

# Investigation of clinical and laboratory symptoms of drug-induced lupus in patients over 20 years old with inflammatory rheumatic diseases using anti-TNF $\alpha$ , referring to BooAli Hospital in Tehran during the years 2020-2023

**Parivash Fadaei Zadeh Bidari<sup>1</sup>, Shahla Abolghasemi<sup>2</sup>, Shima Mosalanejad<sup>1</sup>, Mehdi Afkar<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Internal Medicine Resident, Department of Internal Diseases, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Rheumatology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Specialist in Social Medicine, Department of Social Medicine, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

## Abstract

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies against nuclear antigens. Drug-induced lupus erythematosus (DILE) is a type of SLE that occurs as a result of the prolonged use of certain medications, including anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF $\alpha$ ) agents. This study aimed to investigate the clinical and laboratory manifestations of drug-induced lupus in individuals over 20 years of age with inflammatory rheumatologic diseases treated with anti-TNF $\alpha$  at BooAli Hospital in Tehran.

**Materials and methods:** This cross-sectional, descriptive-analytical study was conducted on 46 patients (13 men and 33 women) with a mean age of 55 years. Patients had rheumatoid arthritis, psoriasis, or spondyloarthropathy and had been suffering from their disease for at least one year. Clinical and laboratory assessments were performed before and six months after the initiation of treatment with etanercept or adalimumab.

**Results:** After six months of treatment with anti-TNF $\alpha$ , no clinical manifestations related to DILE were observed. The frequency of patients with positive ANA significantly increased from 17.39% to 32.60%. Other laboratory parameters did not show significant changes. A significant decrease in RF and Anti-CCP levels was observed, indicating suppression of the inflammatory process.

**Conclusion:** Treatment with anti-TNF $\alpha$  in patients with inflammatory rheumatic diseases leads to an increase in positive ANA, but this increase does not lead to the clinical manifestations of DILE. The decrease in RF and Anti-CCP levels indicates the effectiveness of the treatment in controlling disease activity.

**Keywords:** *Systemic lupus erythematosus (SLE), Drug-induced lupus (DILE), Etanercept, Adalimumab, Inflammatory rheumatic diseases.*

**Cited as:** Fadaei Zadeh Bidari P, Abolghasemi S, Mosalanejad S, Afkar M. Investigation of clinical and laboratory symptoms of drug-induced lupus in patients over 20 years old with inflammatory rheumatic diseases using anti-TNF $\alpha$ , referring to BooAli Hospital in Tehran during the years 2020-2023. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(2): 223-233.

**Correspondence to:** Shahla Abolghasemi

**Tel:** +98 9121487499

**E-mail:** abolghasemishahla129@gmail.com

**ORCID ID:** 0000-0002-3414-6054

**Received:** 24 Sep 2024; **Accepted:** 30 Jul 2024

## بررسی لوپوس القا شده دارویی در افراد بالای ۲۰ سال مبتلا به بیماری‌های التهابی روماتولوژیک مصرف کننده anti-TNF $\alpha$ مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی تهران در طی سال‌های ۱۳۹۹-۱۴۰۲

پریوش فدائی زاده بیداری<sup>۱</sup>، شهلا ابوالقاسمی<sup>۲</sup>، شیما مصلی نژاد<sup>۱</sup>، مهدی افکار<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دستیار داخلی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

<sup>۳</sup> متخصص پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) نوعی بیماری خودایمنی مزمن است که با تولید اتونتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای مشخص می‌شود. نوعی از این بیماری، لوپوس القا شده دارویی (DILE)، با مصرف مداوم برخی داروها، از جمله داروهای anti-TNF $\alpha$  رخ می‌دهد. این مطالعه با هدف بررسی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی لوپوس القا شده دارویی در افراد بالای ۲۰ سال مبتلا به بیماری‌های التهابی روماتولوژیک تحت درمان با Anti-TNF $\alpha$  در بیمارستان بوعلی تهران انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه مقطعی و توصیفی-تحلیلی روی ۴۶ بیمار (۱۳ مرد و ۳۳ زن) با میانگین سنی ۵۵ سال انجام شد. بیماران مبتلا به آرتریت روماتویید، پسوریازیس و اسپوندیلوآرتروپاتی بودند که حداقل یک سال از شروع بیماری شان گذشته بود و طبق برنامه درمانی نیاز به داروهای Anti-TNF $\alpha$  داشته‌اند. ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی قبل و شش ماه پس از شروع درمان با انتراست پت یا دالیmomab انجام شد. **یافته‌ها:** پس از شش ماه درمان با Anti-TNF $\alpha$  تظاهرات بالینی مرتبط با DILE مشاهده نشد. درصد بیماران با ANA مثبت به طور معنی‌داری از ۱۷/۳۹ به ۳۲/۶۰ به ۳۲/۶۰ افزایش یافت. سایر پارامترهای آزمایشگاهی تغییر معنی‌داری نداشتند. کاهش معنی‌داری در سطح RF و Anti-CCP مشاهده شد، نشان‌دهنده سرکوب فرآیند التهابی است.

**نتیجه‌گیری:** از آنجایی که این دسته از داروها نقش مهمی در درمان بیماری‌های روماتولوژیک دارند، نتایج مطالعه بیانگر تاثیرگذاری درمان در کاهش علائم بیماری التهابی روماتولوژیک و تغییر در شاخص‌های مرتبط با بیماری فرد است و ادامه درمان با این داروها تا پیش از افزایش بروز لوپوس ناشی از دارو ندارد.

**وازگان کلیدی:** لوپوس اریتماتوز سیستمیک، لوپوس القا شده دارویی، انتراست پت، دالیmomab، بیماری‌های التهابی روماتولوژیک.

**همتای مشخص می‌شود.** این بیماری منجر به التهاب گستردگی و آسیب به بافت‌ها در چندین سیستم بدن می‌شود. با اینکه علت دقیق SLE هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اعتقاد بر این است که این بیماری نتیجه‌ی تعامل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی، محیطی و هورمونی است که سیستم ایمنی را مختل می‌کند (۱).

