

Probable risk factors of rheumatoid arthritis, a case control study

Maryam Mobini

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received 6 February, 2010 ; Accepted 19 April, 2010)

Abstract

Background and purpose: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune-inflammatory disease that may lead to joint destruction and disability. The purpose of this study was to evaluate the influence of life style, reproduction, and some external factors on the development of rheumatoid arthritis.

Materials and methods: This is a case-control study, comprised of 184 cases and 184 controls. Possible etiological factors were collected by questionnaire. All variables were analyzed by T test and X^2 (SPSS version 17) and P value <0.05 was considered significant. Odds Ratio (OR) for possible environmental factors was calculated.

Results: There were no difference in age, smoking, asthma or allergy history, trauma, vaccination, parent death before puberty and living in city between RA patients and controls.

Divorce was significantly more common in RA ($P= 0.04$) and the level of education was inversely associated with RA ($P= 0.03$) and $OR=1.69$ ($CI=1.12 - 2.55$), exposure to domestic animals and having more than three children were more common in RA but these differences were not statistically significant. In most of the RA patients, the onset of the disease was winter ($P= 0.02$).

Conclusion: Divorce and low education levels were associated with RA. Because of higher prevalence of RA in winter, more studies on the association of winter environmental factors and RA are recommended.

Key words: Rheumatoid arthritis, educational status, life style, environmental exposure

J Mazand Univ Med Sci 2009; 20(75): 38-44 (Persian).

بررسی ریسک فاکتورهای احتمالی بیماری آرتریت روماتوئید در یک مطالعه مورد شاهدی

مریم مبینی

چکیده

سابقه و هدف: آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی خود ایمنی است که می تواند منجر به تخریب مفصل و ناتوانی شود. این مطالعه به منظور ارزیابی تأثیر نحوه زندگی، عوامل مرتبط با زاد و ولد و دیگر عوامل محیطی در آرتریت روماتوئید طراحی گردید.

مواد و روش ها: مطالعه به صورت مورد-شاهدی در ۱۸۴ بیمار دچار آرتریت روماتوئید و ۱۸۴ فرد غیر مبتلا ابعنوان کنترل انجام گردید. اطلاعات مربوط به آرتریت روماتوئید، وجود فاکتور روماتوئید و عوامل محیطی در بیماران و کنترل ثبت گردید و با استفاده از روش t test و X^2 به مقایسه متغیرهای کمی و کیفی پرداخته شد و $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد و برای محاسبه شانس مواجهه از Odd Ratio استفاده گردید.

یافته ها: بین گروه آرتریت روماتوئید و کنترل تفاوتی از نظر سن، مصرف سیگار، آسم یا آلرژی، سابقه تروما یا جراحی، واکسیناسیون، سابقه مرگ والدین قبل از بلوغ و شهرنشینی وجود نداشت. سابقه طلاق در ۱۲/۷ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وجود داشت در حالی که در گروه کنترل هیچ موردی از طلاق گزارش نشد ($p = 0/04$). سطح تحصیلات ارتباط معکوس با وقوع آرتریت روماتوئید داشت ($p = 0/03$) و میزان OR معادل ۱/۶۹ بود ($95\% CI = 1/12-2/55$). نگهداری از حیوانات و تعداد بیش از سه فرزند در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بیشتر بود ولی تفاوت معنی دار نبود. شروع بیماری در فصل زمستان در گروه سرونکاتیو بیشتر از سروپوزیتیو بود ($p = 0/02$).

استنتناج: سطح تحصیلات پائین با وقوع آرتریت روماتوئید مرتبط است. شروع بیشتر بیماری در فصل زمستان، نیاز به بررسی بیشتر دارد.

واژه های کلیدی: آرتریت روماتوئید، سطح تحصیلات، شیوه زندگی، تماس محیطی

مقدمه

در زنان بیشتر دیده می شود (۲). در ایران در مطالعه جمعیتی بر اساس طرح Community oriented program for control of rheumatic disease (COPCORD) شیوع آرتریت روماتوئید معادل ۱۹/۰ درصد بود (۳).

