

تحقیقی

ارزش تشخیصی استفاده همزمان از تست‌های آزمایشگاهی فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی ضدپپتید حلقوی سیتروولینه در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید

دکتر رامین آذرهوش*^۱، دکتر مهرداد آقایی^۲

۱- دانشیار گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- استادیار گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

چکیده

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید بیماری التهابی منتشر و مزمن است. آنتی‌بادی‌های پپتید آنتی‌سیکلیک سیتروولینه و فاکتور روماتوئید (RF) به عنوان آنتی‌بادی‌های اختصاصی در تشخیص این بیماری مطرح شده‌اند و هر دو از اهمیت تشخیصی بالایی برخوردارند. این مطالعه به منظور تعیین ارزش تشخیصی آنتی‌بادی‌های ضدپپتید حلقوی سیتروولینه (Anti-CCP) و فاکتور روماتوئید (RF) در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه تشخیصی روی ۲۳۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۱۵۲ فرد غیرمبتلا به آرتریت روماتوئید در شهر گرگان انجام شد. بیماری گروه مبتلا به RF با توجه به معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا تشخیص داده شد. تست Anti-CCP به روش الایزا و فاکتور روماتوئید با روش آگلوتیناسیون لانکس کیفی انجام شد.

یافته‌ها: آزمون Anti-CCP در ۱۹۶ نفر از گروه مبتلا به RF مثبت بود و حساسیت آن ۸۲ درصد تعیین شد. آزمون Anti-CCP در گروه غیرمبتلا به RF در ۵ نفر مثبت بود و ویژگی آن برای آرتریت روماتوئید ۹۶ درصد تعیین شد. تست RF در ۲۰۶ نفر از گروه مبتلا به RF مثبت بود و حساسیت آن در آرتریت روماتوئید ۸۶ درصد بود. تست RF در ۲۸ نفر از گروه غیرمبتلا به RF مثبت بود و ویژگی آن برای آرتریت روماتوئید ۸۱ درصد تعیین شد. استفاده همزمان از دو تست نشان داد که وجود یک تست مثبت حساسیت تشخیص را برای بیماری آرتریت روماتوئید به ۸۹ درصد رساند.

نتیجه‌گیری: ویژگی تست Anti-CCP از تست RF در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید بالاتر است.

کلید واژه‌ها: Anti-CCP، فاکتور روماتوئید، آرتریت روماتوئید

* نویسنده مسئول: دکتر رامین آذرهوش، پست الکترونیکی raminazarhoush@yahoo.com

نشانی: گرگان، خیابان پنجم آذر، مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر، گروه پاتولوژی، تلفن ۰۱۷۱-۲۲۲۰۵۶۱، نمابر ۲۲۲۷۹۱۰

وصول مقاله: ۹۱/۷/۳۰، اصلاح نهایی: ۹۲/۳/۲، پذیرش مقاله: ۹۲/۳/۱۹

مقدمه

حدود ۸۰ درصد از افراد مبتلا به RA دارای اتوآنتی‌بادی علیه قسمت FC ملکول IgG خود (rheumatoid factor: RF) هستند. اتوآنتی‌بادی جدیدی که علیه پروتئین سیتروولینه (anticitrulinated anticyclic antibody: Anti-CCP) مثل فیلاگرین و شکل در حال گردش آن (CCP) ساخته می‌شود؛ امروزه مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. با استفاده از این آنتی‌بادی‌ها می‌توان با دقت و صحت بالاتری نسبت به تشخیص و درمان به موقع بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید اطمینان یافت (۱). استفاده از فاکتور روماتوئید (RF) (IgM) که در حال حاضر به عنوان یک تست سرولوژیک در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید مرسوم است؛ به دلیل ویژگی پایین آن دارای محدودیت‌هایی است. در روش‌های متداول آزمایشگاهی، RF ۲۰ درصد از سرم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، قابل

آرتریت روماتوئید (rheumatoid arthritis: RA) یک بیماری التهابی منتشر و مزمن است که ممکن است بسیاری از بافت‌های بدن را درگیر سازد؛ اما به طور عمده به مفاصل صدمه وارد نموده و موجب سینوویت پرولیفراتیو غیرسوپوراتیو می‌شود که غالباً منجر به تخریب غضروف و جمود مفصلی (Ankylosis) می‌گردد (۲و۱). اگرچه علت ایجاد RA نامشخص است؛ اما خود ایمنی نقشی محوری در پیشرفت و مزمن شدن آن دارد.

