

١٤٠٧٥٥



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

بررسی ارتباط اتوآنتی بادی های آنتی سیکلیک سیترولین پپتید (Anti-CCP) و
تیترهای سرمی آن با شدت و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید (RA) در بیماران

مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی در سال ۸۸-۸۷

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر شهلا ابوالقاسمی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر فریده صمدی

نگارش:

خانم دکتر زهرا اکبری

محل اطلاعات درج شده
توسط سازمان

۱۳۸۹/۶/۲

شماره پایان نامه : ۴۵۰۱

سال تحصیلی : ۱۳۸۸

ب

۱۴۰۷۵۵

تقدیم به پدر عزیزم و مادر عزیزتر از جانم

که بهترین روزهای زندگی شان را عاشقانه صرف آسایش و پیشرفت

فرزندانشان کردند. دستانشان را می بوسم و از صمیم قلب دوستشان دارم.

تقدیم به برادر مهربانم که همواره پشتیبان و همراه من بوده است.

تقدیم به استاد گرامی ام سرکار خانم دکتر شهلا ابوالقاسمی که از هیچ

کمکی به من دریغ نفرمودند و تلاش و گذشت ایشان در درمان بیماران و

مهربانی و محبت به آنان همواره الگوی من در امر طبابت خواهد بود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۳	مقدمه و بیان اهمیت مسأله
۶	بررسی متون
۱۷	روش مطالعه
۲۰	یافته ها
۴۳	بحث و نتیجه گیری
۴۹	فهرست منابع
۵۳	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۱	جدول ۱- توزیع فراوانی سنی
۲۲	جدول ۲- توزیع فراوانی جنسیت
۲۳	جدول ۳- توزیع فراوانی شغلی
۲۴	جدول ۴- توزیع فراوانی بیماری زمینه ای
۲۵	جدول ۵- توزیع فراوانی RF
۲۶	جدول ۶- توزیع فراوانی ANA
۲۷	جدول ۷- توزیع فراوانی ESR
۲۸	جدول ۸- توزیع فراوانی CRP
۲۹	جدول ۹- توزیع فراوانی WBC
۳۰	جدول ۱۰- توزیع فراوانی مصرف متوترکسات
۳۱	جدول ۱۱- توزیع فراوانی مصرف هیدروکسی کلروکین
۳۲	جدول ۱۲- توزیع فراوانی مصرف سولفاسالازین
۳۳	جدول ۱۳- توزیع فراوانی Remission
۳۴	جدول ۱۴- توزیع فراوانی عود
۳۵	جدول ۱۵- توزیع فراوانی Progression
۳۶	جدول ۱۶- توزیع فراوانی RF
۳۷	جدول ۱۷- توزیع فراوانی متغیرهای کمی

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۳۸	نمودار ۱- توزیع فراوانی DAS در ابتدای مطالعه
۳۹	نمودار ۲- توزیع فراوانی DAS در ماه سوم
۴۰	نمودار ۳- توزیع فراوانی DAS در ماه ششم
۴۱	نمودار ۴- توزیع فراوانی DAS در ماه دوازدهم
۴۲	نمودار ۵- توزیع فراوانی DAS در ماه بیست و چهارم

فهرست اشکال

صفحه

عنوان

۵

شکل ۱- آنتی بادی AntiCCP

بررسی ارتباط اتوانتی بادی های آنتی سیکلیک سیترولین پپتید (AntiCCP) و
تیترهای سرمی آن با شدت و فعالیت بیماری آرتريت روماتوئید (RA) در بیماران

مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی در سال ۸۸-۸۷

دانشجو: زهرا اکبری استاد راهنما: سرکار خانم دکتر شهلا ابوالقاسمی

استاد مشاور: سرکار خانم دکتر فریده صمدی

تاریخ دفاع: شماره پایان نامه: ۴۵۰۱ کد شناسایی پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۶۲۱۲۲

هدف: این مطالعه به منظور بررسی ارتباط اتوانتی بادی های آنتی سیکلیک سیترولین پپتید (AntiCCP) و تیترهای سرمی آن با شدت و فعالیت بیماری آرتريت روماتوئید (RA) در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی در سال ۸۸-۸۷ انجام شده است.

