

## مقایسه ارزش تشخیصی Anti-cyclic citrullinated peptide antibody و فاکتور روماتوئید در تشخیص آرتريت روماتوئید

دکتر بهزاد حیدری\*<sup>۱</sup>، دکتر زهرا لطفی<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا فیروز جاهی<sup>۲</sup>، پرناز حیدری<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> بخش داخلی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

<sup>۲</sup> بخش پاتولوژی و آزمایشگاه، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

<sup>۳</sup> دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** آرتريت روماتوئید (RA) نوعی بیماری خودایمنی مزمن با سیر پیشرونده است که نیاز به تشخیص زودرس و درمان به موقع و جدی دارد. ارزش تشخیصی آنتی‌بادی‌های ضد سیتروکلین (Anti-CCP) در تشخیص زودرس RA در مطالعات متعددی نشان داده شده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین و مقایسه ارزش تشخیصی Anti-CCP و فاکتور روماتوئیدی (RF) برای RA انجام شد.

**روش بررسی:** تحقیقی با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی روی ۲۵۵ بیمار RA که تشخیص بیماری بر اساس معیارهای تشخیصی کالج روماتولوژی آمریکا (ACR) در آنان تأیید شده بود و ۲۹۰ بیمار غیر RA انجام شد. نمونه سرم از کلیه بیماران و غیربیماران جهت سنجش Anti-CCP و RF گرفته شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت (PPV)، ارزش اخباری منفی (NPV) و نسبت درست‌نمایی مثبت (LR+) و نسبت درست‌نمایی منفی (LR-) و حدود اطمینان ۹۵ درصد آنها با در نظر گرفتن علائم بالینی معیارهای ACR به عنوان استاندارد تشخیصی برآورد گردید.

**یافته‌ها:** Anti-CCP در ۷۹/۲ درصد و فاکتور روماتوئید در ۷۲/۱ درصد و هر دو آنتی‌بادی در ۱۳/۳ درصد بیماران RA مثبت بودند. در ۸/۴۷ درصد بیماران RA سرونگاتیو، آزمون AntiCCP مثبت بود. حساسیت، ویژگی، PPV، NPV، LR+ و LR- برای Anti-CCP در تشخیص RA بترتیب ۷۹/۲ درصد، ۹۴/۸ درصد، ۹۳ درصد، ۸۳/۸ درصد و ۱۳/۵ درصد و برای RF بترتیب ۷۲/۱ درصد، ۹۰/۶ درصد، ۸۷/۲ درصد، ۷۸/۷ درصد، ۶/۸۱ و ۰/۲۶ و برای هر دو آنتی‌بادی ۶۴/۷ درصد، ۹۷/۵ درصد، ۹۵/۹ درصد، ۷۵/۸ درصد، ۲۶/۸ درصد و ۰/۳۶ درصد بود. آزمون مثبت Anti-CCP برای تشخیص RA سرونگاتیو، ویژگی ۸۹/۶ درصد و PPV معادل ۸۵ درصد را نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** Anti-CCP از نظر شاخص‌های تشخیصی نسبت به RF خصوصاً در تشخیص RA سرونگاتیو برتری دارد. بهر حال وجود دو آنتی‌بادی با هم از هر کدام به تنهایی ارزش تشخیصی بیشتری را نشان میدهد.

**واژگان کلیدی:** آرتريت روماتوئید، تشخیص، Anti-CCP، فاکتور روماتوئید، ارزش تشخیصی.

### مقدمه

آرتريت روماتوئید (RA) یک بیماری اتوایمنی مزمن التهابی با سیر پیشرونده است که در صورت عدم درمان بموقع و جدی

در اکثر موارد منجر به تخریب غضروف مفصلی و معلولیت می‌گردد (۱). با توجه به وجود داروهای ضد روماتیسمی موثر و جدید تشخیص سریع و درمان هرچه زودتر بیماری می‌تواند از بروز ناتوانی جلوگیری نماید. در حال حاضر تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی، رادیولوژیکی و سرولوژیکی است و آزمون سرولوژیکی نیز محدود به فاکتور روماتوئید (RF) است

آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، بخش داخلی، دکتر بهزاد حیدری

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۳/۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۶/۳۰

## مواد و روشها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی انجام گرفت. ۲۵۵ بیمار سرپایی که به طور متوالی به درمانگاه مراجعه کرده بودند و معیارهای تشخیصی کالج روماتولوژی آمریکا (۲۰) برای RA را در زمان مراجعه داشتند، به عنوان بیمار وارد مطالعه شدند. ۷۴ بیمار مبتلا به آرتریت التهابی غیر RA شامل لوپوس اریتماتوز، شوگرن، اسکلرودرمی، آرتریت پسوریاتیک، رماتیسم پالندرومیک، اسپوندیلوآرتروپاتی، پلی‌میالژیا روماتیک و نقرس و ۲۱۶ نفر از افراد سرپایی مراجعه کننده به همان درمانگاه که فاقد آرتریت بودند، بعنوان افراد سالم غیر RA وارد مطالعه شدند.

نمونه سرم کلیه افراد مورد مطالعه جهت سنجش Anti-CCP و RF گرفته شد. سنجش Anti-CCP با روش Enzyme-linked immunosorbent assay با استفاده از کیت تجاری Euroimmune که برای سنجش کمی اتوانتی‌بادی انسانی بر علیه Cyclic citrullinated peptide از نوع IgG تهیه شده است، انجام شد و سطح آنتی‌بادی بیشتر از حداکثر طبیعی ۱۵ واحد در میلی‌لیتر توصیه شده شرکت سازنده بعنوان آزمون مثبت در نظر گرفته شد. سنجش فاکتور روماتوئید با روش کیفی Latex agglutination test انجام شد.

نتایج Anti-CCP و RF در کلیه افراد مورد بررسی تعیین شد. ارزش تشخیصی آزمون‌های Anti-CCP و RF با در نظر گرفتن معیارهای بالینی و رادیولوژیکی کالج روماتولوژی آمریکا به عنوان استاندارد تشخیصی (Gold standard) RA و محاسبه حساسیت (Sensitivity)، ویژگی (Specificity)، ارزش اخباری مثبت (PPV)، ارزش اخباری منفی (NPV)، نسبت درست-نمایی مثبت (LR+) و نسبت درست‌نمایی منفی (LR-) با روش Prevalence weighted تعیین شد و حدود اطمینان ۹۵ درصد آنها نیز برآورد گردید. آنالیز آماری با استفاده از Vassar Stats Statistics calculator انجام شد.

## یافته‌ها

تحقیق روی ۲۰۷ زن و ۴۸ مرد مبتلا به RA در سنین ۵۰±۱۳/۸ سال و ۲۹۰ فرد غیرمبتلا به RA در سنین ۴۷±۱۴ سال انجام شد. در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فراوانی موارد Anti-CCP مثبت (۷۹/۲ درصد) بطور معنی-داری از RF مثبت (۷۲/۱ درصد) بیشتر بود ( $p < 0.02$ ). در آرتریت‌های غیرروماتوئیدی مانند لوپوس اریتماتوز، پسوریازیس، رماتیسم پالندرومیک، نقرس و اسکلرودرمی نیز

که با وجود ویژگی پائین چون جزو معیارهای تشخیصی کالج روماتولوژی آمریکا به شمار می‌رود، برای اکثر بیماران توصیه می‌شود. چون در تعدادی از بیماری‌های غیرروماتوئیدی نیز این آزمون مثبت است، لذا ارزش تشخیصی محدودی دارد. به هر حال درمان تهاجمی در ابتدای بیماری به یک مارکر تشخیصی مناسب با ویژگی بالا نیاز دارد تا تشخیص را قطعی نماید. در سال‌های اخیر انواع متعددی از اتوانتی‌بادی‌ها در سرم بیماران RA پیدا شده‌اند که در میان آنها آنتی‌بادی‌های ضدسیتروولینی به دلیل حساسیت و ویژگی بالا بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲).

