

An Evaluation of Toxoplasma Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis

Gholam Hossein Alishiri¹,
Shanaze Shirbazoo²,
Ahmad Salimzadeh³,
Noushin Bayat⁴,
Mohamad Reza Manafi⁴,
Ramezan Ali Ataee⁵

¹ Profesor, Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah Hospital Research Development Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Assistant Profesor, Department of Medical Parasitology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Assistant Profesor, Rheumatology Research Center, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ General Practitioner, Student Research Center, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Profesor, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah Hospital Research Development Committee, and Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 24, 2016; Accepted November 6, 2016)

Abstract

Background and purpose: Patients with rheumatoid arthritis may be prone to opportunistic infections. The aim of this study was to evaluate the levels of toxoplasma IgM and IgG antibodies in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: This cohort study was conducted in 286 rheumatoid arthritis patients. Blood samples were assayed for anti-toxoplasma IgM and IgG antibodies. The patients were followed up for six months. In addition, ESR, RF, Anticcp, and DSA28 levels were measured. Data analysis was done in SPSS, ver.18.

Results: We studied 286 rheumatoid arthritis patients of whom only 27 were positive for anti-toxoplasma IgM and IgG antibodies. According to the results, the mean levels of IgG and IgM were significantly different at the beginning of the study and after 6-month follow-up ($P \leq 0.01$ and $P \leq 0.022$, respectively).

Conclusion: As the findings of the present study indicated, patients with rheumatoid arthritis may be prone to toxoplasmosis. The six-month follow-up revealed that the treatment of this disease with immunosuppressive drugs increased the risk of toxoplasmosis. Consequently, patients with rheumatoid arthritis are vulnerable to opportunistic infections and should be carefully monitored.

Keywords: IgG, IgM, opportunistic infections, rheumatoid arthritis, toxoplasma

بررسی آنتی‌بادی‌های توکسوپلازما در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

غلامحسین علی شیری^۱شهناز شیربازو^۲احمد سلیم زاده^۳نوشین بیات^۱محمد رضا منافی^۴رمضانعلی عطایی^۵

چکیده

سابقه و هدف: بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، به عفونت‌های فرصت‌طلب مستعد هستند. هدف از این مطالعه، بررسی سطح آنتی‌بادی‌های IgM و IgG توکسوپلازما در بیماران آرتریت روماتوئید بود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه کوهورت، ۲۸۶ بیمار آرتریت روماتوئید به مدت شش ماه از نظر توکسوپلازما مورد بررسی قرار گرفتند و سطح آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد توکسوپلازما تعیین گردید. آزمایش‌های RF، ESR و Anticcp انجام و نتایج به دست آمده با نرم‌افزار SPSS 18 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از ۲۸۶ بیمار بررسی شده، ۲۷ نفر دارای آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد توکسوپلازما بودند. میانگین سطح آنتی‌بادی IgM و IgG اولیه و شش ماه پس از شروع درمان، به طور معنی‌دار متفاوت بودند (به ترتیب $P \leq 0/01$ و $P \leq 0/022$).

استنتاج: نتایج این تحقیق حاکی از آن است که بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، ممکن است به عفونت فرصت‌طلب توکسوپلازما مستعد باشند؛ زیرا، با توجه به نتایج آزمایشگاهی بیماران طی یک دوره شش ماهه درمان با داروهای ضعیف‌کننده سیستم ایمنی، احتمال ابتلا به بیماری توکسوپلازما افزایش یافته است؛ بنابراین، این بیماران باید در مراقبت قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: آرتریت روماتوئید، توکسوپلازما، عفونت فرصت‌طلب، IgM، IgG

مقدمه

کیفیت زندگی را به دنبال دارد (۲). استفاده از داروهای استروئیدی برای کنترل بیماری‌های التهابی به عنوان یک عامل سرکوب سیستم ایمنی، نظر محققان را به

آرتریت روماتوئید یک بیماری سیستمیک و مزمن است که موجب آسیب بافت‌های مفصلی و التهاب مفاصل می‌شود (۱). تخریب بافت مفاصل، کاهش

Email: atae216@gmail.com

مؤلف مسئول: رمضانعلی عطایی - تهران: میدان ونک، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

۱. استاد، گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، کمیته توسعه تحقیقات بیمارستان بقیه‌الله الاعظم، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه انگل‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

۳. دانشیار، مرکز تحقیقات روماتولوژی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات دانشجویان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

۵. استاد، گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، کمیته توسعه تحقیقات بیمارستان بقیه‌الله الاعظم، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۷/۱۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۸/۱۶

درمان با داروهای غیرزیستی، بیمارانی که پیش از مراجعه، سابقه مصرف داروهای ایمنوساپرسیو شامل: پردنیزولون، متوتروکسات و سیکلوسپورین را به علت آرتریت روماتوئید تجربه کرده بودند و رضایت آگاهانه بیمار، از معیارهای ورود به مطالعه بودند. عدم پیگیری و حضور در ادامه مطالعه، ابتلا به بیماری‌هایی چون AIDS و TB براساس گزارش آزمایشگاه نیز، از معیارهای خروج از مطالعه بودند.

