

تغییرات Anti-MCV بعد از درمان در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و ارتباط آن با اندکس فعالیت بیماری

دکتر منصور ثالثی^۱، دکتر هنگامه جمشیدی^۲، دکتر زیبا فرج زادگان^۳، دکتر هادی کریمزاده^۴

خلاصه

مقدمه: برخی مطالعات اندازه‌گیری تیترا Anti-MCV (Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies) را به عنوان یک تست اختصاصی برای تشخیص و پیشرفت بیماری آرتریت روماتوئید شناخته و سطح آن را با نمره‌ی فعالیت بیماری (Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis یا DAS28) مرتبط دانسته‌اند. هدف ما از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط تیترا این آنتی‌بادی با فعالیت بیماری و تغییرات آن طی درمان بیماران مبتلا به بیماری آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis یا RA) بود.

روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود. ۸۰ بیمار مبتلا به RA به روش آسان وارد مطالعه شدند. سطح خونی ESR و Anti-MCV اندازه‌گیری و فرم DAS28 تکمیل گردید. پس از یک دوره‌ی درمانی ۳ ماهه دوباره این مقادیر اندازه‌گیری شد. نتایج توسط آماره Student-t، Pearson و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ آنالیز گردید.

یافته‌ها: میانگین Anti-MCV قبل و بعد از درمان در افراد مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشت ($P < 0.001$). آزمون آماره Pearson ارتباط معنی‌داری در بین DAS28 و سطح Anti-MCV قبل و بعد از درمان نشان داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تست Anti-MCV باید به عنوان تست سرولوژیکی مطلوب، که قادر به تشخیص RA در مراحل اولیه بیماری است، در نظر گرفته شود. Anti-MCV با فعالیت بیماری نیز در ارتباط است.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، Anti-MCV، اندکس فعالیت بیماری.

مقدمه

اندازه‌گیری ایزوتایپ IgM فاکتور روماتوئید که امروزه به عنوان تست سرولوژیک RA در آزمایشگاه‌ها انجام می‌شود، برای این بیماری اختصاصی نیست و در بیماری‌های عفونی، سایر بیماری‌های روماتیسمی و حتی در درصدی از افراد سالم نیز می‌تواند مثبت باشد. در سال ۱۹۹۸ آشکار شد که همگی این آنتی‌بادی‌های اختصاصی RA پروتئین‌های حاوی سیتروکلین را هدف قرار می‌دهند. به تازگی امکان تهیه‌ی پپتیدهای حاوی سیتروکلین به

نیاز به یک تست سرولوژیکی حساس و اختصاصی برای تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis یا RA) در مراحل اولیه‌ی بیماری آشکار است. با توجه به این که سیر RA در بیماران مختلف، متفاوت است، چنانچه این تست با شدت و فعالیت بیماری ارتباط داشته باشد و قادر به پیش‌گویی سیر بیماری نیز باشد، مفیدتر خواهد بود.

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری به شماره‌ی ۳۸۹۰۰۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دانشیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: salesi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر منصور ثالثی

۲ درصد موارد اسکلو درما مثبت شد، اما در موارد سالم شاهد مثبت نشد. همچنین اختلافی در شیوع این آنتی بادی در بیماری اولیه (کمتر از ۲ سال) و بیماری مزمن (بیش از ۲ سال) یافت نشد (۴).

تغییر و تبدیل آنتی ژن‌ها به عنوان یک عامل محرک برای ایجاد آنتی بادی‌ها شناخته می‌شوند. در پاتوژنز RA سیترو لینه شدن پروتئین‌ها به عنوان یک عامل اصلی و مهم بروز بیماری شناخته می‌شود و تعیین آنتی بادی‌های ضد این آنتی ژن‌های سیترو لینه اساس و سنگ بنای تشخیص این بیماری بوده است. مطالعه‌ی Soos و همکاران جهت بررسی کارایی تشخیصی Anti-MCV نشان داد که حساسیت و ویژگی تشخیصی Anti-MCV برای RA به ترتیب ۷۵/۶ و ۹۱/۵ درصد بود (۵). با توجه به نتایج مطالعه‌ای که در یک گروه ۱۱۵۱ نفری از بیماران مبتلا به RA انجام شد، حساسیت Anti-MCV و Anti-CCP به ترتیب ۸۲ و ۷۲ درصد بود (۶). همچنین در بررسی تعدادی از بیماران مبتلا به RA ارتباط قابل توجهی بین Anti-MCV و اندکس فعالیت بیماری (Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis یا DAS28) یافت شد. بنابراین شاید بتوان از این آنتی بادی برای طبقه بندی شدت بیماری آرتريت روماتويد نیز استفاده کرد (۶).