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی خود ایمنی است که می تواند منجر به تخریب مفصل و ناتوانی شود و میزان بقا این بیماران به میزان ۱۰-۳ سال کاهش می یابد (۱). شیوع بیماری در دنیا ۱۰ درصد برآورد شده و

E-mail: mmobini50@yahoo.Com

مؤلف مسئول: مریم مبینی - ساری: بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، بخش داخلی
گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۱/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۱۲/۲۵ تاریخ تصویب: ۸۹/۱/۳۰

ایجاد بیماری‌های خود ایمنی از جمله آرتریت روماتوئید بستگی به تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی دارد. ۵۰ درصد از علت وقوع آرتریت روماتوئید وابسته به ژنتیک می‌باشد (۴) در سایر موارد عوامل محیطی را عامل بیماری دانسته‌اند. در بسیاری از موارد خود ایمنی رخ نمی‌دهد مگر اینکه یک حادثه اضافه مانند عوامل محیطی، باعث افزایش بیان استعداد به بیماری شوند (۵). شواهد تاریخی اندکی از وقوع آرتریت روماتوئید قبل از صنعتی شدن وجود دارد. وقوع و شیوع بیماری از سال ۱۹۶۰ در نواحی مختلف دنیا در حال کاهش است (۱). در حالیکه در یک بررسی افزایش وقوع بیماری در زنان بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۷ مشاهده گردیده است (۶). وجود این تفاوت‌ها در افزایش یا کاهش میزان وقوع بیماری در مطالعات مختلف، نیاز به بررسی نقش عوامل محیطی را بیش از پیش ضروری می‌نماید. در بعضی مطالعات مطرح شده زندگی در مناطق مرتفع و نواحی با تاریخچه زیستی قدیمی با افزایش ریسک آرتریت روماتوئید همراهی دارد و این ممکن است ناشی از تفاوت‌های رفتاری در نواحی مختلف، آب و هوا، برخورد با عوامل محیطی گوناگون، تشخیص آرتریت روماتوئید یا عوامل ژنتیکی باشد (۷).

در مطالعات قبلی ارتباط عفونت‌ها و واکسیناسیون (۹،۸،۵)، مصرف سیگار (۱۵-۱۰)، عوامل مرتبط با زاد و ولد (۱۸،۱۲-۱۵) میزان تحصیلات (۱۵،۱۲) ابتلا به آسم و آلرژی (۴،۱۲) و شهرنشینی (۴) با وقوع بیماری مطرح گردیده است.

از زمان کشف فاکتور روماتوئید در سال ۱۹۴۰ بیشتر مطالعات با حضور این اتوانتی‌بادی با پاتوفیزیولوژی آرتریت روماتوئید شدید گره خورده است. ممکن است آرتریت روماتوئید یک بیماری منفرد نباشد، بلکه یک سندرم با حداقل ۲ بیماری مشخص و اتیولوژی متفاوت باشد (۱۱). لذا ضروری است زیر گروه‌های مختلف آرتریت روماتوئید (سروپوزیتیو و سرونگاتیو) را جدا کنیم و به بررسی فاکتورهای محیطی و ژن‌ها در شروع و سیر بیماری پردازیم.

فاکتور روماتوئید در ۷۰ تا ۹۰ درصد بیماران با آرتریت روماتوئید یافت می‌شود ولی مطالعات بر پایه جمعیت این میزان را کمتر گزارش کرده‌اند (۲). در یک بررسی میزان Odds ratio برای فاکتور روماتوئید معادل $11/2 - 680/1$ (CI 95% = ۸۷/۴۲ بود (۱۹).

هنوز در ایران مطالعه‌ای در خصوص شناسایی نقش عوامل محیطی در آرتریت روماتوئید ثبت نگردیده است و از آنجاییکه این عوامل، گسترش ناهمگونی در دنیا دارند و عوامل فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی نیز در بیماران مناطق مختلف، متفاوت است، این مطالعه به منظور بررسی ارتباط این عوامل با وقوع آرتریت روماتوئید طراحی گردید. از آنجاییکه در مطالعات قبلی ارتباط بین عوامل فوق و فاکتور روماتوئید کمتر مورد بررسی قرار گرفت، به همین دلیل در این مطالعه، به بررسی ارتباط این عوامل با زیرگروه‌های آرتریت روماتوئید پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به صورت مورد شاهدی روی ۱۸۴ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۱۸۴ فرد غیر مبتلا به عنوان گروه کنترل از تیرماه تا آذر ۱۳۸۸ بمدت شش ماه انجام شد. بیماران و گروه کنترل از مراجعه کنندگان یک کلینیک دانشگاهی در شهر ساری بودند. بیماران را افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید که بیماری ایشان قبلاً بر اساس کرایتریای ACR 1987 (۲۰) و توسط یک روماتولوژیست تشخیص داده شده بود تشکیل می‌دادند. گروه کنترل شامل افراد مراجعه کننده به همان کلینیک بودند که از نظر سن و جنس مشابه بوده ولی مبتلا به آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های التهابی مفصلی نبودند. بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس وجود یا عدم وجود فاکتور روماتوئید به دو دسته سروپوزیتیو (واجد فاکتور روماتوئید) و سرونگاتیو (بدون فاکتور روماتوئید) تقسیم شدند. فاکتور روماتوئید به روش نفلومتری اندازه گیری شد و سطح بالای ۱۵