پیش از شروع درمان، از بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت با داروهای پردنیزولون یا متوتروکسات با دوز متوسط ۵ mg در روز و نیز شش ماه پس از شروع درمان، خون‌گیری به عمل آمد. در هر مرحله، از هر بیمار ۳ ml خون گرفته و به طور جداگانه سانتریفیوژ (۳ هزار دور به مدت ۵ دقیقه و دمای آزمایشگاه) شد و سپس، با دقت سرم نمونه‌ها جدا گردیدند. هر نمونه سرم، به طور جداگانه در شرایط سرمایی به آزمایشگاه مرکزی دانشگاه بقیه‌الله (عج) منتقل و تا زمان آزمایش در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس، همه نمونه با استفاده از کیت ELISA اختصاصی توکسوپلازموز (VIDAS TOXO, REF:30210, Biomerieux, France)، از نظر وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgM و IgG مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین، آزمایش‌های معمول اختصاصی روماتولوژی صورت گرفت. یافته‌های به دست آمده در نرم‌افزار آماری SPSS 18 زیر نظر متخصص آماری، تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها و بحث

طی دو سال بررسی ۲۸۶ نفر بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، در ۲۷ بیمار آنتی‌بادی‌های ضدتوکسوپلازما شناسایی شد. از این میان، ۲۴ نفر (۸۸/۹ درصد) زن و سه نفر (۱۱/۱ درصد) مرد بودند. نتایج آزمون‌های

خود جلب کرده است (۳). ابتلا به انواع عفونت‌های فرصت‌طلب مانند عفونت‌های انگلی، میکروبی و ویروسی گزارش شده است. برای نمونه، توکسو-پلازموزیس یک بیماری عفونی انگلی فرصت‌طلب است که در افراد با ضعف سیستم ایمنی (۴)، سبب ایجاد بیماری خفیف و گاه بدون علامت می‌شود. افزون بر این، حضور ویروس اپشتین بار (*Epstein-Barr Virus: EBV*) و گونه‌های مختلف مایکوپلازما در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، به عنوان عفونت فرصت‌طلب (۷-۵) و همچنین، وجود سوپر آنتی‌ژن‌های گوناگون در بیماران آرتریت روماتوئید گزارش شده است (۸-۱۰). این یافته‌ها ارتباط آرتریت روماتوئید را با عوامل عفونی فرصت‌طلب نشان می‌دهد. به تازگی علائمی از قبیل فلج صورت، اختلال در حرکت و گفتار در یک بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید گزارش شده و در سرم آن، آنتی‌بادی ضدتوکسوپلازما تشخیص داده شده است (۱۱).

از آنجا که توکسوپلازما گوندی یک انگل درون‌سلولی بوده و عفونت‌های فرصت‌طلب را در افراد با ضعف سیستم ایمنی ایجاد می‌کند، سبب تأخیر در تشخیص و درمان آرتریت روماتوئید می‌شود؛ بنابراین، هدف از این تحقیق، بررسی تغییرات سطح سرمی IgM و IgG اختصاصی توکسوپلازما گوندی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با داروهای ایمنوساپرسیو است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت، در سال‌های ۱۳۹۲-۱۳۹۰ انجام شد. در تحقیق حاضر، ۲۸۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های گوناگون شهرهای تهران و کرج، مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران معاینه بالینی شدند و نمونه خون از آن‌ها گرفته شد.