در یک هم گروهی بزرگ در بیماران چینی Anti-MCV در ۷۲ درصد از بیماران با RA اولیه دیده شد. این فراوانی به طور قابل توجهی بیشتر از فراوانی این آنتی بادی در دیگر بیماری‌های روماتیسمی و یا عفونت‌ها بود. به علاوه Anti-MCV در سرم افراد سالم نیز یافت نشد. در این مطالعه حساسیت Anti-MCV، Anti-CCP2 و RF به ترتیب ۷۸/۲، ۶۱/۸ و ۷۲/۴

طور سنتتیک فراهم شده است و منجر به پیدایش تست (Anti-cyclic citrullinated protein antibodies) روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) گردیده است (۱). در این تست، با استفاده از پروتئین سنتتیک حاوی سیترو لینه، آنتی بادی‌هایی که ضد پپتیدهای سیترو لینه در سرم بیماران وجود دارد و برای RA اختصاصی می‌باشند، سنجیده می‌شود (۲).

در طول ۵ سال اخیر آنتی بادی ضد آنتی ژن‌های سیترو لینه به عنوان مارکر تشخیصی RA به بازار آمده است. آنتی بادی ضد ویمنتین سیترو لینه (Anti-Sa یا Anti-citrullinated vimentin antibodies) ابتدا در سال ۱۹۹۴ به عنوان یک مارکر بسیار ویژه برای آرتريت روماتويد شناخته شد. ولی هیچ روش تشخیصی ارزان و راحتی برای پیدا کردن این آنتی بادی در دسترس نبود. این آنتی بادی در سرم حدود ۴۰ درصد از افراد مبتلا به RA دیده می‌شود. نتایج یک مطالعه که بر روی زنجیره‌ی پپتیدهایی که از آنتی ژن بسیار خالص شده‌ی Sa جدا شده بودند انجام شد، نشان داد که آنتی Sa در واقع از خانواده‌ی آنتی بادی‌های ضد پروتئین‌های سیترو لینه بود. وجود آنتی ژن Sa در بافت سینوویال و مشاهدات اخیر در مورد وجود ویمنتین سیترو لینه در مارکروفازهای مرده، این ماده را به عنوان یک اتو آنتی ژن جالب توجه در آرتريت روماتويد مطرح کرده است. این مسأله ممکن است دیدگاه‌های جدیدی را در مورد نقش آنتی ژن سیترو لینه بافت سینوویال و آنتی بادی‌های ضد آن در پاتوفیزیولوژی RA مطرح کند (۳).

در مطالعه‌ی دیگری (Anti-MCV (Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies) در ۷۴ درصد موارد RA (ویژگی ۹۶ درصد)، ۲ درصد موارد لوپوس اریتماتوز سیستمیک، ۱۴ درصد موارد سندرم شوگرن و

می‌دهد. این رقم برای Anti-CCP، ۵/۷ برابر بود. به علاوه، وجود Anti-MCV باعث یک افزایش متوسط در اندکس کلی شارپ (SHS یا Sharp score) به میزان ۳۰ واحد بین المللی شد. در صورتی که Anti-CCP این اندکس را ۲۵ واحد بین المللی افزایش داده بود. در این مطالعه شانس پیشرفت خوردگی مفاصل با افزایش تیتراژ Anti-MCV بیشتر بود. این گونه به نظر می‌رسد که این آنتی‌بادی بیشتر با تخریب استخوانی همراه است تا تخریب غضروف و ارزش پیش‌گویی کننده‌ی این تخریب را دارد (۱۱).

با توجه به نتایج امیدوار کننده و مثبت در مطالعات انجام شده‌ی قبلی، اندازه‌گیری Anti-MCV به عنوان تست سروولوژیکی مطلوب، برای تشخیص RA در مراحل اولیه‌ی بیماری و حتی پیش‌گویی سیر بیماری است. در این مطالعه به بررسی ارتباط تیتراژ آنتی‌بادی و فعالیت بیماری و همچنین بررسی تغییرات این تست در طی درمان بیماران آرتريت روماتويد پرداختیم.

روش‌ها

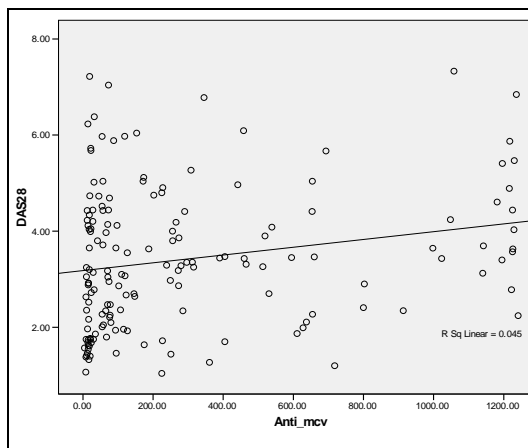
این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود و در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد. افراد مورد مطالعه بیماران مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بودند که بر اساس مصاحبه، معاینه‌ی بالینی، پاراکلینیک و مطالعه‌ی پرونده با تشخیص فوق تخصص روماتولوژی و بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا، مبتلا به آرتريت روماتويد و DAS28 آن‌ها بیش از ۳/۲ بود. روش نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی و آسان انجام شد. بیماران که رضایت به شرکت در مطالعه را داشتند تا زمان رسیدن به حجم نمونه‌ی ۸۰ نفر وارد مطالعه شدند. در شروع

درصد و ویژگی آن‌ها به ترتیب ۹۳/۴، ۹۶/۳ و ۸۰/۱ درصد بود. ترکیب Anti-MCV و Anti-CCP2 ویژگی خیلی بالا (۹۷/۸ درصد) و ارزش پیش‌گویی کننده‌ی مثبت خیلی بالایی (۹۷/۱ درصد) داشت، ولی حساسیت آن (۵۸/۸ درصد) کم بود (۷).

در یک مطالعه مثبت شدن Anti-MCV نشانگر فعالیت بیشتر بیماری و پیشرفت رادیولوژیک بیماری بوده است. تغییر در سطح Anti-MCV نسبت به تغییرات Anti-CCP ارتباط قوی تری با پارامترهای بالینی داشت. در افرادی که Anti-MCV مثبت و Anti-CCP منفی بودند، نسبت به افرادی که هر دو آنتی‌بادی منفی بود، تخریب رادیولوژیک بیشتری دیده شد. در این مطالعه Anti-MCV حساسیت بیشتر و ویژگی برابر با Anti-CCP داشت (۸).

در مطالعه‌ای که جهت بررسی سودمندی Anti-MCV برای تشخیص RA در بیماران که Anti-CCP منفی بودند و همچنین برای بررسی تیتراژ Anti-MCV در طی درمان با Infliximab در RA انجام گردید، تیتراژ Anti-MCV به طور معنی‌داری ۱۸ و ۲۴ ماه پس از درمان با Infliximab کاهش داشت. علاوه بر این، کاهش Anti-MCV ۱۲ ماه پس از درمان ارتباط معنی‌داری با بهبودی DAS28 داشت و برای مانیتور کردن درمان با این دارو مؤثر شناخته شد (۹). در یک مطالعه‌ی دیگر ارتباط قابل توجهی بین Anti-MCV و فعالیت بیماری دیده شد (۱۰). در یک بررسی هم‌گروهی بر روی ۲۳۸ بیمار مبتلا به RA، Anti-MCV و Anti-CCP ارتباط قوی و مؤثری چه از نظر وضعیت و چه از نظر سطح آنتی‌بادی با یکدیگر داشتند. نتایج این مطالعه نشان داد که تست مثبت Anti-MCV شانس پیشرفت رادیولوژیک بیماری را ۷/۳ برابر افزایش

DAS28 و سطح Anti-MCV قبل و بعد از درمان نشان داد ($P < 0/05$).



نمودار ۱. ارتباط بین Anti-MCV و DAS28 در افراد مورد مطالعه

مطالعه، اطلاعات لازم کلینیکی و پاراکلینیکی و DAS28 بیماران وارد چک لیست و Anti-MCV در نمونه‌ی خون بیماران اندازه‌گیری شد. سپس بیماران تحت درمان استاندارد RA (پردنیزولون، هیدروکسی کلروکین و متوترکسات) قرار گرفتند. در صورتی که پیش از آن این داروها را دریافت می‌کردند، دوز دارو افزایش یافت. پس از یک دوره‌ی درمان ۳ ماهه DAS28 و تیتراژ Anti-MCV در بیماران بررسی گردید. نقطه‌ی برش ۲۰ برای Anti-MCV به روش ELISA در نظر گرفته شد. داده‌های جمع‌آوری شده با کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS, Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های Paired-t و χ^2 انجام شد.

بحث

نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که میانگین Anti-MCV قبل و بعد از درمان در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد با یکدیگر تفاوت معنی‌داری داشت. Anti-MCV و ESR بعد از درمان به طور معنی‌داری کاهش یافتند. طبق مطالعات صورت گرفته در این زمینه مثبت شدن و همچنین بالا بودن تیتراژ این آنتی‌بادی نشانگر فعالیت بیشتر بیماری بود و کاهش تیتراژ آن همزمان با کاهش ESR نیز تأیید کننده‌ی این موضوع است. همچنین با بهبود شدت بیماری و کاهش سطح سرمی Anti-MCV نیز کاهش می‌یابد (۸). همان گونه که می‌دانیم که کاهش DAS28 نیز تأیید محکمی در جهت کاهش التهاب و ناتوانی‌های بیماران مبتلا به RA است. در مطالعه‌ی Bang و همکاران یک ایزوفرم جدید از ویمنتین موتاسیون یافته سیترولینه (MCV) در مایع

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۰ بیمار مبتلا به RA قبل و بعد از درمان مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران $47/2 \pm 7/7$ سال بود. ۷۰ نفر (۸۷/۵ درصد) از افراد مورد مطالعه زن و ۱۰ نفر (۱۲/۵ درصد) مرد بودند.

میانگین Anti-MCV قبل از درمان $417/2 \pm 437/05$ و بعد از درمان $293/4 \pm 168/05$ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر (IU/ml) بود. آزمون Paired-t نشان داد که میانگین Anti-MCV قبل و بعد از درمان در افراد مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

میانگین ESR قبل از درمان $18/3 \pm 33/78$ و بعد از درمان $8/9 \pm 15/02$ بود ($P < 0/012$). میانگین نمره‌ی DAS28 قبل از درمان $4/35 \pm 1/5$ و بعد از درمان $2/53 \pm 1/0$ بود ($P < 0/001$). آزمون همبستگی Pearson ارتباط معنی‌داری بین سطح

بر می‌آید، این نکته است که تست مثبت Anti-MCV دلالت بر وجود یک فرایند التهابی دارد. این التهاب چه ناشی از ماهیت خود بیماری باشد و چه ناشی از التهاب مفاصل درگیر، نشانه‌ی پیشرفت بیماری است و با درمان بیماری و کاسته شدن از شدت التهاب از میزان Anti-MCV نیز کاسته می‌شود. البته کاهش روند التهابی با بهبود سطح ESR و نیز بهبود DAS28 همراه است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج امیدوار کننده و مثبت در مطالعات انجام شده‌ی قبلی و نیز نتایج حاصل از مطالعه‌ی ما، تیتراژ سرمی Anti-MCV با کاهش فعالیت بیماری کاهش و با افزایش آن افزایش می‌یابد. در نتیجه برای تعیین استراتژی درمان در بیماران مختلف کمک کننده است و لازم است که پزشکان ما ضمن آشنایی بیشتر با این مارکر از آن به عنوان تست آزمایشگاهی معمول در ارزیابی آرتريت روماتويد استفاده کنند.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی ما، حجم نمونه‌ی کم بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با حجم بیشتر برای تأیید نتایج انجام شود. همچنین اندازه‌گیری سایر پروتئین‌های سیتروولینه که در پاتوژنز RA دخالت دارند نیز می‌تواند بیشتر به تشخیص ماهیت سیتروولیناسیون و ارتباط آن با فعالیت بیماری کمک کند.

تشکر و قدردانی

انجام این پژوهش بدون حمایت‌های معنوی و مادی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان میسر نبود.

مفصلی بیماران RA مشخص گردید و در بررسی تعدادی از بیماران RA ارتباط قابل توجهی بین Anti-MCV و DAS28 یافت شد. محققین این مطالعه این گونه عنوان کردند که شاید بتوان از این آنتی‌بادی برای طبقه‌بندی شدت بیماری RA نیز استفاده کرد (۶). در مطالعه‌ی ما نیز ارتباط بین Anti-MCV و DAS28 معنی‌دار بود.

نتایج مطالعه‌ی Innala و همکاران نشان داد که در بیماران با Anti-MCV مثبت DAS28 به میزان کمتری کاهش یافت (۱۲). همچنین در مطالعه‌ی Nicaise و همکاران تیتراژ Anti-MCV پس از ۱۸ و ۲۴ ماه پس از درمان با Infliximab کاهش یافت. این کاهش با بهبودی DAS28 ۱۲ ماه پس از درمان همراه بود (۹). در مطالعه‌ی ما نیز با درمان استاندارد بیماری تیتراژ Anti-MCV کاهش داشت.

ثابت شده است که آنتی‌بادی ضد پپتیدهای سیتروولینه (Anti-citrullinated protein antibodies یا ACPA) می‌تواند به عنوان یک عامل پیش‌گویی کننده در تخریب رادیولوژیک بیماری در RA نیز مطرح باشد. در مطالعه‌ی Syversen و همکاران نشان داده شد که تست مثبت Anti-MCV شانس پیشرفت رادیولوژیک بیماری را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که این آنتی‌بادی بیشتر با تخریب استخوانی همراه است و ارزش پیش‌گویی کننده‌ی این تخریب را نیز دارد (۱۱). البته در مطالعه‌ی ما ارتباط بین خوردگی استخوان و تیتراژ Anti-MCV بررسی نگردید.

آنچه از نتایج مطالعه‌ی ما و مطالعات دیگر محققان

References

- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic

determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998; 101(1): 273-81.

2. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1831-5.
3. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(2): R142-R150.
4. Poulsom H, Charles PJ. Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(1): 4-10.
5. Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, Fekete A, Zeher M, Horvath IF, et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(8): 1658-63.
6. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8): 2503-11.
7. Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(6): 1136-42.
8. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjoberg O, van VR, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1): 36-45.
9. Nicaise RP, Grootenboer MS, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(6): R142.
10. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29(11): 1315-21.
11. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewe R, Lie BA, Odegard S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 345-51.
12. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008; 35(6): 1002-8.

Anti-MCV Changes in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and its Relation to Disease Activity

Mansour Salesi MD¹, Hengameh Jamshidi MD², Ziba Farajzadegan MD³,
Hadi Karimzadeh MD⁴

Abstract

Background: In some studies Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies (Anti-MCV) was known as a specific marker to diagnose and evaluate the process of rheumatoid arthritis (RA). In this study our aim was to evaluate the relationship between the disease activity score (DAS28) and serum titer of Anti-MCV in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: This study was a clinical trial in which 80 patients with RA were enrolled. All patients were treated for 3 months. ESR, Anti-MCV and DAS28 were measured before and after the treatment. Data was analyzed by Paired t-test and χ^2 .

Findings: Anti-MCV titer was decreased significantly after treatment ($P < 0.001$). Pearson test showed a significant correlation between DAS28 and Anti-MCV titer ($P < 0.05$).

Conclusion: Our findings suggested that Anti-MCV should be one of the serologic tests for evaluating DAS28 in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Anti-MCV, Disease activity score.

* This paper is derived from a specialty thesis No. 389009 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Community and Preventive Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Associate Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mansour Salesi MD, Email: salesi@med.mui.ac.ir