ORIGINAL ARTICLE

Investigating Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis

Nasrin Bazgir[1,2],
Ramin Karami[3],
Zahra Khalighi[4],
Ali Ashraf Mozafari[5],
Iraj Ahmadi[6],
Elham Shafeie[7],
Maryam Maleki[6]

[1] Assistant Professor, Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[2] Non-Communicable Diseases Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[3] Medical Student, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[5] PhD in Epidemiology, Clinical Research Development Unit, Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[6] Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[7] Assistant Professor, Clinical Research Development Unit, Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

(Received July 17, 2021 ; Accepted November 3, 2021)

Abstract

Background and purpose: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by synovitis, inflammation, and joint destruction that if not well controlled can destroy cartilage, bone, ligaments and tendons, and in some cases cause disability. The aim of this study was to evaluate the possible role of the ratio of neutrophil-lymphocyte (NLR) as an inflammatory marker in determining the severity of RA (Disease Activity Score 28 [DAS28]).

Materials and methods: Fifty patients with RA attending the rheumatology clinic in Ilam Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Iran, were examined for disease activity using physical and laboratory tests. NLR and disease severity were determined based on DAS28.

Results: The disease activity, including remission and mild/moderate were seen in 34% (DAS28<2.6) and 66% (DAS28 2.6), respectively. The patients were 86% women and 14% men. Mean ages of patients with mild/moderate and remission RA were 51.30 and 36.82 years, respectively. The mean NLR was 1.80 in patients with remission RA and 1.93 in those with mild/moderate RA and no significant relationship was found in NLR between these two groups (P=0.99). There was a significant relationship between DAS28 and erythrocyte sedimentation rate (ESR) (P=0.02), and a weak relationship between DAS28 and age, gender, and medication (P≥0.1).

Conclusion: According to the results, perhaps ESR rather than NLR could be a prognostic factor for determining disease activity levels in RA patients with DAS28 <3.2.

Keywords: rheumatoid arthritis, DAS28, neutrophil to lymphocyte ratio

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 117-126 (Persian).

*** Corresponding Author: Maryam Maleki -** Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
(E-mail: Maryammaleki777@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 203 آذر سال 1400 (126-117)

بررسی شاخص فیزیولوژیکی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت جهت پیش بینی سطح فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید

نسرین بازگیر[1,2]
رامین کرمی[3]
زهرا خلیقی[4]
علی اشرف مظفری[5]
ایرج احمدی[6]
الهام شفیعی[7]
مریم ملکی[6]

چکیده

سابقه و هدف: آرتریت روماتویید (*RA*) یک بیماری خود ایمنی التهابی مزمن است که مشخصه آن درگیری لایه سینوویال، التهاب و تخریب مفصل می‌باشد و عدم کنترل مناسب آن باعث تخریب غضروف، استخوان، لیگامان و تاندون‌ها می‌شود و در برخی موارد منجر به ناتوانی افراد مبتلا می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی نقش احتمالی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (*NLR*) به عنوان یک مارکر التهابی در تعیین شدت *RA* (*Disease Activity Score 28 [DAS28]*) انجام شد.

مواد و روش‌ها: 50 بیمار مبتلا به *RA* مراجعه‌کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان شهید مصطفی خمینی شهر ایلام از نظر فعالیت بیماری مورد معاینه (فیزیکی و بررسی تست‌های آزمایشگاهی) قرار گرفتند. *NLR* و شدت فعالیت بیماری براساس فرمول*DAS28*، محاسبه شد.

یافته‌ها: 34درصد از بیماران دارای *DAS28* <2/6 در دسته *remission* و 66درصد با 2/6 < *DAS28* در دسته بندی خفیف و متوسط قرار گرفتند. 86درصد از بیماران زن و 14درصد آنان مرد بودند. میانگین سن بیماران در گروه خفیف و متوسط 51/30 و در گروه *remission*، 36/82 سال بود. میانگین *NLR* در گروه *remission*، *1.80* و در گروه خفیف و متوسط 1/93 بود و ارتباط معنی‌داری بین *NLR* در دو گروه مورد مطالعه *DAS28* وجود نداشت(P= 0/99). بین *DAS28* و میزان رسوب گلبول قرمز (*ESR*) رابطه معنی‌داری وجود داشت (P=0/02) و رابطه ضعیفی بین *DAS28* با سن، جنس و دارو وجود داشت (P≥0/1).