روش مطالعه: این مطالعه به صورت یک بررسی مداخله ای تحلیلی انجام شده است. حجم نمونه مورد بررسی در این مطالعه شامل ۱۰۰ بیمار مبتلا به آرتريت روماتوئید بود که ۵۰ نفر AntiCCP مثبت و ۵۰ نفر AntiCCP منفی بودند. بیماران مذکور هر سه ماه تا دو سال پیگیری شدند و شدت بیماری آنها به وسیله DAS اندازه گیری شد.

یافته ها: میانگین DAS در Baseline در گروه Anti-CCP مثبت، ۵/۳۶ و در گروه Anti-CCP منفی ۴/۱۶ بود ($P > 0.05$). میانگین DAS در سه ماه اول در گروه Anti-CCP مثبت، ۵/۱۸ و در گروه Anti-CCP منفی ۳/۹۸ بود ($P < 0.05$). میانگین DAS در شش ماه اول در گروه Anti-CCP مثبت، ۵/۱۲ و در گروه Anti-CCP منفی ۳/۸۶ بود ($P < 0.05$). میانگین DAS در ۱۲ ماه اول در گروه Anti-CCP مثبت، ۴/۷۶ و در گروه Anti-CCP منفی ۲/۲۴ بود ($P < 0.05$). میانگین DAS در ۲۴ ماه اول در گروه Anti-CCP مثبت، ۴/۵۷ و در گروه Anti-CCP منفی ۲/۱۲ بود ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه چنین استنباط می شود که اتوانتی بادی Anti-CCP نقش پروگنوستیک خوبی از نظر شدت و فعالیت بیماری آرتريت روماتوئید دارد.

واژه های کلیدی: Anti-CCP، شدت بیماری، آرتريت روماتوئید

فصل اول

مقدمه و بررسی متون

بیان مسئله:

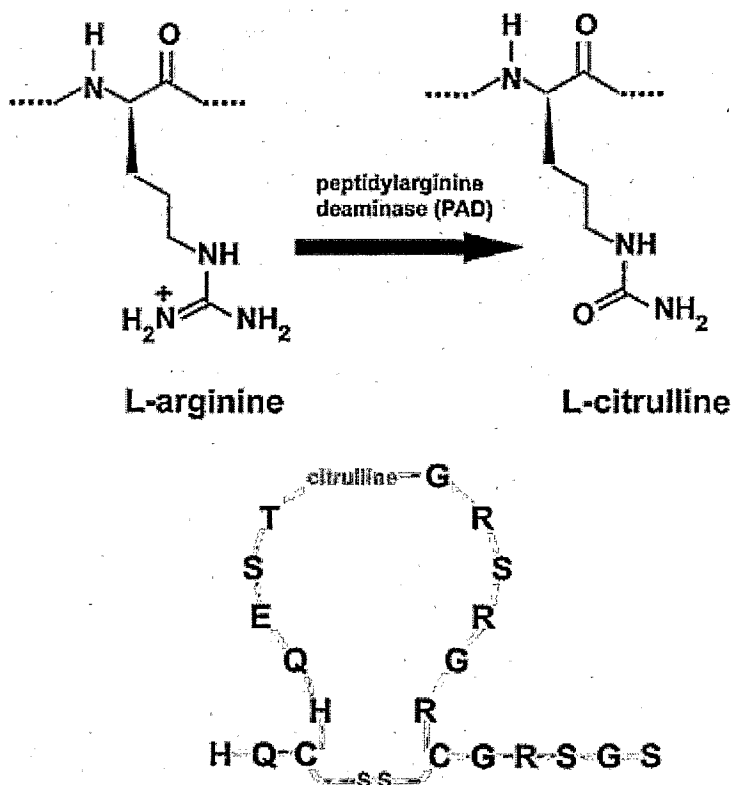
آرتریت روماتوئید، یک بیماری التهابی مزمن با درگیری سیستمیک است. این بیماری با درگیری قرینه بخصوص در مفاصل کوچک بدن همراه است. میزان شیوع آرتریت روماتوئید در جوامع مختلف، متفاوت بوده و از ۰/۳ تا ۲/۱ درصد متفاوت است. میزان شیوع این بیماری در خانم ها تا ۳ برابر مردان می باشد و بیشترین شیوع بیماری در سنین ۴۰ تا ۶۰ سال می باشد. مبتلایان به آرتریت روماتوئید، کیفیت زندگی پایینی را در قیاس با جمعیت عمومی تجربه می نمایند. لذا درمان به موقع و صحیح بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است.

