibodies known as Rheumatoid Factor (RF) and Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA) are involved in the development of RA. In addition to having diagnostic value, they are also considered as a criterion for the prognosis of the disease. There are controversies about the effect of these autoantibodies on severity of the disease. Single-positive (SP) RA considered as being positive for one auto-antibody and double positive (DP) RA for being positive for both auto-antibodies. Due to the contradictory results in previous studies and the possibility of a relationship between serology status (SP or DP) and severity of the disease, this study purpose was to compare the clinical presentations and therapeutic plan at the time of diagnosis between these two groups of RA patients.

Methods: In this cohort study, all patients with rheumatoid arthritis SP (RF + or ACPA +) and DP (RF + and ACPA +) who were first diagnosed with rheumatoid arthritis according to the criteria of the American Rheumatology Association (ACR) and were registered at Rheumatoid arthritis registration system of Arak University Of Medical Sciences, included in the study. 300 patients (190 SP patients and 110 DP patients) were statistically evaluated. Demographic information (age, gender, smoking and family history for RA), clinical and paraclinical features (RF, ACPA, number of swollen and tender joints, symptoms duration before diagnosis, ESR, CRP, DAS, HAQ, extra-articular manifestations, overlap with other rheumatologic diseases, BMD, T-score and Z-score for lumbar vertebrae and femoral neck) and therapeutic plan were completed at the time of diagnosis for each patient. Finally, the data were compared and evaluated using STATA software version 14 and at a significance level of less than 0.05.

Results: In this study, it was found that there is no significant relationship between age, sex, number of swollen and painful joints, time interval between onset of symptoms and diagnosis, ESR, disease activity in terms of DAS-28 score, quality of life in terms of HAQ score. Extra-articular complications, smoking, family history of rheumatic diseases, overlap with other rheumatic diseases, BMD, T-score and Z-score of the lumbar vertebrae and femoral neck with SP or DP, but there is a significant relationship between CRP and being SP or DP, so that negative CRP in SP patients was significantly higher than DP patients.

Conclusion: The results of this study showed that negative CRP in SP patients is significantly higher than DP patients, so it is possible that SP patients have a milder inflammatory status than DP patients, but this should be confirmed by clinical examination and other laboratory signs are adapted and interpreted alongside other findings.

Key words: Rheumatoid arthritis, Rheumatoid factor, Anti-citrullinated protein antibody



Arak University of Medical Sciences
Faculty of Medicine

Title

Comparing clinical presentation, disease course and therapeutic plan of patients with single positive and double positive serology rheumatoid arthritis

**A Thesis Presented for the Degree of medical doctor (MD) in
medicine**

By

Shima madani

Supervisors

Dr. Baharak Taasorian

Dr. Seyed Mohsen Tabatabaei

Advisors

Dr. Nasrin Azarbani

Dr. Amir Almasi

2021