استنتاج: بر اساس نتایج، در بیماران *RA* با DAS28<3/2 احتمالاً *ESR*، نسبت به *NLR*، می تواند یک عامل پیش آگهی برای تعیین سطح فعالیت بیماری باشد.

واژه های کلیدی: آرتریت روماتوئید، DAS28، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت

مقدمه

آرتریت روماتوئید(*RA*) یک بیماری مزمن با اتیولوژی ناشناخته و همراه با عوارض سیستمیک است و رایج‌ترین علت پلی‌آرتریت التهابی می‌باشد(1). *RA* با التهاب سینوویال، تخریب غضروف و استخوان و درگیری بیماری

مولف مسئول: مریم ملکی - ایلام: دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده پزشکی E-mail: Maryammaleki777@yahoo.com
1. استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
2. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
3. دانشجوی دکترای پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
4. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
5. دکترای اپیدمیولوژی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
6. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
7. استادیار، واحد توسعه و تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
تاریخ دریافت : 1400/4/26 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1400/5/16 تاریخ تصویب : 1400/8/12

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

در اندام‌های مختلف مشخص می‌شود(1). بر اساس یک مطالعه متاآنالیز شیوع جهانی *RA* بین سال‌های 1980 و 2019، 460 نفر در هر 100000 نفر جمعیت بوده است(2)، و به‌طور کلی، میزان بروز *RA* در زنان در مقایسه با مردان بیش‌تر گزارش شده است(3). دریک مطالعه در ایران شیوع آرتریت روماتوئید 0/19 درصد و 0/33 درصد به‌ترتیب در مناطق روستایی و شهری گزارش شده بود(4). پیدایش بیماری‌های اتوایمیون به عنوان مثال *RA* تحت تاثیر تعامل پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی از جمله هورمون‌های جنسی، رژیم غذایی، قومیت و عوامل عفونی است. در همین راستا گزارش شده است که 60-50 درصد وقوع این بیماری وابسته به عامل ژنتیک می‌باشد(1).