### مقدمه

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) نوعی بیماری خودایمنی مزمن است که با تولید اتونتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه

روماتولوژی، شهلا ابوالقاسمی (email: abolghasemishahla129@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0002-3414-6054

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۷/۰۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۰۵

آن‌تی‌بادی‌های خودایمنی می‌شود، اما این افزایش به تظاهرات بالینی لوپوس القا شده دارویی (DILE) منجر نخواهد شد. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی لوپوس القا شده توسط دارو در افراد بالای ۲۰ سال مبتلا به بیماری‌های التهابی روماتولوژیک که تحت درمان ۱۳۹۹ با ضد TNF $\alpha$  در بیمارستان بوعلی تهران بین سال‌های ۱۴۰۲ یوده‌اند، انجام شده است. هدف این مطالعه با توجه به اهمیت زیاد این دسته دارویی در درمان بیماری‌های روماتولوژیک، تعیین شیوع و ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی DILE القا شده توسط anti-TNF $\alpha$  در این جمعیت و ارزیابی ارتباط بین درمان با anti-TNF $\alpha$  و تغییرات در نشانگرهای خودایمنی است.

## مواد و روشها

### طراحی مطالعه

این مطالعه به عنوان یک پژوهش مقطعی و توصیفی - تحلیلی برای ارزیابی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی لوپوس القا شده دارویی در افراد بالای ۲۰ سال مبتلا به بیماری‌های التهابی روماتولوژیک که تحت درمان با داروهای Anti TNF $\alpha$  هستند، انجام شد. این مطالعه بین سال‌های ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۲ در بیمارستان بوعلی در تهران، ایران انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بود که سن آنها ۲۰ سال یا بیشتر بود و به بیماری‌های التهابی روماتولوژیک از جمله آرتیت روماتوئید (RA)، پسوریازیس و اسپوندیلوآرتروپاتی (SpA) مبتلا بودند که به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان بوعلی مراجعه کرده و حداقل یک سال از زمان شروع بیماری گذشته و به دلیل عدم پاسخ کافی به درمان‌های معمول، طبق نظر پزشک معالج مربوطه کاندیدای درمان با anti-TNF $\alpha$  بودند.

این مطالعه پایان نامه نویسنده اول جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های داخلی بود و انجام آن تحت نظر ارتقای علمی و اجرایی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران بود و دارای تأییدیه اخلاق، با کد IAU.TMU.REC.1402.214 از کمیته اخلاق این دانشگاه است.

### معیارهای ورود به مطالعه

- سن  $\leq 20$  سال
- تشخیص قطعی بیماری‌های التهابی روماتولوژیک، آرتروپاتی‌های سرونگانیو مانند پسوریازیس بر اساس معیارهای شناخته شده (۱۱، ۱۲)
- مدت زمان بیماری حداقل یک سال

لوپوس اریتماتوز القا شده توسط دارو (DILE) سندروم شبیه به لوپوس است که با قرار گرفتن مداوم در معرض داروهای خاص همراه است. DILE از نظر بالینی و سرولوژیکی SLE ایدیوپاتیک را تقلید می‌کند، اما معمولاً سیر خفیفتی دارد و پس از قطع داروی مسبب، علائم آن برطرف می‌شود. بیش از ۹۰ دارو با DILE مرتبط هستند، از جمله داروهای Anti TNF a که به طور گسترده در مدیریت بیماری‌های روماتیسمی التهابی استفاده می‌شوند (۲-۴).

درمان‌های Anti TNF a مانند انتراپیت و ادالیوماب، با هدف قرار دادن مسیرهای ایجاد التهاب، نتایج قابل توجهی در درمان بیماری‌هایی مانند آرتیت روماتوئید، آرتیت پسوریاتیک و اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها داشته‌اند. با این حال، به طور متناقض، این عوامل بیولوژیکی با القای پدیده‌های خودایمنی از جمله DILE مرتبط بوده‌اند. شیوع DILE القا شده توسط عوامل Anti TNF a کمتر از یک درصد تخمین زده می‌شود، اما با توجه به افزایش استفاده از این داروها، تعداد مطلق موارد در حال افزایش است (۵-۷).

مکانیسم‌های پاتوژنز DILE القا شده توسط Anti TNF a به طور کامل روشن نشده است. فرض بر این است که این داروها محیط سیتوکین و شبکه‌های تنظیمی ایمنی را تغییر می‌دهند و منجر به ظهور سلول‌های B خود واکنشگر و تولید اتون‌تی‌بادی‌ها، به ویژه آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) و آنتی‌بادی‌های ضد DNA دو رشته‌ای (Anti-dsDNA) می‌شود. از نظر بالینی، بیماران ممکن است علائمی مانند علائم آرتیت، راش پوستی و سروزیت را نشان دهند که با تظاهرات SLE ایدیوپاتیک همپوشانی دارد و چالش‌های تشخیصی را به وجود می‌آورد (۸، ۹).

تشخیص زودهنگام و تمایز از SLE ایدیوپاتیک بسیار مهم است، زیرا مدیریت این بیماری شامل قطع داروی مسبب است که در اکثر موارد منجر به رفع علائم می‌شود (۱۰). قرار گرفتن در معرض مداوم دارو بدون شناسایی مناسب ممکن است منجر به عوارض غیرضروری شود.

در ایران، داده‌های مربوط به DILE القا شده توسط Anti TNF a اندک است و نیاز به درک بهتر ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی این بیماران وجود دارد. این دانش برای روماتولوژیست‌ها و سایر متخصصان مراقبت‌های بهداشتی ضروری است تا تصمیمات آگاهانه‌ای در مورد تغییرات درمانی، حفظ تعادل بین اثربخشی و ایمنی، اتخاذ کنند. فرض بر این است که درمان با داروهای Anti TNF a در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روماتولوژیک منجر به افزایش

HEp-2، طبق پروتکل‌های استاندارد (۱۳) انجام شد. تیترهای  $\leq 180$  مثبت در نظر گرفته شدند.