Anti-CCP (Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) که در سرم بیماران RA وجود دارد، بطور موضعی در سینوویوم التهابی این بیماران ساخته می‌شود (۳). این آنتی-بادی که ممکن است حتی قبل از شروع بیماری نیز در سرم تعدادی از بیماران وجود داشته باشد، در فیزیوپاتولوژی بیماری نیز نقش دارد (۳،۴). لذا می‌توان از آن علاوه بر تشخیص زودرس بیماری (۷-۵) در تعیین پیش‌آگهی بیماری نیز استفاده نمود (۸،۹). با این وجود این آنتی‌بادی در سینوویوم بیماران غیرروماتوئیدی نیز ساخته می‌شود و در سرم این بیماران نیز ممکن است دیده شود (۱۲-۱۰، ۳). از این جهت وجود این آنتی‌بادی‌ها در سرم بیماران آرتریتی همیشه نشانه RA نمی‌باشد (۱۳). با این حال ارزش Anti-CCP در تشخیص زودرس RA در چندین مطالعه نشان داده شده است (۷-۵). این آنتی‌بادی در مقایسه با RF از ویژگی بالاتر و حساسیتی تقریباً برابر و یا حتی بالاتر برخوردار است (۱۶-۱۴، ۵) و به خصوص در افتراق RA از آرتریت‌های التهابی سرونگاتیو غیر RA کمک کننده است (۹،۱۷،۱۸).

در بررسی سیستماتیک که بر روی ۵۸ مطالعه انجام شد، میزان حساسیت Anti-CCP در تشخیص RA  $53 \pm 10$  درصد و میزان ویژگی آن معادل  $96 \pm 3$  درصد بود. در ۱۴ مطالعه قدرت توانایی Anti-CCP مثبت در افتراق RA از آرتریت‌های التهابی غیرروماتوئیدی ۲۰ برابر و توانایی آن در افتراق RA از افراد سالم  $64/5$  برابر بود (۱۹). با توجه به اینکه نتایج آزمون Anti-CCP در هر یک از جمعیت‌های مختلف با توجه به زمینه ژنتیکی و شیوع بیماری در آن منطقه ممکن است یکسان نباشد، این مطالعه با هدف بررسی ارزش Anti-CCP در تشخیص RA و افتراق آن با آرتریت‌های التهابی غیر RA در بیماران که به درمانگاهی در بابل مراجعه کرده بودند، انجام شد.

ویژگی تشخیصی برای RA به ۹۷/۵ درصد، PPV به ۹۵/۹ درصد و LR+ به ۲۶/۸ می‌رسد، در حالی که اگر Anti-CCP به تنهایی مثبت باشد، این میزان به ترتیب ۹۴/۸ درصد، ۹۳/۰۸ درصد و ۱۳/۴۸ و وقتی فقط RF+ باشد، این میزان ۹۰/۶ درصد، ۸۷/۲ درصد و ۶/۸۱ خواهد بود. از ۷۱ بیمار RA سرونکاتیو، ۳۴ نفر (۴۷/۸ درصد) و از ۵۸ بیمار با آرتريت التهابی سرونکاتیو غیر RA، شش نفر (۱۰/۳ درصد) آزمون مثبت Anti-CCP داشتند. ارزش تشخیصی آزمون مثبت Anti-CCP در تشخیص RA در بیماران مبتلا به آرتريت التهابی سرونکاتیو در جدول ۲ نشان داده شده است. آزمون مثبت در یک بیمار مبتلا به آرتريت التهابی سرونکاتیو برای تشخیص RA، دارای ویژگی ۸۹/۶ درصد و PPV ۸۵ درصد بود. در یک بیمار RA سرونکاتیو در مقایسه با بیمار سرو نکاتیو غیر RA احتمال مثبت بودن Anti-CCP ۵/۷ برابر به دست آمد.