در *RA* تخریب خود ایمنی بافت به‌صورت سینوویت، التهاب کپسول مفصلی، ظاهر می‌شود. این التهاب مفصلی توسط یک کنش متقابل پیچیده بین زیرگروه‌های مختلف سلول دندریتیک، سلول‌های *T* ، ماکروفاژها، سلول‌های *B* ، نوتروفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها ایجاد و تداوم می‌یابد. از آن‌جایی‌که اتو آنتی‌ژن‌های اختصاصی *RA* در همه جا به‌طور کامل برداشت نمی‌شوند، این فعال‌سازی مداوم سلول‌های ایمنی منجر به ایجاد یک التهاب مزمن در مفصل، تورم غشای سینوویال و درد و تورم مفصل در بیماران مبتلا می‌شود. این محیط التهابی مزمن در مفصل آرتروز به نوبه خود منجر به‌گسترش غشای سینوویال تحت عنوان "پانوس" می‌شود که به استخوان اطراف مفصل در محل اتصال غضروف و استخوان حمله می‌کند و در نتیجه سبب فرسایش استخوان و تخریب غضروف می‌شود(5). در بیماران *RA* انتخاب دوز دارو و نیز تعیین به‌کارگیری یک یا چند دارو به شدت فعالیت بیماری بستگی دارد و می‌تواند عملکرد فیزیکی بیمار را تحت تاثیر قرار دهد و مانع پیشرفت آسیب مفصلی گردد(6). فعالیت بیماری منجر به ادامه روند تخریب مفاصل می‌شود. لذا شناخت روش‌های تعیین میزان فعالیت بیماری اهمیت زیادی دارد و می‌تواند در ارزیابی‌های بالینی و درمان مفید واقع شوند(5). معیار *DAS28*[1] یکی از معیارهای مهم بالینی با کاربرد گسترده می‌باشد که میزان فعالیت بیماری را براساس خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی تعیین می‌نماید(6). در واقع *DAS28* معیارهای معاینه فیزیکی (تعداد مفاصل نرم و متورم)، واکنش‌دهنده‌های فاز حاد (*ESR*[2] یا CRP[3]) و معیارهای خود ارزیابی بهداشت جهانی را یکی می‌کند و احتمالاً ترکیبی از این متغیرها در یک نمره واحد دید جامع‌تری از شدت بیماری نسبت به هر یک از متغیرهای انفردای به‌دست می‌دهد(7). از سویی دیگر، التهاب سیستمیک، با تغییر در تعداد و ترکیب سلول‌های خونی همراه است. در واقع، بسیاری از شرایط التهابی معمولاً با کم خونی نرموکرومیک، ترومبوسیتوز، نوتروفیلی و لنفوپنی همراهند. بنابراین، ویژگی‌های اجزای سلول‌های خونی در گردش خون را می‌توان برای ارزیابی فعالیت‌های التهابی استفاده کرد. در RA، نوتروفیل‌ها می‌توانند با ترشح پروتئازها، پروستاگلاندین‌ها و واسطه‌های فعال اکسیژن به فضای سینوویال و فعال شدن سلول‌های دیگر از طریق ترشح محرک لنفوسیت *B*، فاکتور نکروز تومور، اینترلوکین -17 (*IL-17*) و بسیاری از واسطه‌های دیگر، بیماری را تشدید کنند(8). گلبول سفید به تنهایی نمی‌تواند به عنوان یک علامت و شاخص استفاده شود، اما دو مارکر التهابی گلبول سفید و *CRP* می‌توانند در تشخیص کمک‌کننده باشند و هنگامی که با هم اندازه‌گیری شوند، ارزش پیشگویی‌کننده مثبت آن‌ها افزایش می‌یابد. محققین معتقدند نسبت شمارش کامل نوتروفیل‌ها به لنفوسیت‌ها، (*Neut/Lym*، *NLR*[4]) که از آزمایش معمول شمارش کامل خون(*CBC*) به‌دست می‌آیند نسبت به مقدار کلی لکوسیت‌ها به تنهایی، شاخص حساس‌تری برای کمک به ارزیابی وضعیت بیماری است(9،7). *NLR* یک ابزار مفید برای ارزیابی فعالیت‌های التهابی در اختلالات التهابی مزمن است. علاوه بر این، *CBC* به‌طور معمول در بیماران مبتلا به *RA* برای نظارت بر عوارض جانبی داروها وتغییرات احتمالی مرتبط با بیماری انجام می‌شود(8).

1. Disease Activity Score-28

2. Erythrocyte sedi-mentation rate (ESR)
3. C-Reactive Protein
4. Neutrophile–lymphocyte ratio (NLR)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