از آنجایی که آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی محسوب می شود، درمانهای مورد استفاده نیز با هدف کاهش التهاب به کار برده می شوند و لذا شناسایی عواملی که در میزان پاسخ بیماران تأثیر می گذارند و یا سبب افزایش شرایط التهابی می شوند و یا به نوعی همراه با تغییراتی در سطح مدیاتورهای التهابی هستند، اهمیت بخصوصی در زمینه تعیین پروتکل درمانی داشته و می توانند همراه با افزایش احتمال پاسخ به درمان باشند. از جمله عواملی که در برخی تحقیقات از آن به عنوان عاملی موثر در پیش آگهی و شدت بیماری در مبتلایان به آرتریت روماتوئید نام برده می شود، سطح اتوانتی بادی های سرمی در این بیماران است. عمده ترین این اتوانتی بادی ها، روماتوئید فاکتور (RF) است که حتی جزء معیارهای تشخیصی آرتریت روماتوئید نیز می باشد. اما از بین سایر موارد نیز Anti-CCP (آنتی بادی بر علیه سیکلیک سیتروکلین پپتید) نقش مهمتری

دارد (شکل ۱) و در برخی مطالعات برای آن نقش تشخیصی نیز قائل شده اند؛ اما ارتباط آن با

شدت و فعالیت بیماری RA هنوز مشخص نمی باشد.

شکل ۱- آنتی بادی AntiCCP



بر همین اساس در این مطالعه به بررسی ارتباط اتوانتی بادی های آنتی سیکلیک سیتروئین

پپتید (AntiCCP) و تیترهای سرمی آن با شدت و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید (RA) در

بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی در سال ۸۸-۸۷ پرداختیم.

بررسی متون (منابع ۱ تا ۹):

آرتريت روماتويد

آرتريت روماتويد (RA) نوعی بیماری سیستمیک است که وجوه مشخصه آن عبارتند از: پلی آرتريت التهابی، گرفتاری مفاصل کوچک و بزرگ و وجود علائم عمومی، تظاهرات بالینی ویژه آن شامل خشکی صبحگاهی، بهبود علائم با شروع فعالیت و ژله ای شدن مفصل است. اغلب بیماران به سمت درجاتی از تخریب استخوان و غضروف و گرفتاری غلاف تاندون پیش می روند. در تعداد زیادی از آنان این فرایند به تغییر شکل اندام ها و کاهش قابل ملاحظه عملکرد منجر می شود.

اپیدمیولوژی:

RA با میزان شیوعی در حدود یک درصد در عموم مردم یکی از شایعترین بیماری های خود ایمنی است. نسبت ابتلای زنان به مردان ۳ به ۱ و شایع ترین سن شیوع بیماری دهه سوم تا پنجم زندگی می باشد آنتی ژن لکوسیتی انسانی (HLA)DR4 به عنوان عامل خطر ساز در این بیماری محسوب می شود به نظر می رسد افراد DR4+ به نوع شدیدتر بیماری مبتلا می شوند علت زمینه ای بیماری یعنی علت آغازگر آن در میزبان مستعد هنوز ناشناخته است.

پاتولوژی :

علامت اصلی گرفتاری مفصل تشکیل پانوس سینوویال در نتیجه تکثیر سلول های سینوویوم و ارتشاح سلول های تک هسته ای به ویژه مونوسیت ها و لنوسیت های T به وجود می آید پانوس یا تهاجم به محل تلاقی استخوان، غضروف و سینوویوم موجب تخریب پیش رونده استخوان و غضروف می گردد فرایند فوق در رادیوگرافی به صورت اروزیونهای و زیون های حاشیه ای استخوان تظاهر می یابند در سایر بافت ها نظیر سینوویوم ممکن است ندول های روماتوئید دیده شود. این ندول ها شامل گرانولوم های بزرگی هستند که دارای نکروز مرکزی سلول های تک هسته ای محیطی و لایه خارجی هیستوسیت هستند میزان تجمع لنفوئید ممکن است به حدی باشد که ظاهر فولیکول های لنفاوی به خود بگیرد .