جدول ۲- ارزش Anti-CCP در تشخیص آرتريت روماتويد سرو نکاتیو (n=۷۱)

ارزش تشخیصی	
حساسیت (Sensitivity)	۴۷/۸(۳۶-۶۰)*
ویژگی (Specificity)	۸۹/۶(۷۸/۱-۹۵/۷)
ارزش اخباری مثبت (PPV)	۸۵(۶۹/۴-۹۳/۷)
ارزش اخباری منفی (NPV)	۵۸/۴(۴۷/۴-۶۸/۶)
نسبت درست‌نمایی مثبت (LR+)	۵/۷(۲/۶۷-۱۱/۹)
نسبت درست‌نمایی منفی (LR-)	۰/۷۱(۰/۵۴-۰/۹۲)

\* (حدود اطمینان ۰/۹۵) مقدار

### بحث

این مطالعه نشان داد که انجام آزمون Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتريت‌های التهابی در شناسایی RA و افتراق آن از بیماران غیر RA از نوع آرتريت‌های التهابی و غیرالتهابی دیگر موثر است و Anti-CCP در مقایسه با آزمون RF از نظر ویژگی، حساسیت و PPV بیشتری برخوردار است. در این تحقیق، ۷۹/۲ درصد بیماران RA سرپایی مراجعه کننده به مراکز درمانی این منطقه و ۱۷/۵ درصد بیماران مبتلا به آرتريت‌های التهابی غیر RA شامل لوپوس اریتماتو، شوگرن و

آزمون Anti-CCP مثبت بود. در حدود ۱ درصد افراد سالم فاقد بیماری‌های التهابی نیز آزمون Anti-CCP مثبت بود. در بیماران لوپوسی، شوگرن و افراد بدون آرتريت فراوانی RF در مقایسه با Anti-CCP بطور غیر معنی‌داری بیشتر بود (۲۱/۶ درصد در مقابل ۱۷/۵ درصد، NS). از ۷۱ بیمار مبتلا به آرتريت روماتويد سرونکاتیو، ۳۴ نفر (۴۷/۸ درصد) آزمون مثبت Anti-CCP داشتند.

در ۱۶۵ (۶۴/۷ درصد) بیمار مبتلا به RA هر دو آنتی‌بادی مثبت و در ۳۴ نفر (۱۳/۳ درصد) هر دو آنتی بادی منفی بود. در ۱۹ نفر (۷/۴ درصد) Anti-CCP منفی و RF مثبت بود. در جدول ۱، ارزش تشخیصی آزمون Anti-CCP در تشخیص آرتريت روماتويد نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود، Anti-CCP در افتراق آرتريت روماتويد از بیماران غیرروماتويدی ویژگی و حساسیت و ارزش پیشگویی کننده بالایی دارد. ارزش Anti-CCP در افتراق RA از بیماران غیرروماتويدی از RF بیشتر بود، به طوری که برآورد شد در یک بیمار RA در مقایسه با افراد غیر RA احتمال مثبت بودن آزمون Anti-CCP ۱۳/۴۶ برابر است، در حالی که احتمال مثبت بودن RF ۶/۸۱ برابر و احتمال مثبت بودن هر دو آزمون ۲۶/۸ برابر خواهد بود.

جدول ۱- میزان شاخصهای ارزش تشخیصی به تفکیک روشهای تشخیصی

	RF + Anti-CCP	RF <sup>†</sup>	Anti-CCP <sup>*</sup>
حساسیت	۶۴/۷(۵۸/۴-۷۰/۴)	۷۲/۱(۶۶/۱-۷۷/۴)	۷۹/۲(۷۳/۶-۸۳/۹)
ویژگی	۹۷/۵(۹۴/۸-۹۸/۹)	۹۰/۶(۸۶/۵-۹۳/۶)	۹۴/۸(۹۱/۴-۹۶/۹)
PPV <sup>‡</sup>	۹۵/۹(۹۱/۴-۹۸/۲)	۸۷/۲(۸۱/۷-۹۱/۲)	۹۳/۱(۸۸/۶-۹۵/۹)
NPV <sup>§</sup>	۷۵/۸(۷۱/۱-۸۰)	۷۸/۷(۷۳/۸-۸۲/۹)	۸۳/۸(۷۹/۳-۸۷/۵)
LR+ <sup>§§</sup>	۲۶/۸(۱۲/۸-۵۶)	۶/۸۱(۴/۷۷-۹/۷۲)	۱۳/۴۶(۸/۲۵-۲۱/۹)
LR- <sup>RR</sup>	۰/۳۶(۰/۳۰-۰/۴۲)	۰/۲۶(۰/۱-۰/۳۳)	۰/۱۹(۰/۱۵-۰/۲۴)