بیماران مبتلا به *RA* اغلب نوتروفیلی و لنفوپنی را نشان می‌دهند. با وجود این‌که نوتروفیلی ناشی از التهاب سیستمیک است، اما پاتوژنز لنفوپنی نامشخص است. در یک مطالعه با وجود تحت درمان قرارگرفتن بیماران و مشاهده تغییراتی در فعالیت بیماری، 15 درصد از بیماران مبتلا به *RA* لنفوپنی پایدار نشان دادند، که به دلیل تعداد کم‌تر سلول *T* (علی‌رغم طبیعی بودن تعداد سلول‌های *B*) در گردش خون است(10). کاهش تعداد سلول‌های *T* در گردش خون، احتمالاً به دلیل نفوذ آن‌ها به غشای سینوویال است، که مرکز پاتوژنیک اصلی در *RA* می‌باشد. در این مطالعه آمده است که لنفوپنی ممکن است نشان دهنده بیماری شدیدتر باشد به‌طوری‌که این حالت دیگر تحت تأثیر تغییرات در فعالیت یا درمان بیماری قرار نمی‌گیرد. قابل ذکر است که *NLR* با بیان *CD10* و *CD35* در نتیجه فعالیت نوتروفیل‌ها، رابطه مثبت دارد(10)، این در حالی است که به گزارش برخی مطالعات هیچ ارتباطی بین تعداد نوتروفیل‌ها و بیان این فنوتیپ‌ها مشاهده نشده است(11). حال با توجه به مزیت اقتصادی تعیین *NLR* در مقایسه با *CRP*، مطالعه و ارزیابی ارتباط این شاخص با فعالیت بیماری و ویژگی‌های بالینی، برای اثبات استفاده از آن درعمل بسیار مهم است(12). هنوز در ایران مطالعه‌ای در خصوص *NLR* به‌عنوان معیار و ارتباط آن با میزان فعالیت بیماری، در بیماران *RA* انجام نشده است. بنابراین، این مطالعه باهدف تعیین *NLR* و ارتباط آن با برخی پارامترهای التهابی و فعالیت بیماری در بیماران آرتریت روماتوئید در بیمارستان شهید مصطفی خمینی شهر ایلام انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه بر روی 50 بیمار دچار *RA* (با تشخیص بیماری بر اساس علایم بالینی، معاینه فیزیکی، تست‌های آزمایشگاهی و تایید نهایی تشخیص توسط پزشک فوق تخصص و بر اساس معیارهای ACR[5]) انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه، تشخیص *RA* توسط پزشک فوق‌تخصص براساس معیارهای *ACR* و سن بالای 16 سال و معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی یا کلیوی و کبدی، MCTD[6]، overlap syndrome، حاملگی، بیماری بدخیم هماتولوژیک و عفونت در طی سه هفته اخیر بود. سپس از بیمارانی که دارای معیار ورود به مطالعه بودند رضایت‌نامه اخذ شد. از شرکت‌کنندگان در مطالعه، *2cc* خون گرفته شد و در آزمایشگاه با دستگاه شمارش‌گر خودکار، شمارش سلول‌های نوتروفیل و لنفوسیت صورت گرفت و برای تعیین درصد نوتروفیل به لنفوسیت از روش چشمی با میکروسکوپ نوری و رنگ‌آمیزی گیمسا استفاده شد. تمام بیماران توسط روماتولوژیست از نظر میزان فعالیت بیماری معاینه شده و بر اساس فرمول *DAS28* شدت فعالیت بیماری ارزیابی و محاسبه شد.

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(t28)} + 0.28 \times \sqrt{(sw28)} + 0.70 \times (\ln(ESR)) + 0.014 \times (VAS)$$

مقادیر آن به 4 دسته *remission*(<2/6)، خفیف (2/6-3/2)، متوسط(3/2-5/1) و شدید(>5/1) تقسیم‌بندی می‌شود. این فرمول یک فرمول بین‌المللی جهت ارزیابی فعالیت بیماری می‌باشد. در این فرمول *t*: تعداد مفاصل دردناک، *sw*: تعداد مفاصل متورم و درد براساس مقیاس بینایی (*VAS*) می‌باشد. طبق این معیار بیمار به بیش‌ترین میزان درد تجربه شده نمره100 و به کم‌ترین شدت درد نمره صفر می‌دهد(13،7). چک لیستی از اطلاعات شامل سن، جنس بیمار، تست‌های آزمایشگاهی (*ESR*، *CRP*، سطح ویتامین *D*)، سطح نوتروفیل، سطح لنفوسیت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و داروهای مصرفی تهیه و تمام داده‌ها جمع‌آوری شدند.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار *STATA 12.0* انجام شد. از آمار توصیفی(فراوانی، میانگین،

1. American College of Rheumatology

2 Mixed connective tissue disease

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

انحراف‌معیار) استفاده شد. رگرسیون تک متغیره و چند منظوره جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای اصلی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای آزمون‌ها (P<0/1) در نظر گرفته شد.

یافته ها

بر اساس نتایج این مطالعه 17 نفر از بیماران (34درصد) دارای *DAS28*< 2/6 در دسته‌بندی *remission* (0/63±1/39) و 33 نفر (66 درصد) با DAS28≥2/6 در دسته‌بندی خفیف و متوسط (0/85 ± 2/97) قرار گرفتند (جدول شماره 1) که از نظر آماری ارتباط معناداری بین میانگین *DAS28* در دو گروه گزارش شد(P<0/001). 86 درصد (43 نفر) از بیماران زن و 14درصد (7 نفر) آنان مرد بودند. گروه خفیف و متوسط شامل 90/9 درصد زن (30 نفر) و 9/1 درصد مرد (3 نفر) بودند. میانگین سن مبتلایان به آرتریت روماتوئید در گروه خفیف و متوسط 2/35 ± 51/30 و در گروه *remission* 1/40 ± 36/82 سال بود. میانگین *NLR* در گروه *remission* 0/21 ± 1/80 و در گروه خفیف و متوسط 0/13 ± 1/93 بود (میانگین تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در هر دو گروه *DAS28* <2/6 و DAS28≥2/6 در جدول شماره 1 ذکر شده است). سطح ویتامین *D* ، *ESR* در گروه *DAS28* خفیف و متوسط، بیش‌تر از گروه *remission* بود (جدول شماره 1). نتیجه *CRP+1* در گروه *remission* 7 نفر و در گروه خفیف و متوسط 6 نفر بود، که از کل بیماران 31 نفر CRP منفی گزارش شد (که 32/26 درصد در گروه *remission* و 67/74 درصد در گروه خفیف و متوسط قرار داشتند).