مثبت در نظر گرفته شد. از بیماران و گروه کنترل پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس)، محل زندگی، نگهداری از حیوانات اهلی، عوامل مرتبط با زاد و ولد و سابقه طلاق، تعداد خواهر و برادر، و وقایع پراسترس زندگی، توسط یک فرد آموزش دیده تکمیل گردید. منظور از سطوح تحصیلی پایین عبارت است از افراد بی‌سواد و با تحصیلات ابتدایی و منظور از نگهداری از حیوانات عبارتست از نگهداری از حیوانات خانگی در خانه در هر زمانی از زندگی (۱۱). منظور از وقایع پر استرس وجود سابقه طلاق و فوت والدین قبل از بلوغ می‌باشد و تعداد فرزندان به صورت صفر تا ۳ و ۴ و بیشتر طبقه‌بندی شد.

متغیرهای کیفی با آزمون کای دو و متغیرهای کمی با آزمون تی و نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ تجزیه و تحلیل شد. سطح $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. برای محاسبه شانس مواجهه از Odds Ratio (OR) با حدود اطمینان ۹۵ درصد استفاده گردید.

یافته ها

از نظر سن، جنس، سن منارک و منوپوز بین گروه آرتریت روماتوئید و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری موجود نبود (جدول شماره ۱).

اکثریت نمونه‌ها (۷۱/۲ درصد) در گروه بیماران و ۸۰/۳ درصد در گروه کنترل بیش از ۳ فرزند داشتند. ۱۷/۴ درصد بیماران و ۲۰/۷ درصد گروه کنترل سابقه آسم یا آلرژی داشتند. ۲/۷ درصد بیماران و ۲/۲ درصد گروه کنترل سیگار مصرف می‌کردند. ۷۷/۲ درصد بیماران و ۷۷/۴ درصد گروه کنترل دارای سابقه تروما یا جراحی بودند. ۹۵/۱ درصد در مورد گروه بیماران و کنترل سابقه واکسیناسیون داشتند. محل سکونت ۶۹/۶ درصد بیماران و ۷۲/۸ درصد گروه کنترل، در شهر بوده است. نگهداری از حیوانات بترتیب در ۳۵/۹ درصد گروه آرتریت روماتوئید و ۲۶/۶ درصد گروه کنترل

وجود داشت. آزمون‌های آماری بین هیچیک از متغیرهای فوق با ابتلا به آرتریت روماتوئید رابطه نشان نداد. ولی میزان تحصیلات در گروه آرتریت روماتوئید به وضوح کمتر از گروه کنترل بود ($p = 0.03$) (جدول شماره ۲) و سابقه طلاق فقط در گروه مورد ۲/۲۱ درصد وجود داشت ($p = 0.04$).

در میان افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید ۸۷ بیمار (۴۶ درصد) سروپوزیتیو و ۹۷ بیمار (۵۴ درصد) سرونگاتیو بودند که ۷۶ بیمار (۸۷/۴ درصد) در گروه سروپوزیتیو و ۸۷ بیمار (۸۹/۷ درصد) در گروه سرونگاتیو را زنان تشکیل می‌دادند ($p = 0.61$). در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید سروپوزیتیو و سرونگاتیو، میانگین سن، مدت بیماری، میانگین سن منارک و منوپوز ارزیابی گردید (جدول شماره ۳). وقوع بیماری در اکثریت بیماران در هر دو گروه سروپوزیتیو و سرونگاتیو در فصل زمستان بوده است. تحصیلات اکثریت بیماران در هر دو گروه سروپوزیتیو و سرونگاتیو پایین بوده است (به ترتیب ۶۰/۹ درصد و ۴۸/۴ درصد). ۳۵/۶ درصد بیماران سروپوزیتیو و ۳۶/۱ درصد بیماران سرونگاتیو در منزل از حیوانات نگهداری می‌کردند. اکثریت بیماران سروپوزیتیو و سرونگاتیو دارای بیش از ۳ خواهر و برادر بودند (۵۵/۲ درصد و ۴۵/۴ درصد). آزمون‌های آماری بین دو گروه سروپوزیتیو و سرونگاتیو از نظر متغیرهای ذکر شده تفاوت معنی‌دار آماری نشان نداد. دو سوم بیماران فصل شروع بیماری را به خاطر داشتند که در هر دو گروه فصل زمستان شایعتر بود ولی شروع بیماری در زمستان در گروه سرونگاتیو بیشتر بود ($p = 0.02$).