\* Anti-cyclic citrullinated peptide antibody

<sup>†</sup> Rheumatoid factor

<sup>‡</sup> Positive predictive value

<sup>§</sup> Negative predictive value

<sup>§§</sup> Positive likelihood ratio

<sup>RR</sup> Negative likelihood ratio

این مطالعه نشان داد که وقتی هر دو آنتی‌بادی مثبت باشند، در مقایسه با اینکه Anti-CCP به تنهایی مثبت باشد خصوصا در مقایسه با اینکه RF به تنهایی مثبت باشد، ویژگی، PPV و احتمال تشخیصی بالا می‌رود، اما حساسیت آزمون کاهش می‌یابد. در یک بیمار آرتیتی که هر دو آزمون مثبت باشند

(۲۶-۲۲، ۶، ۵) و ویژگی RF بین ۹۰ تا ۹۴ درصد (۵، ۲۵) گزارش شده است.

در افراد سالم این مطالعه شیوع آزمون مثبت کاذب Anti-CCP حدود ۵/۱ درصد و در مطالعات مشابه بین ۲/۷ تا ۵/۶ درصد بوده است. در مطالعه ما شیوع Anti-CCP در افراد غیر RA مبتلا به آرتریت‌های التهابی و غیرالتهابی به ترتیب ۱۷/۵ درصد و ۰/۹ درصد و شیوع RF به ترتیب ۲۱/۶ درصد و ۵ درصد بود. با توجه به اینکه ویژگی هر آزمون آزمایشگاهی فراوانی آزمون مثبت کاذب ارتباط معکوس دارد، لذا تفاوت ویژگی Anti-CCP در مطالعات مختلف را می‌توان با فراوانی آزمون مثبت Anti-CCP در افراد غیر RA مطالعه توجیه نمود. در مطالعه ما از ۱۵ بیمار مبتلا به رماتیسم پالندرومیک، ۷ نفر Anti-CCP مثبت داشتند که در ۳ نفر از آنان آزمون RF نیز مثبت بود. علاوه براین در تعدادی از بیماران SLE و آرتریت پسوریاتیک نیز Anti-CCP مثبت بود. گرچه در این بیماران در طول مدت متوسط ۵۲/۷ ماه پیگیری علائم RA بروز نکرده بود، اما احتمال اینکه در تعدادی از این بیماران خصوصاً بیماران پالندرومیک در آینده RA بروز کند، بعید نیست. با این حال در ویژگی یا حساسیت Anti-CCP تغییر عمده‌ای بروز نخواهد کرد (۴، ۲۷، ۲۸). مثبت بودن Anti-CCP در بیماران SLE و بیماری‌های دیگری مانند آرتریت پسوریاتیک در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۳۱-۲۸). نکته با اهمیت در مورد آزمون Anti-CCP توانایی آن در تشخیص RA سرونگاتیو است. در مطالعه ما شیوع Anti-CCP در بیماران RA سرونگاتیو ۴۷/۸ درصد و در آرتریت‌های سرونگاتیو غیر RA ۱۰/۳ درصد بود. ویژگی این آنتی‌بادی برای RA در این مطالعه ۸۹/۶ درصد و PPV آن ۸۵ درصد بود. در حالی که در مطالعات دیگر شیوع این آنتی‌بادی بین ۲۰ تا ۶۳/۴ درصد (۲۶، ۱۸، ۱۷) گزارش شده است. در یک مطالعه از ۱۴۳ بیمار مبتلا به آرتریت‌های التهابی سرونگاتیو شیوع Anti-CCP در شروع RA برابر ۶۳/۴ درصد، ویژگی آن ۹۶/۱ درصد و PPV آن ۸۶/۷ درصد بود (۱۷).