در پاتوژنز بیماری سلول‌های T نقش اساسی دارند و مسؤول ماهیت مزمن و تخریبی RA هستند. آنتی‌ژن‌هایی که باعث القا این واکنش خودایمنی می‌شوند؛ هنوز به درستی مشخص نشده‌اند؛ ولی گفته شده که کلاژن نوع II و گلیکوپروتئین -۳۹ غضروف نقش مهم‌تری دارند (۱).

outcome رادیوگرافیک و فونکسیونل ارتباط دارد؛ حائز ارزش و بااهمیت است (۴). در بسیاری از بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت علائم بالینی می‌تواند به نحوی غیراختصاصی باشد که انطباق بیماران را با کرایتریای مورد تایید کالج آمریکایی روماتولوژی با اشکال روبرو سازد. در این موارد است که اتوآنتی‌بادی اختصاصی کارآیی خود را پیدا می‌کند (۱).

ایمونیزاسیون علیه پروتئین‌های سیترولینه اتفاقی است که تقریباً به بیماری آرتریت روماتوئید منحصر است. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضدپروتئین سیترولینه (ACPA) ممکن است قبل از شروع علائم بالینی ایجاد گردند؛ حتی اگر وجود ACPA به‌نظر نرسد که یک فنوتیپ مشخصی از آرتریت را در شروع علائم آشکار می‌آرتریت سازد؛ ولی قادر است یک بیماری را که دارای سیری پیشرونده و مخرب است را به ما نشان دهد. علی‌آرتریت رغم ویژگی بسیاری که مثبت بودن تست ACPA را برای بیماری آرتریت روماتوئید به همراه دارد؛ مثبت شدن تست ACPA نمی‌تواند همواره با تشخیص سنتی آرتریت روماتوئید در تظاهرات کلینیکی همراهی نماید (۳).

با توجه به اهمیت سنتی تست RF و نیز معرفی تستی با ویژگی بالاتر تحت عنوان Anti-CCP، این مطالعه به منظور تعیین ارزش حقیقی استفاده همزمان از این دو تست در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید برای بیماران با RF منفی، انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تشخیصی روی ۲۳۸ بیمار (۹۹ مرد و ۱۳۹ زن) مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۱۵۲ فرد (۵۶ مرد و ۹۶ زن) غیر مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی دولتی و خصوصی شهر گرگان در سال ۱۳۸۵ انجام شد. از آزمودنی‌ها رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ شد.

بیماری گروه مبتلا به RF با توجه به معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا تشخیص داده شد. گروه غیرمبتلا به RF از نظر سن و جنس با گروه مبتلا به RF همسان‌سازی شدند.

اطلاعات لازم از طریق مصاحبه، معاینه فیزیکی و بررسی پرونده‌های پزشکی بیماران تکمیل شد. از شرکت کنندگان در مطالعه به میزان ۵ سی‌سی نمونه خون برای تست‌های Anit-CCP و RF اخذ شد. پس از لخته شدن، با سانتریفوژ (۲۰۰۰g) سرم آنان جدا شده و تا زمان اندازه‌گیری در دمای منفی ۱۸ درجه سانتی‌گراد در فریزر نگهداری شد. تست Anit-CCP با روش الایزا با استفاده از کیت GENESIS و تست RF به روش لاتکس (OM EGA) توسط کارشناسان مجرب در شرایط یکسان آزمایشگاهی انجام شد. براساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت Anti-CCP مقادیر بالاتر از ۱۵ واحد در میلی‌لیتر مثبت در نظر گرفته شدند. مبنای تست مثبت RF آگلوتیناسیون لاتکس و شدت آن مطابق با دستور شرکت