بیش‌ترین داروهای مورد استفاده در گروه بیماران دارای DAS28≥2/6، به ترتیب Prednisolone (84/85 درصد)، Methotrexate (72/73 درصد)، و Hydroxychloroquine (63/64 درصد) و در بیماران دسته *remission* با *DAS2*< 2/6 ، Prednisolone (94/12 درصد) و Methotrexate (94/12 درصد) بود (جدول شماره 1).

جدول شماره 1 : خصوصیات متغیرهای دموگرافیک و زمینه ای در بیماران آرتریت روماتویید

مشخصات	3,2>DAS-28 ≥ 2.6 (n = 33)	DAS-28 < 2.6 (n = 17)
Total تعداد (درصد)	33 (66)	17 (34)
سن (سال) (انحراف معیار ± میانگین)	51/30 ± 2/35	36/82 ± 1/40
جنسیت تعداد (درصد)		
مرد	3 (9/10)	4 (23/53)
زن	30 (90/90)	13 (76/47)
ESR *(mm/hr.)* (انحراف معیار ± میانگین)	19/97 ± 1/66	14/35 ± 2/35
CRP تعداد (درصد)		
Negative	21 (67/74)	10 (32/26)
1+	6 (46/15)	7 (53/85)
2+	0 (0)	0 (0)
3+	6 (100)	0 (0)
Vitamin D*(ng/ml)* (انحراف معیار ± میانگین)	49/08 ± 4/61	33/89 ± 6/29
Anti CCP*(IU/ml)* (انحراف معیار ± میانگین)	16/15 ± 9/24	20/08 ± 14/91
NLR (*Neutrophile/lymphocyte*)(انحراف معیار ±میانگین)	1/93 ± 0/13	1/80 ± 0/21
Neutrophile (انحراف معیار ±میانگین)	59/61 ± 1/63	55/64 ± 1/95
Lymphocyte (انحراف معیار ±میانگین)	33/21 ± 1/32	34/59 ± 2/27
دارو تعداد (درصد)		
Methotrexate		
خیر	9 (27/27)	1 (5/88)
بلی	24 (72/73)	16 (94/16)
Hydroxychloroquine		
خیر	12 (36/36)	11 (64/71)
بلی	21 (63/64)	6 (35/29)
Prednisolone		
خیر	5 (15/15)	1 (5/88)
بلی	28 (84/85)	16 (94/12)
Anti-TNF therapy		
خیر	33 (100)	17 (100)
بلی	0 (0)	0 (0)
Sulfadiazine		
خیر	24 (72/73)	15 (88/24)
بلی	9 (27/27)	2 (11/76)

در جدول شماره 2، تاثیر سایر متغیرها بر سطح فعالیت بیماری (DAS28) نشان داده شده است. که سطح فعالیت بیماری بیش‌ترین تاثیرپذیری را از ESR (P<0/01)، جنسیت (P=0/03)، و سن (P=0/19) داشت. هم‌چنین بین شدت فعالیت بیماری و مصرف داروهای Hydroxychloroquine(P=0/13)،Prednisolone(P=0/09) و Sulfadiazine (P=0/04) ارتباط وجود داشت.

نتایج این مطالعه در گروه‌های بیمار نشان داد که بین سطح فعالیت بیماری(DAS28) و *NLR* ارتباط معناداری وجود نداشت (P =0/99) (جدول شماره 2، نمودار شماره 1). جدول شماره 3، گزارشی از تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره مدل نهایی عوامل مؤثر بر سطح فعالیت بیماری (*DASS 28*) (متغیرهای ذکر شده در بالا)، را ارائه می‌دهد.