**آنتی‌بادی‌های ضد DNA دو رشته‌ای (Anti-dsDNA):** آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA با استفاده از کیت‌های ELISA، با توجه به سطح بالای حد آستانه سازنده کیت، مثبت در نظر گرفته شدند (۱۵).

**آنتی‌بادی‌های ضد هیستون:** آنتی‌بادی‌های ضد هیستون با استفاده از ELISA، طبق دستورالعمل سازنده کیت، تشخیص داده شدند. نتایج مثبت بر اساس حد آستانه‌های شناخته شده (۱۶) تفسیر شدند.

**فاکتور روماتوئید (RF) و آنتی‌بادی‌های ضد پیتید سیکلیک سیتروولینه (Anti-CCP):** سطح RF با استفاده از روش نفلومتری، با سطح بالای  $20 \text{ IU/mL}$  مثبت در نظر گرفته شد (۱۷). آنتی‌بادی‌های Anti-CCP با استفاده از ELISA، با سطح بالای  $17 \text{ U/mL}$  مثبت در نظر گرفته شد (۱۸).

**اجزای کمپلمان C3 و C4:** سطح سرمی اجزای کمپلمان C3 و C4 با استفاده از روش نفلومتری اندازه‌گیری شد. دامنه مرجع C4:  $10\text{--}40 \text{ mg/dL}$  [۱۱]، C3:  $90\text{--}180 \text{ mg/dL}$

**فعالیت کل کمپلمان (CH50):** فعالیت کل کمپلمان همولیتیک با استفاده از روش CH50، طبق روش‌های استاندارد، ارزیابی شد. مقادیر CH50 در محدوده  $150\text{--}75 \text{ U/mL}$  نرمال در نظر گرفته شد.

همه آزمایش‌های آزمایشگاهی در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان انجام شد که دارای گواهی نامه و پروتکل‌های کنترل کیفیت استاندارد است.

#### شاخص‌های فعالیت بیماری بالینی

**شاخص فعالیت بیماری در ۲۸ مفصل (DAS28):** برای بیماران مبتلا به RA، فعالیت بیماری با استفاده از شاخص DAS28 اندازه‌گیری شد، که شامل تعداد مفاصل حساس و متورم، نرخ رسوب گلوبول‌های قرمز (ESR) و ارزیابی کلی بیمار است (۱۹).

**شاخص فعالیت بیماری اسپوندیلوآرتریت (BASDAI):** برای بیماران مبتلا به SpA، فعالیت بیماری با استفاده از پرسشنامه BASDAI ارزیابی شد (۲۰). این ارزیابی‌ها در ابتداء و پس از شش ماه از شروع درمان برای ارزیابی تغییرات در فعالیت بیماری انجام شدند.

#### مداخله

بیمارانی که طبق نظر متخصص روماتولوژی مربوطه و با توجه به عدم پاسخ به درمان‌های معمول کاندید درمان با داروهای Anti-

- پاسخ ناکافی به درمان‌های معمول، از جمله کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری (DMARDs) مانند متوتروکسات، هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، لفلونامید، سیکلوسپورین و تاکرولیموس (۱۳).

کاندیدای شروع درمان با anti-TNF $\alpha$  طبق نظر پزشک معالج مربوطه

#### معیارهای خروج از مطالعه

- سابقه قبلی مصرف داروهای Anti-TNF $\alpha$ .
- تشخیص قبلی لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE).
- ابتلا به سرطان در طول دوره مطالعه.
- شروع بیماری‌های کلیوی یا کبدی در طول دوره مطالعه.
- بارداری در طول دوره مطالعه.
- عدم همکاری یا عدم تمایل به شرکت در مطالعه.
- نارسایی قلبی کالس سه و چهار طبقه بندی انجمن قلب Amerika (NYHA) (۱۴).

#### حجم نمونه و روش نمونه‌گیری

در مجموع ۴۶ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به صورت سرشماری در این مطالعه شرکت کردند. این حجم نمونه با توجه به مطالعات قبلی که نتایج مشابهی را ارزیابی می‌کردند، کافی در نظر گرفته شد (۶).

#### جمع آوری داده‌ها

داده‌های بیماران با استفاده از فرم‌های جمع آوری داده‌های ساختار یافته جمع آوری شد. در ابتداء، اطلاعات جمعیت‌شناختی، از جمله سن و جنسیت، ثبت شد. ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی در ابتداء و پس از شش ماه از شروع درمان با anti-TNF $\alpha$  انجام شد.

#### ارزیابی‌های بالینی

همه بیماران تحت معاینات بالینی جامع توسط یک پزشک قرار گرفتند تا وجود تظاهرات بالینی مرتبط با لوپوس القا شده دارویی، از جمله موارد زیر، بررسی شود: تب، راش پوستی، میالری، درد مفصلی، پریکارد/پلورال افیوژن، زخم‌های دهانی. این ارزیابی‌ها در ابتداء و پس از شش ماه از شروع درمان با anti-TNF $\alpha$  انجام شدند.