تشخیص نیست و سرونگاتیو اطلاق می‌شوند. با این که از RF به‌طور شایع به‌عنوان مارکر سرولوژیک استفاده می‌شود؛ ولی حساسیت آن در برخی مطالعات ۷۵/۵ درصد و ویژگی آن ۷۸/۷ درصد گزارش شده و استفاده از آن را با محدودیت روبرو ساخته است (۳). اتوآنتی‌بادی جدیدی مطرح شده (آنتی CCP) که علیه پروتئین‌هایی چون فیلاگرین و شکل در حال گردش آن ساخته می‌شود و ویژگی بالایی در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید دارد. لذا به‌عنوان یک ابزار تشخیص آزمایشگاهی قوی برای تشخیص زودرس آرتریت روماتوئید مطرح شده است. آنتی‌بادی‌های پیتید آنتی‌سیکلیک سیترولینه (آنتی CCP) به‌عنوان آنتی‌بادی‌های اختصاصی در بیماری آرتریت روماتوئید مطرح شده‌اند. این اتوآنتی‌بادی به‌طور موضعی در مفاصل مبتلا به آرتریت روماتوئید ساخته می‌شود و پروتئین‌های Anti-ccp آنتی‌بادی سیترولینه (غالباً فیبرین‌ها) در بافت سینوویال بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید یافت می‌گردند (۱ و ۲). بیشتر این واکنش‌پذیری‌ها (reactivity) به این اتوآنتی‌ژن‌ها به نواحی حاوی سیترولین در این آنتی‌ژن‌ها مربوط می‌گردد و آنتی‌بادی‌های ضدپروتئین سیترولین با روش‌های آنزیمی که نسبت به روش‌های ایمنوفلوروسانس از تکرارپذیری بالاتری برخوردار است و نیز سهولت بیشتری دارد؛ انجام‌پذیر خواهد بود. این روش در ابتدا حساسیت ۷۶ درصد و ویژگی ۹۶ درصد را در بیماری آرتریت روماتوئید نشان داد که حساسیت و ویژگی نسبتاً خوبی برای تشخیص این بیماری است (۴).

تشخیص آرتریت روماتوئید به‌عنوان یک بیماری سیستمیک آماسی مزمن در پاره‌ای از موارد کارچندان راحتی نیست و غالباً به تست‌های آزمایشگاهی برای افتراق آن از سایر آرتریت‌ها نیاز است. اهمیت تشخیص به موقع این بیماران هنگامی است که بدانیم درمان به موقع بیمار بر سرنوشت و پیش‌آگهی اثر اساسی خواهد داشت. تشخیص زودرس به کمک روش‌های آزمایشگاهی اهمیت بسیار می‌یابد (۵). تشخیص زودرس برای ممانعت از ابتلا به ضایعات تخریب‌کننده شدید ضروری است و کلید موفقیت درمان بستگی به آن دارد که بیماران مستعد ضایعات آروزیو در فرصت زمانی کوتاه‌تری از آغاز بیماری شناسایی شوند تا قبل از بروز ضایعات تخریبی و غیرقابل برگشت، درمان موثر آغاز گردد (۶). حساسیت و ویژگی Anti-CCP در بیماری آرتریت روماتوئید به ترتیب ۶۷ درصد و ۹۵ درصد است. در حالی که برای RF این مقدار ۶۹ درصد و ۸۵ درصد است. لذا در سال ۲۰۰۹ تست Anti-CCP در معیارهای تشخیصی انجمن روماتولوژی آمریکا و کالج اروپایی روماتیسم وارد شد (۳). این آنتی‌بادی با outcome رادیوگرافیک بیماران مرتبط است. آنتی‌بادی Anti-CCP در تشخیص زودرس RA به ویژه در افراد سرونگاتیو که در آنها Anti-CCP مثبت با

جدول ۱: حساسیت، ویژگی و ارزش‌های اخباری تست‌های *Anti-CCP* و *RF* در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید
مراجعه کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی دولتی و خصوصی شهر گرگان در سال ۱۳۸۵