جدول شماره ۱: نتایج اندازه گیری ESR، IgM، IgG در سرم بیماران تحت درمان و نیز DAS28 طی یک دوره شش ماهه

نام آزمون و زمان انجام	میانگین و (انحراف معیار)	بیشترین	کمترین	سطح معنی داری
اولیه	27/44 ± 18/367	77	4	P=0/355
شش ماه پس از شروع درمان	24/93 ± 17/541	65	5	
اولیه	0/0674 ± 0/0907	0/23	0/01	P≤0/01
شش ماه پس از شروع درمان	0/0972 ± 0/0968	0/41	0/02	
اولیه	55/17 ± 9/103	165	7	P=0/022
شش ماه پس از شروع درمان	43/53 ± 5/825	118	5	

جدول شماره ۲: فراوانی RF بیماران طی یک دوره شش ماهه درمان استاندارد

نام آزمون و زمان انجام	منفی	+1	+2	+3	+4	نام مشخص
اولیه	3 نفر (11/1 درصد)	9 نفر (33/3 درصد)	10 نفر (37 درصد)	2 نفر (7/4 درصد)	2 نفر (7/4 درصد)	1 (3/8 درصد)
شش ماه بعد از شروع درمان	5 نفر (18/5 درصد)	14 نفر (51/9 درصد)	7 نفر (25/9 درصد)	0 درصد	0 درصد	1 (3/8 درصد)

تشخیصی بیماران تحت درمان با داروهای کورتیکو استروئیدی طی یک دوره شش ماهه، در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج فراوانی Anti CCP بیماران تحت مطالعه، قبل و شش ماه پس از شروع درمان، حاکی از آن بود که از ۲۷ بیماری که آنتی بادی ضدتوکسوپلازما داشتند، ۸ مورد Anti CCP اولیه منفی و ۱۸ بیمار Anti CCP مثبت داشته‌اند و یک مورد نیز نامشخص بوده است. شش ماه پس از شروع درمان، ۷ بیمار Anti CCP منفی و ۱۹ بیمار Anti CCP مثبت داشته‌اند.

نتایج آزمون RF، در جدول شماره ۲ ارائه شده است. RF اولیه سه بیمار منفی، یک نفر نامشخص و بقیه مثبت گزارش شد. پس از شش ماه درمان با داروهای حاوی کورتون، فقط تعداد بیماران با RF منفی افزایش یافت و به ۵ نفر رسید. همچنین، پس از شش ماه درمان با یکی از داروهای پردنیزولون یا متوتروکسات از شدت RF در بیماران کاسته شد؛ به طوری که در هیچ موردی، بیمار با RF +۳ و +۴ مشاهده نشد. از نظر شدت RF قبل از درمان و بعد از شش ماه از شروع درمان، تفاوت معنی دار مشاهده گردید (P≤0/001).

آرتريت روماتويد (RA)، یکی از بیماری‌های

مزم ناساخته و ناتوان کننده (۱۲) به ویژه در بزرگسالی می باشد (۱۳). وجود عوامل فرصت طلب در این بیماری نشان داده شده (۱۴۸)؛ اما مشخص نیست که آیا این عوامل علت ایجاد بیماری هستند و یا اینکه با ابتلا به بیماری، شرایط استقرار آن‌ها در بدن بیمار مهیا شده است. پاسخ به این پرسش نیازمند تحقیقات بیشتری می باشد.

از یافته‌های مهم تحقیق حاضر، این بود که درمان بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد با داروهای کورتیکو استروئید، تأثیری بر حذف IgG ضدتوکسوپلازما نداشته؛ بنابراین، ممکن است درمان ضدتوکسوپلازما در این افراد ضروری باشد.

گزارش‌های متفاوتی از ابتلا به توکسوپلازما مزم براساس IgG در بیماران با آرتريت روماتويد ارائه شده است. در اروپا، فراوانی این آنتی بادی در مبتلایان به آرتريت روماتويد ۶۳ درصد بوده (۱۵)؛ در حالی که در تحقیق حاضر، این میزان کمتر از ۱۰ درصد بود. با این وجود، بیماران با سرولوژی مثبت تحت مراقبت متخصص عفونی قرار گرفتند.

در این تحقیق، میانگین سطح IgM در شروع تحقیق و شش ماه پس از درمان بیماران، از ۰/۰۶۷۴ به ۰/۰۹۷۲ (P=0/022) و حداکثر غلظت IgM از ۰/۲۳ به

به فعالیت توکسوپلاسموز و همچنین سبک زندگی بیماران دقت نموده و با انجام اقدامات مناسب، خطر تماس و آلودگی بیماران با *Toxoplasma gondii* کاهش داده شود. همچنین، باید به‌طور معمول قبل از درمان، سطح اولیه تیتراژ IgG و IgM ضد توکسوپلاسموزیس بررسی نموده و در طی درمان نیز، در صورت وجود علائم بالینی، این آنتی‌بادی‌ها دوباره ارزیابی شده و در صورت ابتلا به توکسوپلاسموز فعال بالینی، مداخله درمانی مناسب انجام شود.