#### ارزیابی‌های آزمایشگاهی

نمونه‌های خون وریدی جهت بررسی موارد زیر از هر بیمار در ابتداء و در شش ماه پس از شروع درمان با anti-TNF $\alpha$  گرفته شد. آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANA): آزمایش ANA با استفاده از روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IIFA) بر روی سلول‌های

## جدول ۱. مشخصات جمعیتی و بالینی بیماران

مشخصه	زنان (n = ۳۳)	مردان (n = ۱۳)	کل (n = ۴۶)
سن (سال)، میانگین ± انحراف استاندارد	۵۷/۶ ± ۰/۹/۸۰	۵۰/۸ ± ۰/۷/۶۰	۹۲/۷ ± ۱/۰/۵۵
تشخیصی بیماری ، n (%)			
آرتربیت روماتوئید	۲۵ (۷۵/۷۶)	۳ (۲۳/۰/۸)	۲۸ (۶۰/۸۶)
پسوریازیس	۴ (۱۲/۱۲)	۱ (۷/۸۹)	۵ (۱۰/۸۶)
اسپوندیلوآرتروپاتی	۴ (۱۲/۱۲)	۹ (۶۹/۲۳)	۱۳ (۲۸/۲۸)
n (%) ، TNFα			
اتانزپیت	۱۶ (۴۸/۱۴۸)	۶ (۴۶/۱۵)	۲۲ (۴۷/۸۳)
آدالیmomab	۱۷ (۵۱/۵۲)	۷ (۵۳/۸۵)	۲۴ (۵۲/۱۷)

## جدول ۲. یافته‌های آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان با داروی ضد TNFα

پارامتر	پس از درمان (%)	قبل از درمان (%)	*p-value
ANA	۱۵ (۳۲/۶۰)	۸ (۱۷/۳۹)	۰/۰۴۱
آنتی‌بادی‌های ضد هیستون RF	۰	۰	۰/۰۷۲
آنتی‌بادی‌های ضد CCP	۲۰ (۴۳/۴۷)	۱۸ (۳۹/۰/۱۳)	۰/۰۶۷
آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA	۲۳ (۵۰/۰/۰)	۲۱ (۴۵/۶۵)	-
C3 سطح کاهش	۱ (۱/۱۷)	۰	-
C4 سطح کاهش	۱ (۱/۱۷)	۰	-
CH50 طبیعی	۴۲ (۳۰/۹۱)	۳۸ (۸۲/۶۰)	۰/۰۳۸

\* آزمون t زوجی

محرمانه بودن اطلاعات بیمار در طول مطالعه حفظ شد و داده‌ها قبل از تحلیل، ناشناس شدند.

## تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ (IBM Corp., NY, USA) تحلیل شدند. آمار توصیفی، از جمله میانگین، انحراف معيار، فراوانی و درصد، برای خلاصه کردن داده‌ها استفاده شد. آزمون Kolmogorov-Smirnov برای ارزیابی نرمال بودن متغیرهای پیوسته استفاده شد. آزمون t زوجی یا آزمون رنک-سام Wilcoxon برای مقایسه متغیرهای پیوسته قبل و بعد از درمان، بسته به توزیع داده‌ها، استفاده شد. آزمون کای دو یا آزمون دقیق Fisher برای تحلیل متغیرهای طبقه بندی استفاده شد. تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره برای شناسایی فاکتورهای مرتبط با توسعه تظاهرات لوپوس القا شده دارویی انجام شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

TNF a یا anti-TNF a بودند، به مدت شش ماه تحت درمان با قرار گرفتند. داروهای anti-TNF a مورد استفاده در این مطالعه عبارت بودند از:

اتانزپیت: به صورت زیرجلدی با دوز ۵۰ میلی‌گرم یک بار در هفتگه تزریق شد.

آدالیmomab: به صورت زیرجلدی با دوز ۴۰ میلی‌گرم هر دو هفته تزریق شد.

انتخاب نوع anti-TNF a بر اساس قضاوت بالینی و ترجیح بیمار، با توجه به راهنمایی‌های استاندارد روماتولوژیک انجام شد (۲۰). در همه بیماران شرکت کننده دارو مصرفی ساخت کشور ایران بود.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، با کد IR.IAU.TMU.REC.1402.214 مورد تأیید قرار گرفت و مطالعه تحت نظارت علمی و اجرایی این دانشگاه انجام پذیرفت. رضایت آگاهانه کتبی از همه شرکت کنندگان پس از توضیح اهداف و روش‌های مطالعه گرفته شد.

## یافته‌ها

پس از شش ماه درمان با داروی Anti-TNF $\alpha$ ، هیچ تظاهرات بالینی جدیدی که نشان دهنده DILE باشد، گزارش نشد. میزان آرتیریت بدون تغییر در ۱۰/۸۶ درصد باقی ماند و تفاوت معنی‌داری با خط پایه نداشت ( $P > 0.05$ ).

درصد بیماران با ANA مثبت به طور معنی‌داری از ۸ بیمار (۱۷/۳۹) در خط پایه به ۱۵ بیمار (۳۲/۴۰) درصد) پس از شش ماه درمان افزایش یافت ( $P = 0.041$ ). این افزایش در تمام گروه‌های بیماری، با بالاترین شیوع در بیماران مبتلا به RA، مشاهده شد (جدول ۲). در تمام بیماران در خط پایه و پس از درمان آنتی‌بادی‌های ضد هیستون منفی بودند. تعداد بیماران مثبت برای RF از ۱۸ (۳۹/۱۳) درصد) در خط پایه به ۲۰ (۴۳/۴۷) درصد) پس از درمان، افزایش یافت؛ با این حال، این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0.072$ ).

در این مطالعه، ۴۶ بیمار شرکت داشتند که شامل ۱۳ مرد (۲۸/۲۶ درصد) و ۳۳ زن (۷۱/۷۴ درصد) بود. میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین سنی کل شرکت کنندگان  $10/55 \pm 7/92$  سال و میانگین سنی مردان زنان به ترتیب  $50/8 \pm 50/7/60$  سال و  $57/0/9 \pm 6/80$  سال بود. بیماران، مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی التهابی زیر بودند: آرتیریت روماتوئید (RA) در ۲۸ بیمار (۶۰/۸۶ درصد)، پسرویازیس در ۵ بیمار (۱۰/۸۶ درصد)، و اسپوندیلوآرتروپاتی در ۱۳ بیمار (۲۸/۲۸ درصد) (جدول ۱).

در خط پایه، ۵ بیمار (۱۰/۸۶ درصد) آرتیریت را گزارش کردند. سایر تظاهرات بالینی مرتبط با لوبوس اریتماتوز القا شده با دارو (DILE)، مانند راش، میالرژی، پلور یا پریکاردیافیوزن، و زخم دهانی در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد.