تست	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	ارزش اخباری (درصد)		نسبت درست‌نمایی	
			مثبت	منفی	مثبت	منفی
<i>Anti-CCP</i>	۸۲	۹۶	۸۸	۷۵	۲۰/۵	۰/۱۹
<i>RF</i>	۸۶	۸۱	۷۸	۷۴	۴/۵	۰/۱۷
<i>RF</i> یا <i>CCP</i>	۸۹	۸۹	۸۵	۸۷	۸/۱	۰/۱۲
<i>RF</i> و <i>CCP</i>	۷۱	۹۷	۹۱	۶۶	۲۳/۷	۰/۳

سازنده بود که از مثبت تا منفی در نظر گرفته شد. حساسیت و ویژگی تست *Anti-CCP* طبق نظر سازنده کیت ۸۰ درصد و ۹۸ درصد در نظر گرفته شد. در تحلیل نتایج برای تعیین ارزش تشخیصی از شاخص‌های حساسیت (*Sensitivity*)، ویژگی (*Specifity*)، ارزش اخباری مثبت و منفی (*Positive and Negative predictive values*) و نسبت درست‌نمایی مثبت و منفی (*Positive and Negative Likelihood Ratio*) استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-15 و آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

میانگین سنی گروه مبتلا به *RF* $39/36 \pm 18/31$ سال با دامنه سنی ۱۹-۶۳ سال بود. میانگین سنی گروه غیرمبتلا به *RF* $38/25 \pm 18/19$ سال با دامنه سنی ۶۸-۱۷ سال بود.

تست *Anti-CCP* در ۱۹۶ نفر از گروه مبتلا به *RF* مثبت بود و حساسیت این آزمون ۸۲ درصد تعیین شد (جدول یک).

RF در ۱۸۴ نفر (۹۳/۸ درصد) از بیماران مبتلا به *Anti-CCP* مثبت داشتند؛ نیز مثبت بود و در ۱۲ نفر (۶/۲ درصد) منفی بود.

تست‌های *Anit-CCP* و *RF* در تعداد قابل توجهی از بیماران واکنش‌پذیری مستقلی از هم نشان دادند.

در ۱۴۷ نفر از گروه غیرمبتلا به *RF* تست *Anti-CCP* منفی و در ۵ نفر مثبت بود. لذا ویژگی این تست برای آرتریت روماتوئید ۹۶ درصد تعیین شد. در ۴ نفر از ۵ نفری که *Anti-CCP* مثبت داشتند؛ *RF* نیز مثبت بود.

تست *RF* در ۲۰۶ نفر از گروه مبتلا به *RF* مثبت بود. بنابراین حساسیت *RF* در آرتریت روماتوئید ۸۶ درصد تعیین شد. در ۱۹۱ نفر از بیماران با *RF* مثبت، *Anti-CCP* نیز مثبت و در ۱۵ نفر منفی بود. لذا ۷ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که تست *Anit-CCP* منفی داشتند؛ دارای *RF* مثبت بودند.

۲۸ نفر از گروه غیرمبتلا، *RF* مثبت داشتند. بنابراین ویژگی این تست برای آرتریت روماتوئید ۸۱ درصد تعیین شد. در ۸ نفر از گروه غیرمبتلا با *RF* مثبت، *Anti-CCP* نیز مثبت و در ۲۰ نفر منفی بود.

در استفاده همزمان از دو تست، وجود یک تست مثبت

ارزش اخباری مثبت در تست *Anti-CCP* برای آرتریت روماتوئید ۸۸ درصد و برای *RF* معادل ۷۸ درصد بود. ارزش اخباری منفی نیز برای این دو تست به ترتیب ۷۵ درصد و ۷۴ درصد تعیین شد. در استفاده همزمان از دو تست در صورت وجود یک تست مثبت، ارزش اخباری مثبت ۸۵ درصد و ارزش اخباری منفی ۸۷ درصد و در صورت وجود دو تست مثبت، ارزش اخباری مثبت ۹۱ درصد و ارزش اخباری منفی ۶۶ درصد تعیین گردید.