سپاسگزاری

از حمایت مالی، راهنمایی‌ها و مشاوره‌های ارزشمند واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه‌الله (عج) در انجام این پروژه، تشکر و قدردانی می‌شود.

۰/۴۱ افزایش نشان داد ($P \leq 0/01$). این امر حاکی از آن است که در خلال درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، افزایش آلودگی به توکسوپلازما وجود داشته است.

اندازه‌گیری فاکتور RF در بیماران نشان داد که قبل از درمان، دو نفر دارای سطح RF با ۳+ و دو نفر نیز با سطح ۴+ به دست آمد؛ در حالی که شش ماه پس از شروع درمان، بالاترین غلظت RF با سطح ۲+ بود. در حقیقت، درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با داروهای استروئیدی، شدت یا غلظت فاکتور RF را کاهش داد. با آنکه افزایش تیتراژ آنتی‌بادی اختصاصی توکسوپلازما خطر ابتلا به توکسوپلاسموز را نشان داد، شواهدی به نفع ابتلای ارگانی توکسوپلازما یافت نشد. با این وجود، ضروری است پزشکان معالج در روند پیگیری درمان بیماران آرتریت روماتوئید از نظر بالینی و آزمایشگاهی،

References

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25.
- Alishiri GH, Bayat N, Salimzadeh A, Salari A, Hosseini SM, Rahimzadeh S. et al. Health-related quality of life and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci.* 2011;16(7):897-903.
- Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1995: 140-267.
- Black MW, Boothroyd JC. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000; 64(3): 607-623.
- Mahabadi M, Faghihloo E, Alishiri GH, Ataee MH, Ataee RA. Detection of Epstein-Barr virus in synovial fluid of Rheumatoid arthritis patients. *Electron Physician.* 2016; 8(3): 2181-2186.
- Ataee RA, Golmohammadi R, Alishiri GH, Mirnejad R, Esmaeili D, Jonaidi-Jafari N. Simultaneous Detection of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma arthritidis* in Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis by Multiplex PCR. *Arch Iran Med.* 2015; 18(6): 345- 350 (Persian).
- Golmohammadi R, Ataee RA, Alishiri GH, Mirnejad R, Mehrabi Tavana A, et al. Design of PCR-based method for detection

- of a geneencoding Mycoplasma arthritismitogen superantigen in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. *Iranian J Microbiol.* 2014; 6(6):415–420 (Persian).
8. Ataee RA, Alishiri GH, Mohoseni-Moghadam Z, Latifi AM and Ataee MH. Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Detection Staphylococcal Enterotoxins in Synovial fluid of heumatoid Arthritis patients. *J Pure Appl Microb.* 2013; 7(2): 1113- 1119.
 9. Ataee RA, Alishiri GH, and Ataee MH. Laboratory characteristics of a prospective of patients with rheumatoid arthritis: new biomarkers for diagnosis. *Journal of Health Policy and Sustainable Health.* 2015; 2(1): 153-159.
 10. Ataee RA, Ataee MH, Alishiri GH, Esmaili D. Staphylococcal enterotoxin C in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(10):e16075 (Persian).
 11. Nardone R, Zuccoli G, Brigo F, Trinkka E, Golaszewski S. Cerebral toxoplasmosis following adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2014; 53(2):284.
 12. Bayat N, Alishiri GH, Salimzadeh A, Izadi M, Saleh DK, Lankarani MM, et al. Symptoms of anxiety and depression: A comparison among patients with different chronic conditions. *J Res Med Sci.* 2011; 16(11): 1441-1447.
 13. Krishnan E, Fries JF. Reduction in long-term functional disability in rheumatoid arthritisfrom 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients. *Am J Med .* 2003; 115(5):371-376.
 14. Ataee RA, Kashefi R, Alishiri GH, Esmaili D. Assay of Blood and Synovial Fluid of Patients With Rheumatoid Arthritis for Staphylococcus aureus Enterotoxin D: Absence of Bacteria But Presence of Its Toxin. *Jundishapur J Microbiol.* 2015; 8(12): e28395 (Persian).
 15. Fischer S, Agmon-Levin N, Shapira Y, Porat Katz BS, Graell E, Cervera R, et al. Toxoplasma gondii: by stander or cofactor in rheumatoid arthritis. *Immunol Res* 2013;56(2-3):287-292.