جدول ۳. بررسی متغیرهای آزمایشگاهی بر اساس نوع بیماری

متغیر	شاخص	نوع بیماری	ابتدا مطالعه	انتهای مطالعه
ANA	مثبت	آرتیریت روماتید	۱۰/۸۶	۶۲/۵
		پسرویازیس	۶/۶۷	۰/۰۰
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۱۶/۶۷	۳۷/۵
	منفی	آرتیریت روماتید	۶۴/۵۲	۶۰/۵۳
		پسرویازیس	۴/۸۴	۱۵/۱۰
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۲۵/۸۱	۲۶/۳۲
	مثبت	آرتیریت روماتید	۰/۰۰	۰/۰۰
		پسرویازیس	۰/۰۰	۰/۰۰
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۶۰/۸۶	۶۰/۸۶
	منفی	آرتیریت روماتید	۱۰/۸۶	۱۰/۸۶
Anti-histone	مثبت	آرتیریت روماتید	۲۸/۲۸	۲۸/۲۸
		پسرویازیس	۳۵/۷۱	۳۶/۱۱
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۲/۳۸	۲/۷۸
	منفی	آرتیریت روماتید	۱۱/۹۰	۱۱/۱۱
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۰/۰۰	۰/۰۰
RF	مثبت	آرتیریت روماتید	۷۱/۴۳	۷۲/۲۲
		پسرویازیس	۴/۷۶	۵/۵۶
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۲۲/۸۱	۲۲/۲۲
	منفی	آرتیریت روماتید	۱۶/۰۰	۱۶/۰۰
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۰/۰۰	۰/۰۰
Anti CCP	مثبت	آرتیریت روماتید	۶۰/۸۷	۵۷/۱۴
		پسرویازیس	۴/۳۵	۴/۷۶
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۲۴/۷۸	۳۳/۳۳
	منفی	آرتیریت روماتید	۵۸/۳۳	۳۰/۰۰
		اسپوندیلوآرتروپاتی	۱۶/۶۷	۶/۰۰

جدول ۳. بررسی متغیرهای آزمایشگاهی بر اساس نوع بیماری (د/ام)

متغیر	شاخص	نوع بیماری	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	*p-value
DNA ds A	مثبت	آرتربیت روماتید	۰/۰۰	۰/۰۰	<۰/۰۵
		پسوریازیس	۰/۰۰	۱/۰۰	۲/۱۷
		اسپوندیلوارتروپاتی	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
منفی	آرتربیت روماتید	۶۰/۸۶	۶۲/۲۲	۲۸	<۰/۰۵
		پسوریازیس	۸/۶۹	۸/۸۸	۴
		اسپوندیلوارتروپاتی	۲۸/۲۸	۲۸/۲۸	۱۳
C3	نرمال	آرتربیت روماتید	۵۸/۶۹	۶۰/۰۰	<۰/۰۵
		پسوریازیس	۱۰/۸۶	۱۱/۱۱	۵
		اسپوندیلوارتروپاتی	۲۸/۲۸	۲۸/۲۸	۱۳
کاهش یافته	آرتربیت روماتید	۲/۱۷	۲/۲۲	۱	>۰/۰۵
		پسوریازیس	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
		اسپوندیلوارتروپاتی	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
C4	نرمال	آرتربیت روماتید	۶۰/۸۶	۶۰/۸۶	<۰/۰۵
		پسوریازیس	۱۰/۸۶	۱۰/۸۶	۵
		اسپوندیلوارتروپاتی	۲۸/۲۸	۲۸/۲۸	۱۳
کاهش یافته	آرتربیت روماتید	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	>۰/۰۵
		پسوریازیس	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
		اسپوندیلوارتروپاتی	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
CH50	کاهش یافته	آرتربیت روماتید	۰/۰۰	۰/۰۰	>۰/۰۵
		پسوریازیس	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
		اسپوندیلوارتروپاتی	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
نرمال	آرتربیت روماتید	۵۴/۳۴	۶۲/۵۰	۲۵	<۰/۰۵
		پسوریازیس	۱۰/۸۶	۱۲/۵۰	۵
		اسپوندیلوارتروپاتی	۲۱/۷۳	۲۵/۰۰	۱۰
افزایش یافته	آرتربیت روماتید	۶/۵۲	۷۵/۰۰	۳	<۰/۰۵
		پسوریازیس	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
		اسپوندیلوارتروپاتی	۲/۱۷	۲۵/۰۰	۱

\* آزمون واریانس دوطرفه (ANOVA)

درصد) پس از درمان افزایش یافت. تغییر در سطح CH50 از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/۰۳۸$ ) (جدول ۲) در بیماران زن، مثبت شدن ANA از ۵ بیمار (۱۵/۱۵) درصد) در خط پایه به ۱۱ بیمار (۳۳/۳۳ درصد) پس از درمان افزایش یافت. در بیماران مرد، مثبت شدن ANA از ۳ بیمار (۲۳/۰۸ درصد) در خط پایه به ۴ بیمار (۳۰/۷۷ درصد) پس از درمان افزایش یافت. هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیتی در تغییرات پارامترهای آزمایشگاهی مشاهده نشد ( $P>0/۰۵$ ). در میان بیماران مبتلا به RA، مثبت شدن ANA از ۵ بیمار (۱۷/۸۶ درصد) در خط پایه به ۸ بیمار (۲۸/۵۷ درصد) پس از درمان افزایش یافت. در بیماران مبتلا به پسوریازیس، مثبت شدن ANA از هیچ

مثبت شدن Anti-CCP نسبتاً پایدار باقی ماند، با ۲۱ بیمار (۴۵/۶۵) درصد) مثبت در خط پایه و ۲۳ بیمار (۵۰/۰۰) درصد) مثبت پس از درمان ( $P=0/۰۶۷$ ). در خط پایه، تمام بیماران برای آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA منفی بودند. پس از درمان، یک بیمار (۲/۱۷ درصد) با پسوریازیس برای آنتی‌بادی‌های ضد dsDNA مثبت شد.

سطح اجزای کمپلمن C3 و C4 در تمام بیماران در خط پایه در محدوده طبیعی بود. پس از درمان، سطح C3 در یک بیمار (۲/۱۷ درصد) کاهش یافت، در حالی که سطح C4 در تمام بیماران در محدوده طبیعی باقی ماند. فعالیت مکمل همولیتیک کل (CH50) در ۳۸ بیمار (۸۲/۶۰ درصد) در خط پایه طبیعی بود و به ۴۲ بیمار (۹۱/۳۰)

جدول ۴. بررسی متغیرهای آزمایشگاهی بر اساس نوع داروی مصرفی

متغیر	شاخص	نوع دارو	تعداد	درصد	درصد از کل	p-value	ابتدای مطالعه	نتیجه مطالعه	درصد از کل	درصد	تعداد	p-value	p-value
ANA	مثبت	اتانرسبت	۵	۶۲/۵۰	۱۰/۸۷	۰/۰۵<	۱۷/۳۹	۵۳/۳۳	۸	۰/۰۵<	۱۵/۲۲	۴۶/۶۷	۷
	مثبت	ادالیوماپ	۳	۳۷/۵۰	۶/۵۲	۰/۰۵<	۳۰/۴۳	۴۵/۱۶	۱۴	۰/۰۵<	۳۶/۹۶	۵۴/۸۴	۱۷
Anti-histone	منفی	اتانرسبت	۱۷	۴۴/۷۴	۳۶/۹۶	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۷/۸۲	۲۲	۰/۰۵<	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۲۴
	مثبت	ادالیوماپ	۲۱	۵۵/۲۶	۴۵/۸۵	۰/۰۵>	۴۷/۸۲	۴۷/۸۲	۲۲	۰/۰۵>	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۲۴
آزمایش RF	مثبت	اتانرسبت	۹	۵۰/۰۰	۱۹/۵۷	۰/۰۵<	۲۹/۹۱	۵۵/۰۰	۱۱	۰/۰۵<	۲۸/۲۶	۴۳/۳۳	۱۳
	منفی	ادالیوماپ	۹	۵۰/۰۰	۱۹/۵۷	۰/۰۵<	۲۲/۲۶	۵۶/۶۷	۱۷	۰/۰۵<	۳۲/۶۱	۵۳/۵۷	۱۵
Anti CCP	مثبت	اتانرسبت	۱۰	۴۷/۶۲	۲۱/۷۴	۰/۰۵<	۲۶/۹۱	۴۷/۸۳	۱۱	۰/۰۵<	۲۶/۹۱	۵۲/۱۷	۱۲
	مثبت	ادالیوماپ	۱۱	۵۲/۳۸	۲۲/۹۱	۰/۰۵<	۲۳/۹۱	۴۷/۸۳	۱۱	۰/۰۵<	۲۸/۲۶	۴۳/۳۳	۱۳
DNA ds A	منفی	اتانرسبت	۱۲	۴۸/۰۰	۲۶/۰۹	۰/۰۵<	۲۶/۰۹	۵۲/۰۰	۱۲	۰/۰۵<	۲۶/۰۹	۵۲/۱۷	۱۲
	مثبت	ادالیوماپ	۱۳	۵۲/۰۰	۱۹/۵۷	۰/۰۵<	۲۳/۹۱	۴۷/۸۳	۱۱	۰/۰۵<	۲۲/۲۶	۴۳/۳۳	۱۳
C3	منفی	اتانرسبت	۱۱	۵۰/۰۰	۴۷/۸۲	۰/۰۵<	۴۳/۴۸	۵۱/۱۱	۲۳	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۸/۸۸	۲۲
	نرمال	اتانرسبت	۲۲	۴۷/۸۲	۴۷/۸۲	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۸/۸۹	۲۲	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۸/۸۸	۲۲
C4	نرمال	اتانرسبت	۲۴	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۰/۰۵<	۵۰/۰۰	۵۱/۱۱	۲۳	۰/۰۵<	۵۲/۱۸	۵۱/۱۱	۲۳
	کاهش یافته	اتانرسبت	۲۲	۴۷/۸۲	۴۷/۸۲	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۸/۰۰	۱۱	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۸/۰۰	۱۱
CH50	کاهش یافته	اتانرسبت	۲۴	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۰/۰۵<	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۲۴	۰/۰۵<	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۲۴
	کاهش یافته	ادالیوماپ	۲۴	۵۲/۱۸	۵۲/۱۸	۰/۰۵<	۵۰/۰۰	۵۱/۱۱	۲۳	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۸/۸۸	۲۲
افرايش يافته	نرمال	اتانرسبت	۲۲	۴۷/۸۲	۴۷/۸۲	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۴۷/۹۲	۲۳	۰/۰۵<	۴۷/۹۲	۵۴/۷۶	۲۳
	ادالیوماپ	۲۱	۵۵/۲۶	۴۵/۶۵	۴۵/۶۵	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۵۰/۰۰	۴	۰/۰۵<	۴۷/۸۲	۵۰/۰۰	۴
* آزمون واریانس دوطرفه (ANOVA)	ادالیوماپ	۴	۵۰/۰۰	۴۷/۸۲	۴۷/۸۲	۰/۰۵<	۶/۲۵	۵۰/۰۰	۳	۰/۰۵<	۶/۲۵	۵۰/۰۰	۳

\* آزمون واریانس دوطرفه (ANOVA)

بیماران، یا اتانرسبت (۲۲ بیمار) یا آdalیوماپ (۲۴ بیمار) دریافت کردند. مثبت شدن ANA در هر دو گروه افزایش یافت: از ۵ بیمار (۲۲/۷۳ درصد) به ۸ بیمار (۳۶/۳۶ درصد) در گروه اتانرسبت و از ۳ بیمار (۱۲/۵۰ درصد) به ۷ بیمار (۲۹/۱۷ درصد) در گروه آdalیوماپ. هیچ تفاوت معنی داری بین دو گروه در مورد افزایش مثبت شدن ANA مشاهده شد.