علائم بالینی :

RA نوعی پلی آرتريت متقارن است که در آن به طور معمول مفاصل کوچک دست و پا ، مچ دست و پا درگیر می شوند مفاصل دیگری نیز که به طور شایعی درگیر میشوند شامل مهره های گردنی، شانه، آرنج، هیپ و زانو می باشند. در این بیماری مفاصل نوع دی آرترودیال (سینوویال) مانند مفاصل آپوفیزیال، تمپورومندیبولار ممکن است گرفتار شوند . مفاصل مبتلا متورم ، گرم و حساس هستند ممکن است دارای افیوژن نیز باشند بافت سینوویوم که در این بیماری قابل لمس می شود . خشکی صبحگاهی طولانی که معمولا بیش از یکساعت طول می کشد علامت کلاسیک RA

و نیز سایر آتروپاتی های التهابی است . صبح بدترین زمان روز برای بیمار می باشد و علائم بیمار به تدریج با فعالیت متوسط بهبود می یابد .

عوامل افزایش دهنده خطر :

- سابقه خانوادگی آرتزیت روماتوئید یا سایر بیماریهای خود ایمنی
- عوامل ژنتیک مثل نقص در دستگاه ایمنی
- جنس مؤنث
- سن ۲۰ تا ۵۰ سالگی
- استرس های عاطفی می توانند باعث شعله ور شدن بیماری شوند.

خصوصیات بالینی :

- مفصلی : ۱- خشکی صبحگاهی، ژله ای شدن مفصل ۲- تورم قرینه مفاصل، ۳- تمایل بیشتر به درگیری مفاصل مچ دست، اینترفالانژیال پروگزیمال، متاکارپوفالانژیال و متاتارسوفالانژیال. ۴- اوزیون استخوان و مفصل ۵- نیمه درفتگی مفصل و انحراف اولنار ۶- مایع مفصلی از نوع التهابی ۷- سندرم تونل کارپ ۸- کیست بیکر

غیرمفصلی : ۱- ندول های روماتوئید زیرجلدی ، ریوی اسکرال ۲- واسکولیت به خصوص در پوست ، اعصاب محیطی ، روده ها ۳- پلوروپریکاردیت ۴- اسکلریت و اپی اسکلریت ۵- زخم های پا ۶- سندرم فلتی

با گذشت زمان RA به سمت تخریب و تغییر شکل مفصل پیش می رود . تتوسینوویت یا التهاب غلاف تاندون منتهی به تغییر در راستای تاندون ، کشیدگی یا کوتاه شدن آن می گردد .

سیر بالینی و شدت آرتریت متغیر است در بعضی از بیماران نوع خفیف بیماری همراه با پیشرفت آهسته ، تغییر شکل های اندک و تخریب استخوانی جزئی دیده می شود . در نقطه مقابل آن بیمارانی مبتلا به نوع سریعاً پیشرونده بیماری قرار دارند که در صورت عدم درمان و بدون درمان به آرتریت تغییر شکل دهنده و مشکلات حرکتی منجر خواهد شد . اکثر بیماران بین این دو گروه قرار می گیرند و سطوح مختلف ناتوانی در آنها بوجود می آید تعدادی از بیماران در طول دوره ای از سال دچار سیر پیشرفت و پسرفت بیماری همراه با حملات و تشدید آن در یک یا چند مفصل می گردند . RA نوعی بیماری سیستمیک همراه با علائم عمومی خشکی صبحگاهی ، خستگی ، تب خفیف، کاهش وزن، میالژی و کم خونی است علاوه بر آن اندام های دیگر به جز دستگاه اسکلتی نیز درگیر می شوند.

تشخیص :

تشخیص RA بالینی است نشانه کلاسیک این بیماری سینوویت قرینه مفاصل کوچک است که به صورت علائم گرمی ، تورم مفصل همراه با هایپرتروفی سینوویال صبحگاهی و خستگی بروز می کند ، ۲۰ تا ۳۰ درصد این افراد با بیماری منوآرتیکولار و معمولا در زانو مراجعه می کنند تا زمانی که بیماری آشکار نگردد تشخیص امکان پذیر نیست لوپوس ارتیماتوز منتشر می تواند تظاهرات بالینی مشابهی داشته باشد و ممکن است افتراق آن مشکل باشد مگر آنکه علائم دیگر آن بروز بکند . آتریت و پروسی به سبب سیر محدود بیماری به خوبی قابل تشخیص می باشد .