بحث

این مطالعه نشان داد که ویژگی تست *Anit-CCP* از تست *RF* بالاتر است. در همزمانی استفاده از دو تست، مثبت شدن یکی از آن دو سبب افزایش حساسیت شده و در صورت مثبت شدن هر دو آنتی‌بادی، حساسیت کم می‌شود.

مطالعات اولیه‌ای که با استفاده از کیت‌های الایزا برای *Anit-CCP* انجام شد؛ حساسیت ۶۸ درصد و ویژگی ۹۸ درصد را نشان داد (۷). با استفاده از کیت‌هایی که بعدها مورد استفاده قرار گرفت؛ حساسیت به ۸۰ درصد و ویژگی به ۹۸ درصد رسید. در واقع این تست در افتراق بیماری آرتریت روماتوئید از آرتریت‌های خودمحدود شونده، به خصوص در ابتدای بیماری کمک شایانی نمود. اما بسته به روش مورد استفاده محققین و نیز استفاده از نسل اول یا دوم این کیت‌ها، آمارهای متفاوتی از سوی محققین ارائه شده است (۷).

در مطالعه حاضر با استفاده از کیت تجاری *GENESIS* به حساسیت ۸۲ درصد و ویژگی ۹۶ درصد برای تشخیص اولیه بیماری آرتریت روماتوئید دست یافتیم. این ارقام در قیاس با متآنالیز *Hayashi* و *Kumagai* حساسیت بالاتر (در برابر ۶۷ درصد) ولی ویژگی تقریباً یکسانی (در برابر ۹۵ درصد) داشت (۳). در مطالعه *Sauerland* و همکاران حساسیت ۷۴ درصد و ویژگی ۹۵/۵ درصد برای *Anti-CCP* و حساسیت ۶۹/۷ درصد و ویژگی ۸۱ درصد برای

تغییری نمی‌کند و مشابه با ویژگی Anti-CCP است. این یافته در خصوص ویژگی در مطالعه Lee و همکاران (۱۱) نیز گزارش شد. نتایج این مطالعه در مورد ارزش اخباری تست‌های Anti-CCP و RF با نتایج حاصل از مطالعات دیگر (۱۳-۱۱) اختلاف اندکی دارد و دلیل آن می‌تواند استفاده از کیت‌های مختلف تجارتي باشد. در مطالعه Lee و همکاران ارزش اخباری مثبت برای Anti-CCP ۸۲/۹ درصد و برای RF ۷۶/۸ درصد گزارش شد (۱۱). در مطالعه Jaskowski و همکاران مقدار ۹۶ درصد برای Anti-CCP ذکر شد (۱۱). در مطالعه Lee و همکاران ارزش اخباری منفی برای Anti-CCP ۷۹ درصد و برای RF ۷۵/۲ درصد بیان شد (۱۱). در مطالعه Hayashi و همکاران برتری تست Anti-CCP به سایر بیومارکرهایی چون RF و متالوپروتئیناز-۳ اثبات شد (۱۳).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ویژگی تست Anti-CCP از تست RF بالاتر است. در همزمانی استفاده از دو تست، مثبت شدن یکی از آن دو سبب افزایش حساسیت شده و در صورت مثبت شدن هر دو آنتی‌بادی، حساسیت کم می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و با حمایت مالی آن معاونت انجام شد. بدین وسیله از تمامی کسانی که ما را در اجرای این مطالعه یاری نمودند؛ تشکر می‌نمایم.

References

- Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease. *Nat Immunol.* 2001 Aug;2(8):746-53.
- Hoet RM, van Veronij WJ. The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. In Smolen JS, Kalden J, Miani RN, eds. *Rheumatoid arthritis.* Berlin: Springer. 1992; pp:299-318.
- Hayashi N, Kumagai S. [Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis]. *Rinsho Byori.* 2010 May; 58(5):466-79. [Article in Japanese]
- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998 Jan; 101(1): 273-81.
- Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):894-8.
- Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-ccp antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Oxford Journal Medicine.* 2007 Apr;100(4):193-201.
- Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY,