بیمار به ۲ بیمار (۴۰ درصد) افزایش یافت، در حالی که در بیماران مبتلا به اسپوندیلوآرتروپاتی، مثبت شدن ANA از ۳ بیمار (۲۳/۰۸ درصد) به ۵ بیمار (۳۸/۴۶ درصد) افزایش یافت. بیماری که پس از درمان مثبت برای آنتی بادی های ضد dsDNA شد، از گروه پسوریازیس بود (جدول ۳).

را به هم بزنند و پاسخ‌های ایمنی خودواکنشی را ترویج دهنده (۲۳).

با وجود افزایش مثبت شدن ANA، مطالعه ما افزایش معنی‌داری در آنتی‌بادی‌های anti-dsDNA یا آنتی‌هیستون، که نشانگرهای اختصاصی‌تری برای لوپوس القا شده دارویی هستند، مشاهده نکرد. علاوه بر این، هیچ تظاهرات بالینی سازگار با DILE در جمعیت مورد مطالعه ما شناسایی نشد. این مشاهده با یافته‌های Ramos-Casals و همکارانش (۲۰۱۰) همخوانی دارد که گزارش کردند در حالی که القای ANA با درمان anti-TNF $\alpha$  نسبتاً شایع است، پیشرفت به لوپوس بالینی یا DILE نادر است (۲۴).

کاهش معنی‌دار RF و Anti-CCP نشان‌دهنده اثربخشی درمانی عوامل Anti-TNF $\alpha$  در کنترل فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی التهابی است. نشان داده شده است که درمان anti-TNF $\alpha$  شاخص‌های التهابی را کاهش داده، عملکرد مفاصل را بهبود بخشیده و پیشرفت بیماری را در شرایطی مانند آرتیریت روماتوئید و آرتیریت پسوریانیک کند می‌کند (۲۵، ۲۶). کاهش این آنتی‌بادی‌های اختصاصی نشان دهنده سرکوب پاسخ خودایمنی است که پاتولوژی زمینه‌ای بیماری را تغذیه می‌کند.

مهم است که تحلیل ما تفاوت‌های معناداری در پروفایلهای ایمنی بر اساس جنسیت یا نوع بیماری روماتیسمی زمینه‌ای نشان نداد. این نشان می‌دهد که اثرات ایمنی تعدیلی درمان Anti-TNF $\alpha$  در میان گروه‌های مختلف بیماران منسجم است. عدم تغییرات معنی‌دار در اجزای مکمل C3، C4 و CH50 نشان می‌دهد که درمان Anti-TNF $\alpha$  بر روی سیستم کمپلمان، که نقش محوری در پاسخ‌های ایمنی و پاتوزن لوبوس دارد، تأثیر نمی‌گذارد (۲۷).

یافته‌های این مطالعه پیامدهای بالینی مهمی دارد. در حالی که درمان‌های Anti-TNF $\alpha$  در مدیریت بیماری‌های روماتیسمی التهابی موثر هستند، القای ANA نیازمند آگاهی و پایش برای پدیده‌های خودایمنی بالقوه است. افزایش مثبت شدن ANA، اگرچه مستقیماً مطرح کننده DILE بالینی نیست، می‌تواند نشان‌دهنده وضعیت ایمنی تغییر یافته‌ای باشد که ممکن است بیماران را تحت شرایط خاصی به عوارض خودایمنی مستعد کند.

پزشکان باید برای بروز علائم جدیدی که نشان‌دهنده لوپوس یا سایر اختلالات خودایمنی در بیمارانی است که تحت درمان با Anti-TNF $\alpha$  هستند، هوشیار باشند. پایش منظم پروفایلهای آنتی‌بادی، به ویژه در بیمارانی که با علائم غیرقابل توضیح مواجه می‌شوند، می‌تواند تشخیص و به موقع و

نشد ( $P < 0.05$ ). هیچ موردی از DILE بالینی در طول دوره مطالعه مشاهده نشد. هیچ عارضه جانبی شدیدی مرتبط با درمان با داروی Anti TNF a گزارش نشد (جدول ۴).

## بحث

این مطالعه اثرات بالینی و آزمایشگاهی درمان با Anti TNF a به طور خاص اتنرسپت و آدالیmomab، که ساخت کشور ایران بودند را بر روی بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی التهابی بررسی و احتمال القای لوپوس ناشی از دارو (DILE) را ارزیابی کرد. یافته‌های کلیدی نشان دادند که پس از درمان، کاهش قابل توجهی در فاکتور روماتوئید (RF) و آنتی‌بادی ضد پیتید سیترولین حلقوی (Anti-CCP) مشاهده می‌شود، که نشان دهنده سرکوب موثر فرآیند التهابی زیرینایی است. هم‌زمان، افزایش قابل توجهی در مثبت شدن تست آنتی‌بادی ضد هسته (ANA) وجود داشت. با این حال، تغییرات معنی‌داری در سایر آنتی‌بادی‌ها مانند anti-dsDNA و آنتی‌هیستون، یا اجزای کمپلمان‌های C3 و C4 و CH50 مشاهده نشد.

یافته‌های این مطالعه با افزایش مثبت شدن ANA پس از درمان با anti-TNF $\alpha$  همراه بود که با گزارشات قبلی همخوانی دارد. De Rycke و همکارانش (۲۰۰۵) نشان دادند که درمان anti-TNF $\alpha$  با اینفلیکسیمب منجر به القای ANA و آنتی‌بادی‌های dsDNA در بیماران مبتلا به آرتیریت روماتوئید می‌شود، در حالی که چنین اثراتی با اتنرسپت کمتر مشهود است (۱۰). به طور مشابه، اریکسون و همکارانش (۲۰۰۵) دریافتند که درمان با Anti-TNF $\alpha$  با توسعه انواع آنتی‌بادی‌های خودایمنی، از جمله ANA، در بیماران مبتلا به آرتیریت روماتوئید همراه است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که عوامل Anti-TNF $\alpha$  ممکن است توانایی ایمونوژنیک داشته باشند که منجر به تولید آنتی‌بادی‌های خودایمنی می‌شود (۲۱).