آزمایش مایع مفصلی مفیدترین اقدام آزمایشگاهی است مایع دارای خصوصیات التهابی و بیش از ده هزار گلبول سفید با غلبه لکوسیت های چند هسته ای می باشد فاکتور روماتوئید (نوعی IgM تبدیل شونده به IgG) در ۸۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان یافت می شود .

درمان :

اهداف درمان شامل کنترل درد، حفظ حداکثر عملکرد روزانه عضو می باشد اما بر فرایند بیماری زمینه ای به خصوص تخریب مفصل و آروزیون تأثیر ندارند . آسپرین، سالیسیلاتها تا غیراستیله (مهار کننده های غیراستیله و غیرانتخابی پروستاگلاندین) و مهارکننده های انتخابی

سیکلوآکسیژناز-۲

دوز ضد التهابی داروها در RA اساساً از دوز ضد درد و ضد تب آنها بالاتر است . دسته دوم داروهای تغییر دهنده سیر بیماری روماتیسمی یا داروهای ضد روماتیسمی کند اثر هستند

تأثیر این داروها هفته ها تا ماه ها بعد از شروع درمان ظاهر نمی شوند. متوترکسات، لفلوتامید هیدروکسی کلروکین، مینوسیکلین ، سولفاسالازین D پنی سیلامین ، نمک های تزریقی طلا ، آزایتوپرین و سیکلوسپورین ، جدیدترین و موثرترین داروها شامل درمان های معطوف به سیتوکین می باشد در مواردی که بیماری تخریب شدید مفصل (به خصوص زانو و هیپ) ایجاد کرده باشد جراحی به منظور تعویض مفصل نقش مهمی در درمان ایفا می کند انجام جراحی زودرس برای بازسازی دست و پا می تواند موجب بهبود عملکرد آنها شود و گاهی از پیشرفت دفرمیتی و پارگی تاندون پیشگیری می کند . فیزیوتراپی و شغل درمانی در بسیاری از بیماران نقش مهمی دارد . فیزیوتراپی قدرت و سلامت عضلات را بهبود می بخشد و تحرک مفاصل را حفظ می کند استفاده از آتل برای مچ دست در شب ممکن است از تغییر شکل مفصل نقش پیشگیری کمک کننده داشته باشد .

درمان طبی

هدف از آن شامل از بین بردن درد، نگه داشتن عملکرد مفصل در سطح مطلوب، پیشگیری و

اصلاح تغییر شکل

در مرحله اولیه

آغاز درمان: آموزش تعادل استراحت و حرکت و ارجاع به موسسات اجتماعی حمایت کننده

آغاز درمان پزشکی: تجویز سالیسیلات ها یا داروهای NSAID اثرات ضد التهابی و ضد درد با

دوز کامل درمانی

مهار کننده‌های Cox-2 سیکلواکسیژناز: Cox آنزیم شرکت کننده در روند التهاب است. دارو مهار

روند التهابی و عدم مهار آنزیم دیگری که مسئول محافظت از مخاط معده بوده است. عوارض

کمتری دارد.

تمایل به سمت درمان دارویی شدیدتر در مراحل اولیه و طی دو سال اول از بروز:

فرصتی برای کنترل علائم و بهبود رسیدگی به بیمار.

عوامل ضد روماتیسم: داروهای ضد مالاریا، طلا، پنی سیلامین، یا سولفا سالازین

علائم شدید- بروز خوردگی استخوانی:

متوترکسات: موفقیت در بهبود علائم: درد، تورم و حساسیت مفاصل و کیفیت زندگی

درمانهای زیستی:

تعدیل کننده های پاسخ زیستی: مولکول هایی که توسط سلولهای ایمنی یا توسط سلول های شرکت

کننده در واکنشهای التهابی تولید: داروهای مهار کننده عامل نکروز تومور – آلفا تنها و ترکیبی در

بهبودی موثر

دوره های درد شدید: