

بررسی همراهی آروزیون مفصلی با یافته های بالینی و آزمایشگاهی در آرتريت روماتويد

دکتر زهرا بصیری*، دکتر ماندانا بیرانوند**، دکتر ابراهیم نادى***، دکتر محمود غلیاف*، دکتر محمد صامت****

دریافت: ۸۷/۷/۳۰ ، پذیرش: ۸۸/۲/۹

چکیده:

مقدمه و هدف: آرتريت روماتويد یک بیماری التهابی مزمن پیشرونده است که درد و سفتی مفصل در نهایت باعث تخریب مفصلی می شود. تعیین علائم بالینی و بیومارکرها مشخص می کند که چه بیمارانی از درمان گسترده برای جلوگیری از تخریب و ناتوانی مفصل سود می برند. در این مطالعه ارتباط بین آروزیون مفصل در بیماران آرتريت روماتويد نسبت به یافته های بالینی (خشکی صبحگاهی، خستگی، ندول روماتويد، تعداد و وجود مفاصل دردناک، تعداد و وجود مفاصل متورم) و یافته های آزمایشگاهی (RF-CRP-ESR) بررسی شده است.

روش کار: این مطالعه بصورت توصیفی مقطعی روی ۲۶۶ بیمار مبتلا به آرتريت روماتويد مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان مباشر کاشانی همدان انجام شده است. شرح حال بیماران، معاینه بالینی و آزمایشات لازم از آنها بعمل آمد و سپس نتایج در پرسشنامه ثبت شد. اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آماری Chi-square تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج: بین وجود مفاصل دردناک در معاینه، تعداد مفاصل دردناک، وجود مفاصل متورم با آروزیون رابطه معنی داری وجود داشت (به ترتیب $P=0.05$ ، $P=0.05$ و $P=0.01$). همینطور آروزیون مفصلی با خشکی صبحگاهی، ندول روماتويد، خشکی ارتباط معنی داری داشت یعنی در صورت وجود موارد فوق آروزیون مفصلی بیشتر دیده می شود (به ترتیب $P=0.00$ ، $P=0.04$ و $P=0.001$)، اما بین تعداد مفاصل متورم، ESR، بالا، CRP + و RF + ارتباط معنی داری دیده نشد (به ترتیب $P=0.66$ ، $P=0.182$ و $P=0.32$).

نتیجه نهائی: جهت تعیین آروزیون مفصلی مجموعه ای از علائم کلینیکی و پاراکلینیکی کمک کننده است.

کلید واژه ها: آرتريت روماتويد / آروزیون / علائم آزمایشگاهی / یافته های بالینی

مقدمه:

عوامل پیش بینی کننده آروزیون مفصلی شامل بیماری مداوم تر و شدیدتر، وجود فاکتور روماتويد ندول روماتويد و $HLADR_4^+$ است (۲). تغییرات تخریبی رادیولوژیک مفصل یک معیار مهم پیش بینی کننده پیش آگهی در آرتريت روماتويد است (۳،۴). تغییرات تخریبی زودرس مارکر پیش آگهی بد است (۵،۶) گرچه در

آرتريت روماتويد یک بیماری التهابی مزمن پیشرونده است که باعث درد و سفتی، تورم و تخریب بافت مفصل می شود. بعضی بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد تظاهرات خارج مفصلی مثل ندول روماتويد، بیماری بافت بینابینی ریه و واسکولیت دارند (۱).

* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (basiri@umsha.ac.ir)

** استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*** دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** متخصص داخلی

CRP و RF و رادیوگرافی از دست انجام گرفت. ESR به روش westergren اندازه گیری شده و حد نرمال آن بر حسب سن و جنس در مردان نصف سن بیمار و در زنان نصف مجموع سن و عدد ۱۰ به عنوان حداکثر میزان نرمال ESR در نظر گرفته شد (۱۵).

محدوده نرمال CRP به روش الیزا با کیت ۹۶ تستی DRG ۰/۲۵-۱/۱۶ می باشد. در مورد RF به روش الیزا با کیت ۹۶ تستی IgM شرکت DRG، میزان ۲۰ IU/ml نرمال در نظر گرفته شد.

با استفاده از گرافی استاندارد مچ دست هر دو طرف وجود روزیون استخوانی مشخص شد. این بیماران براساس معیارهای بازبینی شده انجمن روماتولوژی آمریکا مورد مطالعه قرار گرفتند (۱۶، ۱۷).

بیماران مورد مطالعه بیماری روماتیسمی یا غیر روماتیسمی دیگری نداشتند. آزمایشات توسط یک آزمایشگاه انجام گرفت و همه بیماران توسط یک نفر معاینه گردیدند. رادیوگرافی نیز در یک منطقه (درگیر) و توسط یک فرد رادیولوژیست تنظیم گردید و سپس اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون χ^2 با هم مقایسه شدند.

نتایج:

از ۲۶۶ بیمار RA مورد مطالعه ۳۴ بیمار (۱۲/۸٪) مرد با میانگین سنی $48/12 \pm 15/43$ سال و ۲۳۲ بیمار (۸۷/۲٪) زن با میانگین سنی $45/96 \pm 13/04$ سال بودند، یعنی ابتدای زن به مرد $6/5$ به ۱ بود. بیشترین بیماران در گروه سنی ۳۱ تا ۵۰ سال (۴۷ درصد) و ۵۱ تا ۷۰ سال (۳۶/۸ درصد) بودند. در تمام گروههای سنی میزان ابتلا در زنان، بیشتر از مردان بود.

از ۲۶۶ بیمار، ۲۴۶ بیمار مفصل دردناک داشتند که از این تعداد در ۹۸ بیمار (۳۹/۸٪) روزیون دیده شد و ۱۴۸ بیمار (۶۰/۲٪) باقیمانده فاقد روزیون بودند. ۲۰ بیمار مفصل دردناک نداشتند که از این تعداد ۲ بیمار (۱۰٪) روزیون دیده شد و بقیه بیماران ۱۸ نفر (۹۰٪) فاقد روزیون بودند که نشاندهنده تفاوت معنی داری می باشد ($P=0/05$).

از نظر تعداد مفاصل دردناک از ۲۴۶ بیمار مورد مطالعه در ۹۸ نفر (۳۹/۸٪) روزیون دیده شد و در ۱۴۸ مورد (۶۰/۲٪) روزیون دیده نشد. در ۹۸ بیمار با روزیون، ۷ نفر (۷/۱۴٪) کمتر از ۳ مفصل دردناک، ۳۶ نفر (۳۶/۷۳٪)

مطالعات پیشرفت بیماری با خوردگی های مفصلی ارتباط خطی دارد (۷) اما میزان روزیونهای جدید در سالهای اول در پروسه روماتوئید بالاست (۸، ۶). تغییرات تخریبی اولیه در دست ها و پاها به نظر می رسد پیش بینی کننده ناتوانی طولانی مدت است (۹) گرچه تغییرات عواملی مثل RF (۱۲-۱۰، ۸) همراه با پیشرفت تغییرات رادیولوژی در اغلب بیماران است لیکن در مورد نقش عوامل دیگر مثل HLA-B₂₇ (۱۱) و افزایش فعالیت بیماری در مراحل اولیه اختلاف نظر وجود دارد (۱۳).

یکی از یافته های مورد بررسی در رادیوگرافی خوردگی های استخوانی است که در شروع بیماری شایعتر است. تقریباً ۷۰٪ بیماران روزیونهایی در دست و پا دارند که در انتهای سال اول و دوم بیماری است (۱۴). تغییرات تخریبی رادیولوژیک مفاصل بزرگ مشخصاً در ارتباط با آسیب جدی دست و پاها، اندکس و ناتوانی فیزیکی بیماری و فعالیت کلی بیماری است (۱۵). وجود RF+ همراه با روزیون مفصلی است (به میزان ۱/۸۰ یا ۶۰ نفلومتری) در بیمارانی که تیترا RF مثبت داشتند در طی ۴ سال پیگیری روزیون دیده شده است که در ۳ سال اول از شروع علائم روزیون بیشتری در افراد با فاکتور روماتوئید با IgA⁺ وجود دارد. تعداد مفاصل بالای ۲۰ در شروع بیماری پیش بینی کننده فعالیت بیماری در آینده است (۱۶). ESR بالای ۶۰ بطور مداوم در سال اول همراه با روزیون مفصلی طی ۱۰-۷ سال بوده است.

مطالعه اخیر همراهی بین روزیون مفصلی را در بیماران آرتریت روماتوئید با معیارهای بالینی مثل خشکی صبحگاهی، خستگی، ندول روماتوئید، وجود و تعداد مفاصل دردناک و متورم و همینطور با معیارهای آزمایشگاهی مثل CRP، RF، ESR بررسی می نماید.

روش کار:

در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۲۶۶ بیمار مبتلا به RA که جهت ویزیت اولیه یا پیگیری درمانی در سال ۱۳۸۴ به درمانگاه بیمارستان مباشر کاشانی همدان مراجعه نموده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. از این بیماران شرح حال کامل و معاینه بالینی بعمل آمد و در پرسشنامه وجود مفاصل دردناک، وجود مفاصل متورم، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک، وجود خشکی صبحگاهی، خستگی و ندول روماتوئید ثبت گردید. همین طور جهت این بیماران آزمایشات CBC، ESR،

وجود داشت که در این افراد در ۵۷ نفر (۴۷/۹٪) آروزیون دیده شد و ۶۲ نفر (۵۲/۱٪) بدون آروزیون بودند. در ۱۴۷ بیمار خستگی وجود نداشت که از این تعداد ۴۳ نفر (۲۹/۳٪) با آروزیون و ۱۰۴ نفر (۷۰/۷٪) بدون آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی داری می باشد (P=۰/۰۰۱).

در بیماران مورد مطالعه ۱۹۳ بیمار ESR نرمال داشتند که در این افراد در ۷۰ نفر (۳۶/۳٪) آروزیون دیده شد و ۱۲۳ نفر (۶۳/۷٪) بدون آروزیون بودند. در ۳۳ بیمار ESR ۱/۵ برابر نرمال بود که در این افراد ۱۱ نفر (۳۳/۳٪) با آروزیون و ۲۲ نفر (۶۶/۷٪) بدون آروزیون بودند. در ۲۳ بیمار ESR ۲ برابر نرمال بود که در این افراد در ۱۴ مورد (۶۰/۹٪) آروزیون وجود داشت و ۹ مورد (۳۹/۱٪) بدون آروزیون بود. در ۱۳ بیمار ESR ۲/۵ برابر نرمال بود که در ۴ بیمار (۳۰/۸٪) آروزیون وجود داشت و ۹ بیمار (۶۹/۲٪) بدون آروزیون بودند. در ۴ بیمار ESR بیش از ۲/۵ برابر نرمال بود که در ۱ بیمار (۲۵٪) آروزیون دیده شد و ۳ بیمار (۷۵٪) بدون آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی داری نمی باشد (P=۰/۱۸۲).

از بیماران مورد مطالعه ۲۴۲ بیمار CRP⁺ و ۲۴ بیمار CRP⁻ داشتند که از افراد CRP⁺ ۱۰ نفر (۴۱/۷٪) آروزیون و ۱۴ نفر (۵۸/۳٪) بدون آروزیون بودند در حالی که در افراد با CRP⁻ ۹۰ بیمار (۳۷/۲٪) آروزیون داشتند و ۱۵۲ نفر (۶۲/۸٪) بدون آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی داری نمی باشد (P=۰/۶۶۶).

در بیماران مورد مطالعه ۲۰۴ بیمار RF⁺ و ۶۲ مورد RF⁻ بودند که از بیماران RF⁺ ۸۰ نفر (۳۹/۲٪) با آروزیون و ۱۲۴ نفر (۶۰/۸٪) بدون آروزیون بودند. از ۶۲ بیمار RF⁻ در ۲۰ بیمار (۳۲/۳٪) آروزیون وجود داشت و ۴۲ نفر (۶۷/۷٪) بدون آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی داری نمی باشد (P=۰/۳۲).

بحث:

در مطالعه ای که روی ۶۸۵ بیمار قفقازی با آرتریت روماتوئید بعمل آمد و تغییرات بالینی با یافته های کلینیکی و آزمایشگاهی بررسی شد، بین معیارهای التهابی و یافته های رادیولوژیک ارتباط خیلی مشخصی دیده شد و بعضاً " دیده شد که وجود Ab اینترلوکین M2L 1α پیش بینی کننده پروگنوز بد در RA است و در پاتوژنز بیماری نقش دارد (۱۸).

در مطالعه ای که روی ۶۵ بیمار RA که در شروع

۳-۶ مفصل دردناک و ۵۵ نفر (۵۶/۱۲٪) بیشتر از ۶ مفصل دردناک داشتند در حالی که در ۱۴۸ نفر بیماران بدون آروزیون ۲۳ بیمار (۱۵/۵٪) کمتر از ۳ مفصل، ۶۱ نفر (۴۳/۲۴٪) بین ۳-۶ مفصل و در ۶۴ بیمار (۴۳/۲۴٪) بیشتر از ۶ مفصل دردناک دیده شد که نشاندهنده اختلاف معنی دار می باشد (P=۰/۰۰۵).

از ۲۶۶ بیمار در ۲۲۴ بیمار مفاصل متورم دیده شد که از این تعداد ۹۱ نفر (۴۰/۶٪) با آروزیون مفصلی و ۱۳۳ نفر (۵۹/۴٪) فاقد آروزیون مفصلی بودند. در ۴۲ بیمار مفاصل متورم دیده نشد که در این افراد ۹ نفر (۲۱/۴٪) آروزیون دیده شد و ۳۳ نفر (۷۸/۳٪) بدون آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی دار می باشد (P=۰/۰۰۱).

از ۲۲۴ بیماری که مفاصل متورم داشتند در ۷۷ بیمار کمتر از ۳ مفصل متورم بود که از این تعداد در ۲۵ نفر (۳۲/۵٪) آروزیون دیده شد و ۵۲ نفر (۶۷/۵٪) بدون آروزیون بودند.

در ۹۸ بیمار تعداد مفاصل متورم بین ۳-۶ بود که از این تعداد ۴۳ نفر (۴۳/۹٪) با آروزیون و ۵۵ نفر (۵۶/۱٪) بدون آروزیون بودند.

در ۴۹ بیمار تعداد مفاصل متورم بیش از ۶ عدد بود که در ۲۳ نفر (۴۶/۹٪) آروزیون دیده شد و ۲۶ نفر (۵۳/۱٪) فاقد آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی داری نمی باشد (P=۰/۱۸).

از ۲۶۶ بیمار مورد مطالعه خشکی صبحگاهی در ۲۱۱ بیمار وجود داشت که در ۱۰۶ بیمار کمتر از یکساعت بود و از این تعداد در ۳۵ نفر (۳۳٪) آروزیون مفصلی دیده شد و در ۷۱ نفر (۶۷٪) آروزیون وجود نداشت. در ۱۰۵ بیمار خشکی صبحگاهی یکساعت یا بیشتر بود که از این تعداد ۴۸ نفر (۴۵/۷٪) با آروزیون مفصلی و ۵۷ نفر (۵۴/۳٪) بدون آروزیون مفصلی بودند که نشاندهنده اختلاف معنی دار می باشد (P=۰/۰۰۴).

از بیماران مورد مطالعه در ۲۳ بیمار ندول روماتوئیدی دیده شد که در این افراد در ۱۸ نفر (۷۸/۳٪) آروزیون مفصلی دیده شد و ۵ بیمار (۲۱/۷٪) بدون آروزیون بودند. در ۲۴۳ بیمار ندول روماتوئید وجود نداشت که در این افراد در ۸۲ نفر (۳۳/۷٪) آروزیون وجود داشت و ۱۶۱ نفر (۶۶/۳٪) بدون آروزیون بودند که نشاندهنده اختلاف معنی دار در این افراد می باشد (P=۰/۰۰).

از ۲۶۶ بیمار مورد مطالعه در ۱۱۹ بیمار خستگی

پنی سیلین ، کلروکین ، داپسون قرار گرفتند. ESR ، CRP و تغییرات رادیولوژیکی بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که در ۶ ماه اول درمان علیرغم پاسخ کلینیکی پیشرفت در تخریب مفصل در رادیوگرافی اتفاق افتاد اما بعداً وقتی که ESR و CRP کنترل شد تخریب با سرعت کمتری ایجاد شد (۲۳).

۳۵۹ بیمار با RA فعال در طی یک مطالعه آینده نگر تصادفی ۵ ساله بررسی شدند. CRP هر ۶ ماه بدست آمد. بیماران بر اساس میزان CRP به ۴ گروه <۶ ، ۶-۱۲ ، ۱۲-۲۵ و >۲۵ mg/ml تقسیم بندی شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که تیترا بالاتر CRP همراه با پیشرفت رادیولوژیکی بیشتر است. گرچه پیشرفت رادیولوژیکی در مفاصل نرمال و آسیب دیده با وجود سطح نرمال CRP اتفاق می افتد درگیری مفاصل جدید در مقایسه با مفاصل آسیب دیده کمتر اتفاق افتاد (۲۴).

در یک مطالعه که در مورد ارتباط بین CRP و ESR با آسیب رادیولوژیک مفصلی در مراحل اولیه RA انجام شد در ۱۴۹ بیمار ماهانه CRP و هر ۶ ماه تغییرات رادیولوژیک دستها و پاها بررسی شد. نتایج نشان داد که بررسی CRP می تواند در آینده پیش بینی کننده آسیب مفصل باشد (۲۵). در مطالعه ما بین CRP و ESR و تغییرات رادیولوژیکی ارتباط واضحی پیدا نشد ، علت آن این است که همه بیماران ما در یک مرحله بررسی نشدند و اکثر آنها مدت زمانی طولانی از بیماریشان گذشته بود. در مورد ارتباط RF و آروزیون با هم ارتباط معنی داری پیدا نشد ، در حالیکه طبق مطالعات گذشته RF⁺ همراه با آروزیون طی ۶ سال اول بوده است (۱۴).

نتیجه نهایی :

آروزیون مفصلی با وجود خشکی صبحگاهی، خستگی، ندول روماتوئید و وجود مفاصل دردناک ارتباط معنی دار دارد اما آروزیون مفصلی با تعداد مفاصل متورم و وجود مفاصل متورم در معاینه ارتباط معنی داری ندارد. ESR بالا ، CRP مثبت و فاکتور روماتوئید مثبت با وجود آروزیون ارتباط معنی داری نداشت. جهت تعیین آروزیون در بیماری آرتريت روماتوئید در آینده مجموعه ای از علائم بالینی و پاراکلینیکی کمک کننده است.

منابع :

1. Valdimarrsson H , Jonsson T. Predictive value of rheumatoid factors isotype for radiologic pro-

بیماری آروزیون نداشتند بعمل آمد دیده شد ، ۹۱٪ بیمارانی که IgM RF یا IgA RF مثبت داشتند طی ۳ سال دچار آروزیون شدند. در حالیکه در افرادی که تنها IgM RF یا IgG RF مثبت داشتند در ۳۰٪ موارد آروزیون دیده شد و نتیجه گرفتند که IgA RF در ارزیابی پروگنوستیک زودرس در RA مفید است (۱۹،۲۰).

در مطالعه ای که ۱۶ بیمار با RA طی ۴ تا ۲۵ ماه از نظر تغییرات رادیولوژیک (آروزیون، اسکروز، کاهش فاصله) و غلظت CRP ، INF a ، غلظت ترومبوسیت ها، سروتونین و نیز IL-1 soluble receptor و IL-1 receptor Ab تیپ I ، IL-6 ، ESR بررسی شده اند دیده شد که پیشرفت تغییرات رادیولوژیکی که در مفاصل تمپورومدیولار (مجموعه ای فکی) بیماران RA خوب کنترل نشده طی ۴۶-۲۵ ماه اتفاق می افتد در ارتباط با سطح خونی ۵ هیدروکسی تریپتوفان (5HT) ، اینترلوکین ۱ (IL-1SR) است (۲۱).

در بررسی دیگری که روی ۱۸۷ بیمار با RA که در خاموشی بودند و از نظر کلینیکی و رادیولوژیکی در طی ۲ سال پیگیری شده بودند بعمل آمد در بیمارانی که از نظر کلینیکی در خاموشی بودند بطور نادر علائم رادیولوژی تخریب مفصلی اتفاق افتاده است و مطرح کننده آن است که در طول دوره هایی که بیماری از نظر کلینیکی خاموش است نیاز به بررسی مارکهای التهابی و همینطور نیاز به مصرف دارو برای جلوگیری از آسیب مفید است که مستقل از فعالیت بیمار است (۲۲).

در مطالعات قبلی تعداد مفاصل متورم پیش بینی کننده فعالیت آینده بیماری است و التهاب کلی مفاصل همراه با پیشرفت تغییرات رادیولوژیک طی یکسال بوده است (۱۹) اما در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین تعداد مفاصل متورم و آروزیون دیده نشد.

در مطالعه حاضر بین ندول روماتوئیدی و خستگی با آروزیون ارتباط معنی داری دیده شد و بین CRP⁺ و آروزیون مفصلی ارتباط معنی دار دیده نشد در حالیکه در مطالعات انجام گرفته (۱۹) وجود CRP ۲ برابر نرمال در مراحل اولیه همراه با آروزیون طی ۴ سال آینده بوده است. در این مطالعه بین ESR بالا و آروزیون نیز ارتباط معنی دار پیدا نشد در حالیکه در مطالعات قبل ESR بالا همراه با آروزیون مفصلی طی ۱۰ سال بوده است (۱۹).

در یک بررسی ۱۵۰ بیمار با RA تحت درمان با

- gressive in patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 189-90.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American rheumatism association 1987 revised criterion for classification of RA. *Arthritis Rheum* 1988;33:315-24.
 3. Nakamura RM. Progressive the use of biochemical and biological markers for evaluation of RA. *J Clin Lab Anal* 2000;14: 305-13.
 4. Pinals RS. Polyarthritits and fever. *N Engl J Med* 1994; 33: 769-74.
 5. Saraux A, Bethelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Heang S. Ability of the American college of rheumatology 1987 criteria to predict RA in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2485-91.
 6. Klim JM, Weisman MH. When does RA begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000; 32: 473-84.
 7. American college of rheumatology sub committee of RA guidelines. Guidelines for the management of RA. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
 8. Posnett DN, Edinger J. When do microbes stimulate rheumatoid factor? *J Exp Med* 1997; 185: 1721-3.
 9. Solytes AJ, Axford JS, Satten BJ. Rheumatoid factor. Where are we now? *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 281-6.
 10. Valvestad E, Wilfred LL, Kristofferson EK. Measurement of IgM rheumatoid factor by ELISA. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 366.
 11. Hamaki J, Ozeki Y, Matsui T, Yoshinobo Y, Inove T, Yukitabe J. Binding of human IgM from of rheumatoid factor to IgG of izaninolo species. *Comp Biochem Physiol* 1995; 112B: 683-8.
 12. Ras S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparing study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA RF. *Ann Rheum Dis* 2002;61:505-10.
 13. Vander Heijde OM. Plan a ray in RA. Overview of scoring methods their reability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.
 14. Kupper HH, van Leeven MA, van Riel PLCM, Prevee ML, Houfman PM, Lelkema WF. Radiographic damage in large join in cary RA , relationship with radiologic damage in hands and feet , disease activity and physical disability. *Br J Rheumatol* 1994; 36: 855-860.
 15. Kavanavgh A, Michael SC, Cush J. Rheumatology diagnosis and therapeutics. New York: Lippincott Williams & Wilkins , 2005: 32.
 16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 17. Saraux A, Berthelot M, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American college of rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44: 2485-91.
 18. Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis : association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins. *Scand J Rheumatol Suppl* 2004; 118: 1-38.
 19. Jorgenson C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sang J. IgA stage RF in RA clinical implication. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 301-4.
 20. Teitsson J, Withrington RH, Seifert NH, Valdimarsson H. Perspective study of early RA prognostic value of IgA RF. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 673-8.
 21. Voga U, Alstergren P, Leibur E, Kallicorn R, Kopp S. Progression of radiologic change in the TMJ of patients with RA in relation to inflammatory markers. *Acta Odontol Scan* 2004 Feb ; 62(1): 7-13.
 22. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezeemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with RA in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004 Jan ; 50(1): 36-42.
 23. Dawes PT, Fowler PD, Fisher J, Lawton A, Shadform MF. Treatment with control the CRP and ESR reduce radiological progression. *Br J Rheumatol* 1986 Feb; 25(1): 44-9.
 24. Plant MJ, Williams AL, O' Sullivan MM, Lewis PA, Jessop JD. Relationship between time-CRP level and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 Jul; 43(7): 1473-7.
 25. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ, Van Riel PL, Kuper IH, Van de Puttr LB, et al. Assessment of rheumatoid arthritis acting in clinical trial and clinical practice. *J Rheumatol* 1997 Jan; 24(1): 20-7.