در تفسیر نتایج این تحقیق باید به محدودیت‌های این مطالعه توجه نمود. در تشخیص RA یا SLE با معیارهای تشخیصی موجود با توجه به ویژگی و حساسیت این معیارها احتمال دارد که در تعداد کمی از این بیماران تشخیص‌های دیگری غیر از RA یا SLE در آینده مطرح گردد و در نتایج مطالعه تاثیر گذارد. این مسئله خصوصاً در شروع RA یا SLE مطرح است. اما از آنجایی که در بیماران و غیربیماران این مطالعه پس از مدت متوسط ۵۲ ماه تشخیص ثابت مانده است، این احتمال

به خصوص رماتیسم پالندرومیک و پسوریازیس و ۱ درصد افراد سالم، آزمون Anti-CCP مثبت داشتند.

در این مطالعه، احتمال وجود RA در یک بیمار آرتریتی با آزمون مثبت Anti-CCP ۹۳ درصد و با آزمون مثبت RF ۸۷ درصد و با مثبت بودن هر دو آنتی‌بادی ۹۶ درصد بود. باید دانست که اهمیت هر آزمون تشخیصی به ارزش پیشگویی کننده آن در تشخیص بیماری ارتباط دارد و ارزش پیشگویی کننده مثبت هر آزمون آزمایشگاهی (PPV) نیز بطور شاخص بستگی به شیوع بیماری در بیمارانی دارد که با این آزمون مورد آزمایش قرار می‌گیرند. در این مطالعه ۴۱/۶ درصد از کل بیماران مورد بررسی RA داشتند که با شیوع آن در جامعه تفاوت دارد. هر چه شیوع بیماری در جمعیت مورد مطالعه کمتر باشد، اعتماد به آزمون منفی زیادتر و اعتماد به آزمون مثبت و PPV کمتر می‌شود. به طوری که بسیاری از آزمون‌های مثبت آزمایشگاهی در جمعیت‌های عمومی ممکن است از نوع مثبت کاذب باشند (۲۱).

نتایج ارزش تشخیصی Anti-CCP مطالعه حاضر در تایید نتایج مطالعات قبلی است و نشان می‌دهد که در بیماران RA، در مقایسه با بیماران غیر RA، احتمال مثبت بودن این آزمون ۱۳/۵ برابر و احتمال مثبت بودن RF، ۶/۸ برابر و احتمال اینکه هر دو آزمون مثبت باشند ۲۶/۸ برابر است.

با توجه به اینکه هدف اصلی این مطالعات ارزیابی اثر تشخیصی Anti-CCP در شناسایی زودرس RA و افتراق RA از سایر آرتریت‌های التهابی و غیرالتهابی خصوصاً در شروع علائم بیماری می‌باشد، لذا اطلاع از فراوانی آزمون مثبت کاذب یا اطلاع از ویژگی Anti-CCP از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا فراوانی آزمون‌های مثبت و منفی کاذب در تفسیر نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی اهمیت دارد.

بر اساس یافته‌های این مطالعه حساسیت و ویژگی Anti-CCP به ترتیب ۷۹/۲ درصد و ۹۴/۸ درصد و RF به ترتیب ۷۲/۱ درصد و ۹۰/۶ درصد و هر دو باهم ۶۴/۷ درصد و ۹۷/۵ درصد بود، لذا آزمون Anti-CCP هم از نظر حساسیت و هم از نظر ویژگی بر RF برتری دارد. این یافته‌ها با نتایج تعدادی از مطالعات قبلی مطابقت دارد و یا به آنها نزدیک است. فراوانی آزمون مثبت Anti-CCP در بیماران RA در مطالعات مختلف از ۴۷/۱ تا ۸۲/۴ درصد (۲۶، ۲۲، ۲۶، ۵) و فراوانی آزمون مثبت RF از ۶۴ تا ۸۶ درصد (۲۶، ۲۵، ۱۴، ۵) متفاوت بوده است. ویژگی Anti-CCP نیز در این نوع مطالعات بسته به فراوانی آزمون مثبت کاذب در افراد سالم بین ۹۲ تا ۹۷/۳ درصد

نظر حساسیت، ویژگی و سایر شاخص‌های تشخیصی مانند PPV، NPV و LR بیش از RF است و خصوصاً در تشخیص RA سرونگاتیو از ارزش بالاتری برخوردار است. بهر حال وجود هر دو آنتی‌بادی در یک بیمار از هر کدام به تنهایی بیشتر است. با این حال از آنجایی که در حدود ۲۰ درصد بیماران RA مراجعه کننده به مراکز درمانی آزمون Anti-CCP منفی دارند و در ۱۷/۵ درصد بیماران مبتلا به آرتریت‌های التهابی غیر RA نیز این آزمون مثبت است، بنابراین توانایی تشخیصی این آزمون نیز محدود است و بر اساس اطلاعات موجود آزمون Anti-CCP به تنهایی نمی‌تواند همه بیماران RA را شناسایی و از آرتریت‌های دیگر افتراق دهد.