جدول شماره ۱: مقایسه یافته‌های دموگرافیک و زمینه‌ای در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و گروه کنترل

یافته ها	گروه آرتریت روماتوئید	گروه کنترل	p
جنس زن (درصد)	۸۸/۶	۹۰/۲	۰/۳۶
سن	۵۰/۸ ± ۱۲/۸	۴۸/۴ ± ۱۲	۰/۰۶۷
سن منارک	۱۳/۵ ± ۱/۶	۱۳/۷ ± ۱/۶۶	۰/۵۴
سن منوپوز	۴۶/۱ ± ۶/۹	۴۶/۲ ± ۶/۱۰	۰/۸۲

جدول شماره ۲: مقایسه برخی عوامل محیطی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و گروه کنترل

عوامل محیطی	گروه آرتریت روماتوئید (درصد) تعداد	گروه کنترل (درصد) تعداد	p	OR(CI 95%)
نگهداری از حیوانات	۶۶ (۳۵/۹)	۴۹ (۲۶/۶)	۰/۰۵	۱/۵۴(۰/۹۸-۲/۴)
تحصیلات پایین (بی سواد و ابتدایی)	۱۰۰ (۵۴/۳)	۷۶ (۴۱/۳)	۰/۰۳	۱/۶۹(۱/۱۲-۲/۵۵)
تعداد فرزندان >۳	۹۲ (۵۰)	۷۳ (۳۹/۹)	۰/۰۶	۰/۶۷(۰/۴۴-۱/۰۱)

جدول شماره ۳: میانگین و انحراف معیار سن، مدت بیماری، سن منارک و منوپوز بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس وجود یا عدم وجود فاکتور روماتوئید

	واجد فاکتور روماتوئید	بدون فاکتور روماتوئید	p
سن	۵۰/۵±۱۳	۵۱/۱±۱۲/۷	۰/۷۶
مدت بیماری	۸/۶±۷/۳	۶/۸±۸/۱	۰/۱۱
سن منارک	۱۳/۷±۱/۸	۱۳/۴±۱/۴	۰/۲۲
سن منوپوز	۴۶/۵±۵/۸	۴۵/۶±۷/۹	۰/۵۷

بحث

در این مطالعه به بررسی ارتباط برخی عوامل محیطی و آرتریت روماتوئید پرداخته شد، که تفاوتی بین سن افراد، سن منارک و سن منوپوز بین بیماران و گروه کنترل وجود نداشت. مصرف سیگار، سابقه آسم، سابقه تروما و جراحی، سابقه واکسیناسیون، تعداد خواهر و برادر و شهرنشینی در بین دو گروه مشابه بود. سابقه طلاق و تحصیلات پایین بطور واضحی در گروه آرتریت روماتوئید بیشتر بود و نگهداری از حیوانات و تعداد بیشتر فرزندان نیز در گروه بیماران بیشتر بود ولی این تفاوت معنی دار نبود. در بین زیر گروه های آرتریت روماتوئید تنها نکته متفاوت فصل شروع بیماری بود.

علت بیماری های خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید هنوز ناشناخته است. به نظر می رسد ۵۰ درصد از خطر آرتریت روماتوئید به وسیله ژنتیک تعیین می شود و این بدان مفهوم است که عوامل محیطی نقشی اساسی در بروز بیماری دارند (۴). موفقیت های محدودی در تعیین عوامل محیطی و بروز آرتریت روماتوئید کسب گردیده است. شاید علت این مسئله تمرکز در

وقایع زمان شروع بیماری است در حالیکه شواهدی وجود دارد که فاکتور روماتوئید و آنتی بادی ضد پپتید سیکلیک سیترولینه (Anti ccp) سال ها قبل از وقوع آرتریت روماتوئید در سرم بیماران یافت می شوند (۲۱،۲۲) و نیز یک علت احتمالی برای نتایج متفاوت در بررسی های اتیولوژی ممکن است ناشی از تفاوت نقش این فاکتورها در زیر گروه های آرتریت روماتوئید باشد. مثلا سیگار و وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین بیشتر با آرتریت روماتوئید سروپوزیتو ارتباط دارد.