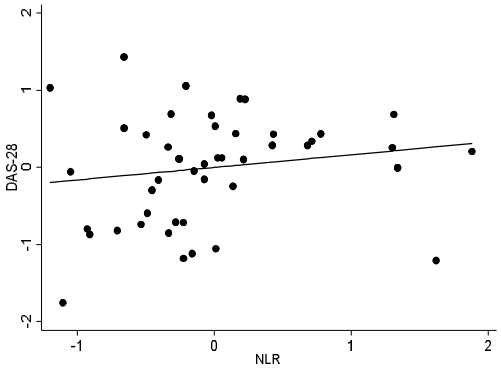
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

جدول شماره 2: تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی تک متغیره برای متغیرهای موثر بر سطح فعالیت بیماری (DAS28)

مشخصات	Coefficient (95% CI)	معنی داری
سن (سال)	-0/01 (-0/03 – 0/01)	0/19 *
جنسیت		-
مرد	1**	-
زن	0/74 (0/07 – 1/41)	0/03 *
ESR	0/04 (0/02 – 0/06)	<0/001 *
CRP		
Negative	1	-
positive	-0/10 (-0/60 – 0/39)	0/68
Vitamin D	0/003 (-0/01 – 0/01)	0/46
Anti CCP	-0/002 (-0/01 – 0/003)	0/43
NLR	0/002 (1/41 – 6/71)	0/99
Methotrexate		
خیر	1	-
بلی	-0/35 (-0/95 – 0/25)	0/25
Hydroxychloroquine		
خیر	1	-
بلی	0/37 (0/11 – 0/85)	0/13 *
Prednisolone		
خیر	1	-
بلی	-0/61 (-1/35 – 0/12)	0/09 *
Sulfadiazine		
خیر	1	-
بلی	0/61 (0/04 – 1/17)	0/04 *

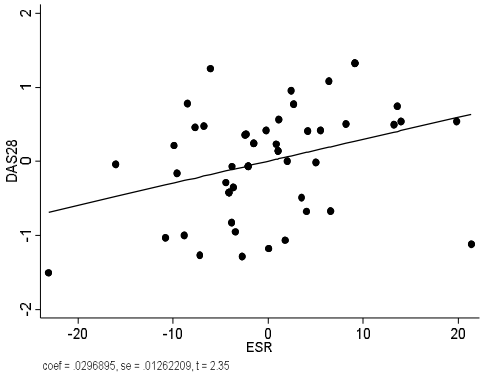
جدول شماره 3: تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره مدل نهایی عوامل مؤثر بر سطح فعالیت بیماری (DASS 28).

متغیر	ضریب رگرسیون	(فاصله اطمینان - درصد 95)	سطح معنی داری
Sulfadiazine			
خیر	1		
بلی	0/32	-0/21 – 0/86	0/23
Prednisolone			
خیر			
بلی	-0/37	-1/05 – 0/31	0/28
hydroxychloroquine			
خیر	1		
بلی	0/30	-0/15 – 0/75	0/18
ESR	0/03	0/004 – 0/06	0/02 *
Gender			
خیر	1		
بلی	0/30	-0/43 – 1/02	0/41
age	-0/004	-0/02 – 0/01	0/61



نمودار شماره 1: ارتباط بین Neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) و Disease Activity Score (DAS-28)

بر اساس نتایج مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین *ESR* و سطح فعالیت بیماری (DAS28) وجود داشت (نمودار شماره 2).



نمودار شماره 2: ارتباط بین ESR و Disease Activity Score(DAS28)

بحث

نسبت نوتروفیل/ لنفوسیت (*NLR*) یک پارامتر التهابی بسیار مقرون به صرفه هست که به راحتی با تقسیم تعداد کامل نوتروفیل به تعداد کامل لنفوسیت (از شمارش کامل خون) محاسبه می‌شود. در سال‌های اخیر، *NLR* به روشی آسان و عملی برای ارائه اطلاعات ارزشمند در تشخیص و تعیین بیماری‌های مختلف تبدیل شده است(14). براساس مطالعات، *NLR* در بسیاری از بیماری‌های ایجادکننده التهاب مانند سندرم متابولیک، هایپرکلسترولمی، دیابت، سیروز کبدی، پسوریازیس ولگاریس، آرتریت پسوریازیس، بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بدخیمی‌ها که معمولاً در جامعه دیده می‌شود، افزایش می‌یابد(14).

در مطالعه حاضر، همبستگی *NLR* با فعالیت بیماری *RA* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بر اساس نتایج مطالعه حاضر میانگین *DAS28* در گروه *remission* (*DAS28* <2/6)، 1/39±0/633 و درگروه خفیف و متوسط (DAS28≥2/6)، 2/97±0/85 بود. همچنین میانگین *NLR* درگروه *remission* 1/80±0/21 و درگروه خفیف 0/13 ± 1/93 بود و بین سطح فعالیت بیماری (DAS28)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

و *NLR* در این دو گروه ارتباط معناداری وجود نداشت (*Pv* =0/99) اما ارتباط معناداری بین *ESR* و سطح فعالیت بیماری (DAS28) وجود داشت. در توافق با نتایج مطالعه حاضر، *Chandrashekara* و همکاران در مطالعه‌ای بر روی 489 بیمار *RA*، گزارش کردند که *DAS28-CRP* با *ESR* همبستگی مثبت و متوسط، اما با *NLR* همبستگی ضعیف مثبت دارد. در این مطالعه *NLR* در گروه *remission* (*DAS28* <2/6)، 2/25 و در گروه خفیف و متوسط (DAS28≥2/6)، 2/3 گزارش شد(12). طبق این مطالعه NLR با نمرات (یا شدت) مقیاس آنالوگ بصری درد (VAS)، تعداد مفصل متورم، CRP، ESR، پرسشنامه سنجش سلامت (HAQ)[7]، و فعالیت بیماری ((DAS28-CRP (3) RA هماهنگ و متناسب است، طوری که تجزیه و تحلیل انجام شده همبستگی NLR با CRP، ESR و DAS28-CRP را در بیماران نشان داد و این پارامتر می‌تواند به عنوان شاخص خوبی برای التهاب عمل کند، اما این روابط در زیر گروه ها (یعنی در بین شدت‌های مختلف فعالیت بیماری) قابل ملاحظه نبود(12).

مطالعه حاضر بر روی گروه‌های بیمار RA با شدت فعالیت بیماری پایین و متوسط انجام شده است، Gokhan Sargin و همکاران ایشان، گزارش کردند NLR در بیماران RA نسبت به کنترل سالم بیش‌تر است و با افزایش فعالیت بیماری بالاتر می‌رود، هم‌چنین با درمان کاهش می‌یابد، پس این نسبت مرتبط با سطح فعالیت بیماری است(15). همچنین کاهش NLR در بیماران RA با DAS28 کم‌تر از 2/6 در مقایسه با نمره بالاتر از 2/6 گزارش شد. در بیماران مبتلا به RA و مراحل اولیه RA، NLR در بیماری فعال بیش‌تر و در فاز remission کم‌تر بود. همچنین در بیماران RA ، تفاوت آماری قابل توجهی برای سطوح NLR در هنگام درمان با DMARDs[8] و ضد TNF[9]ها مشاهده شد. از سوی دیگر، تفاوت معنی‌داری در NLR بین بیماری فعال و بهبودی در مراحل اولیه RA وجود داشت(16). بنابراین، احتمالاً اختلاف در مطالعه حاضر و نتایج سایرین به نوع افراد شرکت‌کننده بر می‌گردد،که در مطالعه حاضر جامعه مبتلا به RA و همچنین در حال مصرف دارو می‌باشند.

در مطالعه *Zengin* و همکاران(2016)، *NLR* در گروه دارای بیماری فعال 4/32±2/07 و درگروه کنترل 1/11 ± 2/25 گزارش شده است(16). همچنین در مطالعه *Koiwa* و همکاران این نسبت در گروه بیمار 5/9 گزارش شده که پس از مداخله 6 ماهه به 4/5 کاهش یافت، در این مطالعه مشخص شد که سطوح بالای *NLR* در بیماران با سطح "فعال‌تر" بیماری رابطه مستقیم دارد(8).

در مطالعه *Uslu* و همکاران در سال 2015 این نسبت را در گروه بیماری *RA*، 0/83±2/12 و در گروه کنترل 0/57± 1/58 گزارش کردند و بیان کردند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک مارکر جدید التهابی برای تشخیص روماتویید آرتریت در مراحل اولیه و پیگیری آن مفید است(17).