رد می‌شود. احتمال بروز RA در افراد مبتلا به آرتریت‌های التهابی Anti-CCP مثبت نیز با توجه به پیگیری طولانی مدت این بیماران بعید به نظر می‌رسد (۴،۲۷،۲۸). تفاوت حساسیت و ویژگی Anti-CCP در مطالعات مختلف می‌تواند به عوامل متعددی چون خصوصیات نژادی جمعیت مورد مطالعه، نحوه انتخاب بیماران و افراد سالم، فراوانی و تنوع بیماری‌های غیر RA و شیوع RA ارتباط داشته باشد. از این جهت ممکن است نتایج مطالعات موجود را نتوان به جمعیت‌های مختلف تعمیم داد. بطور کلی یافته‌های این مطالعه در تایید مطالعات قبلی نشان می‌دهد که Anti-CCP در تشخیص RA و افتراق آن از بیماری‌های التهابی دیگر مفید است و ارزش تشخیصی آن از

## REFERENCES

1. Scotte DL, Pugner K, Kaarela K. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 122-32.
2. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2005; 44: 1122-26.
3. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, van Venrooij WJ, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3485-94.
4. Rantapaa -Dahlqvist S, deJong A, Berglin E, Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2003; 48: 2471-79.
5. Matsui T, Shimada K, Ozawa N. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2390-97.
6. Ate úA, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 499-504.
7. Raza K, Breese M, Nightingale P, Kumar K, Potter T, Carruthers DM, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 231-38.
8. Korkmaz C, Us T, Ka úfo úu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006; 39: 961-65.
9. Quinn MA, Gough AK, Green MJ. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 478-80.
10. Sparado A, Ricceri V, Alessandri C, Serivo R, Valesini G. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid analysis of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 2006; 58: 116-20.
11. Sparado A, Ricceri V, Serivo R, Alessandri C, Valesini G. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in synovial fluid of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 599-604.
12. Jansen AL, vander Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Statdt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2074-76.
13. Skogh T. Does a positive anti-CCP test identify a distinct arthritis entity? *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 230-32.
14. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 295-303.
15. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1079-84.
16. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2007; 386: 76-81.

17. Panchagnula R, Rajiv SR, Prakash J, Chandrashekara S, Suresh KP. Role of anticyclic citrullinated peptide in the diagnosis of early rheumatoid factor-negative suspected rheumatoid arthritis: is it worthwhile to order the test? *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 172-75.
18. Alexiou I, Germentis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 20; 8-12.
19. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845-51.
20. Arnett FC, Edworthy SN, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
21. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* 1994; 309: 102.
22. López-Longo FJ, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S. Anti-cyclic citrullinated peptide versus anti-Sa antibodies in diagnosis of rheumatoid arthritis in an outpatient clinic for connective tissue disease and spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1476-81.
23. Sghiri R, Bouagina E, Zaglaoui H. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1125-30.
24. Zeng X, Ai M, Tian X. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1012-13.
25. Silveira IG, Burlingame RW, von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1883-89.
26. Choi SW, Lim MK, Shin DH, Park JJ, Shim SC. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antifilaggrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 473-78.
27. Koivula MK, Heliövaara M, Ramberg J. Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1450-55.
28. Tamai M, Kawakami A, Iwanaga N. Examination of IgM rheumatoid factor (IgM-RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP Ab) in Japanese patients with palindromic rheumatism. *Intern Med* 2006; 45:795-97.
29. Fabien N, Olsson NO, Goetz J. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 40-44.
30. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with lupus: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 144.
31. Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 47-53.