خانواده یک منبع مهم حمایت برای بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید است. آسیب های روحی در کودکی خطر بیماری های خود ایمنی را در بزرگسالی افزایش می دهد (۲۳). از طرف دیگر بیماری می تواند با وقوع استرس برای اعضا خانواده باشد که می تواند روی روابط فردی اثر گذاشته و منجر به ناتوانی آنها در حمایت از بیمار شود (۱۸). در یک مطالعه در دانمارک افراد مطلقه یا مجرد افزایشی در وقوع آرتریت روماتوئید نداشتند. در مطالعه فعلی طلاق در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بیشتر دیده شد و این ممکن است ناشی از تفاوت سیستم های حمایتی در جامعه ما باشد. فوت والدین قبل از بلوغ نیز در بیماران و گروه کنترل به عنوان یک فاکتور استرس مقایسه گردید ولی تفاوت واضحی بین دو گروه دیده نشد.

در مطالعه حاضر ارتباط سطوح تحصیلی پایین (بی سواد و تحصیلات ابتدایی) و آرتریت روماتوئید را نشان داده شد (OR= ۱/۶۹(CI95% : ۱/۱۲-۲/۵۵) و آرتریت روماتوئید تحصیلات پائین به عنوان یکی از مارکرهای وضع اقتصادی- اجتماعی با شدت بیماری ارتباط دارد گرچه این ارتباط در برخی مطالعات دیده نشده است (۱۲). ممکن است سطوح تحصیلی بالا با رعایت اصول سالم زندگی (رعایت بهداشت، عدم مصرف سیگار و ...) همراه باشد.

مصرف سیگار به مدت طولانی ریسک وقوع آرتریت روماتوئید سروپوزیتو را افزایش می دهد (۱۵-۱۰). در

واقع مصرف سیگار قویترین ریسک فاکتور شناخته شده برای آرتریت روماتوئید است و میزان مصرف و مدت آن با ریسک بیماری ارتباط دارد (۱۱). در این مطالعه تفاوتی بین بیماران و گروه کنترل و نیز بین زیرگروه‌های آرتریت روماتوئید دیده نشد. از آنجا که ۸۸/۶ درصد بیماران را زنان تشکیل می‌دادند، به نظر می‌رسد این عدم تفاوت ناشی از شیوع پایین مصرف سیگار در بین جمعیت زنان جامعه ما باشد.

در خصوص نقش عفونت‌ها و وقوع آلرژی و آرتریت روماتوئید بررسی‌هایی انجام گردیده است. از طرفی به نظر می‌رسد بر خورد کمتر با عوامل عفونی ممکن است خطر ایجاد فاکتور روماتوئید و آرتریت روماتوئید را بیشتر کند و از طرف دیگر، کاهش برخورد با عوامل عفونی احتمال آلرژی را در دنیای پیشرفته بیشتر می‌کند. به نظر نمی‌رسد که وقایع اتوایمیون و آلرژی به روش مشابهی تحت تاثیر عفونت قرار گیرند زیرا در آلرژی سیتوکین‌های سلول‌های T تیپ دو و در بیماری‌های اتوایمیون سیتوکین‌های سلول‌های T تیپ یک مسؤل هستند. عوامل عفونی در مراحل مختلف زندگی می‌توانند اثرات متفاوت داشته باشند. بهبود بهداشت و کاهش تماس با ارگانیسم‌ها می‌تواند ناشی از سطح اقتصادی بالا، تعداد کمتر برادر و خواهر، اتاق خواب اختصاصی در دوران کودکی و شهرنشینی باشد (۴). یافته‌های این مطالعه دال بر عدم تفاوت در سابقه آسم و آلرژی، سابقه واکسیناسیون، عمل جراحی و تروما، نگهداری از حیوانات اهلی، شهرنشینی و تعداد خواهر و برادر در گروه بیماران و کنترل بود. در مطالعه Pedersen و همکاران، نگهداری از حیوانات خانگی در سنین بزرگسالی با کاهش وقوع آرتریت روماتوئید همراهی داشت (۱۱). ولی در مطالعه Olsson و همکاران، تماس با حیوانات مزرعه با افزایش ریسک آرتریت روماتوئید همراه بود (۱۲). به نظر می‌رسد این تفاوت ناشی از متفاوت بودن حیوانات و یا اپیدمیولوژی متفاوت عفونت‌های دامی باشد.

در این بررسی ارتباطی بین وقوع آرتریت روماتوئید و واکسیناسیون و عمل جراحی و تروما پیدا نشد و مطالعات قبلی نیز این یافته را تأیید می‌کند (۱۲). با توجه به این که آرتریت روماتوئید در زنان سه برابر مردان شایع‌تر است، هورمون‌های جنسی و عوامل مرتبط با زاد و ولد به عنوان یک اتیولوژی بالقوه در این بیماری مطرح گردیده‌اند. بیشترین انسیدانس آرتریت روماتوئید در زنان بعد از یائسگی رخ می‌دهد، وقتی که سطح هورمون‌های جنسی کاهش می‌یابد. از طرفی تفاوت شیوع در جنس مؤنث نسبت به افراد مذکر با افزایش سن کاهش می‌یابد که این می‌تواند ناشی از کاهش تستوسترون در سنین بالا باشد (۱۲). در مطالعه حاضر به بررسی سن منارک و منوپوز و تعداد فرزندان پرداخته شد، گرچه تفاوت معنی‌داری بین بیماران و کنترل یافت نشد ولی تعداد بیش از ۳ فرزند در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بیشتر دیده شد ($p=0/06$). در مطالعه Jorgensen و همکاران وجود بیش از ۳ فرزند با افزایش ریسک بیماری شدید همراه بود (۱۷). در بررسی دیگری سن منارک بالای ۱۵ سال با افزایش ریسک وقوع آرتریت روماتوئید به میزان دو برابر همراه بود ولی تعداد فرزندان و سن یائسگی ارتباطی با وقوع آرتریت روماتوئید نداشتند (۱۱). در مطالعه دیگری کوتاه بودن دوران باروری با افزایش وقوع آرتریت روماتوئید همراه بود (۱۲). در هر دو مطالعه عدم همکاری درصد بالایی از شرکت کنندگان در تکمیل پرسشنامه و انتخاب بیماران با بیماری شدید از محدودیت‌های مطالعه گزارش گردید.

شروع بیشتر بیماری در فصل زمستان، از یافته‌های این مطالعه بود که نیاز به بررسی بیشتر از نظر آب و هوا و عوامل عفونی و محیطی مرتبط به آن دارد. این مطالعه روی تعداد محدودی از بیماران که در شهر ساری و اطراف آن زندگی می‌کنند انجام شد. پیشنهاد می‌شود این بررسی روی تعداد بیشتری از بیماران در مناطق جغرافیایی متنوع و در استان‌های مختلف انجام شود. در

سپاسگزاری

بدینوسیله از زحمات آقای دکتر خلیلیان در ارزیابی آماری این مطالعه قدردانی می شود.

ضمن می توان ارتباط عوامل خطر احتمالی را با ژنتیک و Anti CCP بررسی کرد.

References

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev* 2005; 3: 130-136.
2. NG KP, Austin P, Ameratunga R, McQueen F. Role of anti cyclic citrullinated peptide 2 assay in long standing rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9: 211-215.
3. Davatchi F, Tehrani Banihashemi A, Gholami J, Faezi ST, Forouzanfar MH, Salesi M, et al. The prevalence of musculoskeletal complaints in a rural area in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, rural study) in Iran. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1267-1274.
4. Edwards CJ, Cooper C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2006; 143 (1): 1-5.
5. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Auto Immunity* 2005; 38(3): 235-245.
6. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from olmsted county, minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1576-1582.
7. Costenbader KH, Chang Sh-Ch, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic Variation in Rheumatoid Arthritis Incidence among Women in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168(15): 1664-1670.
8. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003; 362(9396): 1659-1660.
9. Freire de Carvalho J, Pereira RM, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci* 2009; 1: 501-509.
10. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006; 119(6): 503. e 1-9.
11. Pedersen M, Jacobson S, Klarlund M, Peersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic Citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4): R133.
12. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and life style, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 934-939.
13. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835-841.
14. Hutchinson D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxf)* 2001; 40: 1426-1427.
15. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influence on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 21: 279-283.
16. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE,

- Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses Health study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3458-3467.
17. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(2): 94-98.
 18. Revenson TA, Gibofsky A. Marriage, social support, and adjustment to rheumatic disease. *Bull Rheum Dis* 1995; 44(3): 5-8.
 19. Mobini M, Kashi Z, Mahdavi MR. The role of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2010; 12(2): 100-103.
 20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
 21. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Ven rooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic Citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R303-308.
 22. Rantapaa-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741-2749.
 23. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 2009; 71(2): 243-250.