تست RF گزارش گردید (۸). اندک تفاوت‌های موجود میان مطالعات مختلف بیانگر آن است که جدا از استفاده از روش‌ها و کیت‌های مختلف، گروه‌های متفاوتی از بیماران و افراد سالم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و آنتی‌بادی‌هایی را دارا بوده‌اند که علیه اپی‌توپ‌های مختلف ساخته شده و همان‌گونه که در بیماری‌های خودایمنی دیگر نیز صدق می‌کند؛ تولید Anti-CCP تحت تاثیر الل‌های مختلف HLA قرار دارد و از آنان تاثیر می‌پذیرد (۹). مثبت شدن سرم از نظر Anti-CCP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ممکن است با وجود آلل‌های HLA-DR4 در بیماران ارتباط داشته باشد. رابطه تنگاتنگی مابین وجود یکی از دو کپی آلل‌های HLA-DR B1*04 با سطح سرمی Anti-CCP موجود است و افزایش سطحی تا حدود ۱۰ برابر را در بیماران واجد این آلل‌ها ایجاد می‌نماید (۹).

ویژگی بالای تست Anti-CCP مزیت خاص آن را تامین می‌کند که در بیماران RF منفی اهمیت می‌یابد (۱۰). در مطالعه ما حساسیت Anti-CCP در بیماران RF منفی ۶ درصد بود و همچنین ۷ درصد از بیماران مبتلا به RA که Anti-CCP منفی داشتند؛ دارای تست RF مثبت بودند. همچنین استفاده همزمان از دو تست نشان داد که وجود یک تست مثبت (مثبت شدن یکی از دو تست Anti-CCP یا RF) سبب افزایش حساسیت تشخیصی (۸۹ درصد) در بیماری آرتریت روماتوئید می‌شود. از طرفی مثبت شدن هر دو تست Anti-CCP و RF سبب پایین رفتن حساسیت (۸۱ درصد) می‌گردد. از طرفی اگر به دنبال مثبت شدن هر دو تست در بیمار باشیم؛ ویژگی چندان

Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;47(2):155-65.

8. Sauerland U, Becker H, Seidel M, Schotte H, Willeke P, Schorath A, et al. Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1050:314-8.

9. Kapitány A, Szabó Z, Lakos G, Aleksza M, Végvári A, Soós L, et al. Associations between serum anti-CCP antibody, rheumatoid factor levels and HLA-DR4 expression in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2008 Jan;10(1):32-6.

10. Hayashi N, Kumagai S. [Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis]. *Rinsho Byori.* 2010 May; 58(5):466-79. [Article in Japanese]

11. Lee D, Schur P. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep; 62(9): 870-4.

12. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol.* 2010 Aug; 37(8):1582-8.

13. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2012 Nov; 70(9):392-9.

Original Paper

Diagnostic value of simultaneous use of anti-cyclic citrulinated peptide and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis

Azarhoush R (PhD)*¹, Aghaii M (MD)²

¹Associate Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ²Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic and chronic disease. Anticitrulinated anticyclic antibody (Anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) are applied for the diagnosis of rheumatoid arthritis. This study was designed to evaluate the diagnostic value of anticitrulinated cyclic antibody and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients.

Materials and Methods: This laboratory study was done on 238 affected RF patients and 152 RF symptom free subjects in Gorgan, Iran. Anti-CCP and RF were measured by ELISA and Latex agglutination.

Results: Out of 238 patients with rheumatoid arthritis Anti-CCP test was positive in 196 patients, and the sensitivity was 82%. In control group, Anti-CCP was positive in 5 cases, and the specificity for RA was 96%. RF test was positive in 206 patients and sensitivity for RF in rheumatoid factor was 86%. In control group, RF was positive in 28 cases and specificity was 81%. Positive RF and Anti-CCP (simultaneously) showed sensitivity as 89%.

Conclusion: The specificity of CCP is higher than RF and therefore can be substituted as diagnosis of rheumatoid factor.

Keywords: Anti-CCP, Rheumatoid factor, Rheumatoid arthritis

* **Corresponding Author:** Azarhoush R (PhD), E-mail: raminazarhoush@yahoo.com

Received 21 October 2012

Revised 23 May 2013

Accepted 9 June 2013