مکانیسم‌های زیرینایی القای آنتی‌بادی‌های خودایمنی در طول درمان با Anti-TNF $\alpha$  به طور کامل روشن نشده است. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی نقش TNF $\alpha$  در تنظیم ایمنی است. TNF $\alpha$  نقش حیاتی در پاکسازی سلول‌های آپوپوتیک و TNF $\alpha$  پیشگیری از پاسخ‌های خودایمنی دارد (۲۲). مهار ممکن است پاکسازی سلول‌های آپوپوتیک را مختل کرده و منجر به رهایی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای و در نتیجه تشکیل آنتی‌بادی‌های خودایمنی شود. علاوه بر این، عوامل Anti-TNF $\alpha$  ممکن است تعادل بین سلول‌های T تنظیمی و افکتور

آنتیبادی‌های خودایمنی در طول درمان با Anti-TNF $\alpha$  می‌تواند بینشی درباره حساسیت بیماران و استراتژی‌های پیشگیرانه بالقوه ارائه دهد. بررسی بیومارکرها برای شناسایی به موقع بیمارانی که در معرض خطر توسعه عوارض خودایمنی هستند، ممکن است پروفایل ایمنی این درمان‌ها را بهبود بخشد. علاوه بر این، ارزیابی تأثیر داروهای همزمان، مانند متورکسات، بر تولید آنتیبادی‌های خودایمنی و نتایج بالینی می‌تواند بهینه‌سازی رژیم‌های درمانی را اطلاع‌رسانی کند.

به طور خلاصه، درمان با Anti-TNF $\alpha$  در بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی التهابی به طور موثر شاخص‌های التهابی مانند RF و Anti-CCP را کاهش می‌دهد و اثربخشی آن را در کنترل فعالیت بیماری نشان می‌دهد. در حالی که افزایش مرتبی در مثبت شدن ANA وجود دارد، به نظر نمی‌رسد که این امر به تظاهرات بالینی معنی‌داری از لوبوس یا تغییرات در آنتیبادی‌های مرتبط با لوبوس منجر شود. عوامل همچنان Anti-TNF $\alpha$  بیماران هستند، با مزایایی که بر ریسک‌های بالقوه، به شرطی که بیماران به درستی انتخاب و پایش شوند، برتری دارند. هوشیاری مداوم و تحقیقات بیشتر برای اطمینان از نتایج بهینه بیماران و درک بهتر اثرات ایمونولوژیک این درمان‌ها ضروری است.

مدیریت عوارض جانبی بالقوه را تسهیل کند. با این حال، به نظر می‌رسد که خطر کلی توسعه DILE کم است و مزایای درمان Anti-TNF $\alpha$  به طور کلی از ریسک‌های بالقوه بیشتر است، به شرطی که بیماران به درستی انتخاب و پایش شوند(۲۸). و از انجاییکه این دسته دارویی در درمان بیماران روماتولوژیک جایگاه مهمی دارد، طبق نتایج این مطالعه ادامه درمان با این دارو ها علاوه بر کاهش علایم بیماری‌های التهابی روماتولوژیک، باعث افزایش بروز لوبوس داریی نشده است و می‌توان درمان را ادامه داد.

این مطالعه چندین محدودیت دارد. اندازه نمونه نسبتاً کوچک (n=۴۶) ممکن است قدرت آماری و قابلیت تعمیم یافته‌ها را محدود کند. طراحی مشاهده‌ای و تکمرکزی ممکن است باعث ایجاد تورش انتخابی شود. مدت پیگیری شش ماهه ممکن است تغییرات ایمونولوژیک بلندمدت با DILE با شروع دیرهنگام را در بر نگیرد. علاوه بر این، ما پیش‌زمینه‌های ژنتیکی، عوامل محیطی یا پروفایل‌های فارماکوژنومیکی که ممکن است تولید آنتیبادی‌های خودایمنی و ریسک پدیده‌های خودایمنی را تحت تأثیر قرار دهند، ارزیابی نکردیم. تحقیقات بیشتر شامل گروه‌های بزرگ‌تر، چند مرکزی با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر برای تأیید این یافته‌ها ضروری است. مطالعات متمرکز بر مکانیسم‌های مولکولی القای

## REFERENCES

1. Tsokos GC, ed. Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects. San Diego (CA): Academic Press; 2017.
2. Rubin RL. Chapter 56 - drug-induced lupus. In: Tsokos GC, ed. Systemic lupus erythematosus. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. p.535-47.
3. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus: an update. Ann N Y Acad Sci 2007;1108:196-207.
4. Yung RL, Richardson BC. Chapter 22 - Drug-induced lupus mechanisms. In: Lahita RG, ed. Systemic lupus erythematosus. 5th ed. San Diego (CA): Academic Press; 2011. p.385-403.
5. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. Rheumatology (Oxford) 2009;48:716-20.
6. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. Arthritis Res Ther 2005;7:R545-51.
7. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. Semin Arthritis Rheum 2008;37:381-7.
8. de Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, de Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:2192-201.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:847-61.
10. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNFalpha. Ann Rheum Dis 2005;64:403-7.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569-81.

12. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
13. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434-44.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.
15. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424-32.
16. Rubin RL. Chapter 56 - drug-induced lupus. In: Tsokos GC, ed. *Systemic lupus erythematosus*. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. p.535-47.
17. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91:528-34.
18. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
20. Singh JA, Guyatt G, Oggie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2019;4:31-58.
21. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005;64:403-7.
22. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997;390:350-1.
23. Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
24. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev* 2010;9:188-93.
25. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
26. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
27. Lachmann PJ. Chapter 4 - The amplification loop of the complement pathways. In: Alt FW, ed. *Advances in immunology*. Vol. 104. Amsterdam: Academic Press; 2009. p.115-49.
28. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNFalpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-96.