درمطالعه حاضر میانگین *ESR* درگروه *DAS28*≥2/6 بیش‌تر از گروه *DAS-28*<2/6 بود. درحال حاضر، *DAS28* رایج ترین ابزار ارزیابی فعالیت بیماری *RA* است، که شامل چهار ویژگی می‌باشد، 1) تعداد مفاصل حساس، 2) تعداد مفاصل متورم، 3) *ESR* و 4) مقیاس آنالوگ بصری. *Tekeoglu* و همکاران در مطالعه‌ای بیان کردند که تعداد پلاکت در ترکیب با *ESR* و سطح *CRP* یک پارامتر مهم در ارزیابی فعالیت بیماری *RA* است (سطح *ESR* و *CRP* با میزان فعالیت بیماری ارتباط مثبت دارد)(18). در اکثر مطالعات انجام شده نقش *Anti CCP*، *CRP* و *ESR* به عنوان شاخص‌هایی که در تشخیص و تعیین پروگنوز بیماری آرتریت روماتوئید کمک‌کننده می‌باشند، مطرح شده است(19). توافق و تناسب بسیار بالایی بین شدت بیماری محاسبه شده با استفاده از *ESR* با آن‌چه با استفاده از *CRP* محاسبه شده وجود دارد.

1. Health Assessment Questionnaire
2. Disease-modifying antirheumatic drugs
3. Antitumor necrosis factor

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

در مطالعه حاضر هم‌چنین بین شدت فعالیت بیماری و مصرف داروهای Hydroxychloroquine، Prednisolone و Sulfadiazine ارتباط مثبت وجود داشت، که در رگرسیون خطی چند متغیره اثر مثبت ضعیفی در شدت بیماری مشاهده شد (جدول شماره 3). قابل ذکر است که درمان نقش مهمی در امکان دستیابی به بهبودی ایفا می‌کند. بیمارانی که تحت درمان با داروهای تعدیل‌کننده بیماری، ضد TNF یا ترکیبی به موقع قرار می‌گیرند، به احتمال زیاد بهبود می‌یابند. همین امر به شکل عکس در مورد تاخیر در شروع درمان نیز صدق می‌کند(20). بنابراین در جهت رسیدن به بهبودی، تجویز و مصرف دارو متاثر از شدت فعالیت بیماری است (و بین این دو همبستگی وجود دارد).

در نتایج این مطالعه مشاهده شد که سن و جنس هم در بررسی رگرسیون چند متغیره عوامل موثر بر *DAS28*، ارتباط مثبت ضعیفی با شدت فعالیت بیماری نشان دادند. به نظر می‌رسد افزایش سن از طریق افزایش *ESR*، شدت بیماری (*DAS28*) را تحت تأثیر قرار دهد. اما بر اساس نتایج مطالعه *Radovits* وهمکاران، تاثیر سن بر افزایش *ESR* در بیماران مرد بیش‌تر از زن بود. با این وجود، سهم *ESR* با افزایش سن فقط در بیماران مرد با *DAS28* پایین (کم‌تر از 3/2)، افزایش می‌یابد. اگر *DAS28*=3/2 بود، سن و جنس تأثیر معنی‌داری بر هیچ یک از اجزای *DAS28* نداشت. سهم سایر اجزای *DAS28* متوسط تا زیاد نیز با افزایش سن ثابت می‌ماند. *CRP* و *DAS28(CRP)* تحت تأثیر سن قرار نگرفتند(21). در مطالعه حاضر با وجود این‌که بیش‌تر بیماران در محدوده *DAS28*<3/2 بودند اما تعداد بیماران زن بیش‌تر از مرد بود و احتمالا تحت تاثیر آن ارتباط ضعیفی بین سن و جنس و شدت بیماری دیده شد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران *RA*، بین *NLR* و سطح فعالیت بیماری (در زیر گروه‌های با DAS28 پایین‌تر از 3/2) ارتباط معناداری وجود ندارد. همچنین بر اساس نتایج ما ارتباط مثبت معناداری بین *ESR* و سطح فعالیت بیماری(DAS28) وجود دارد. تاثیر سن بالا و جنس در *DAS28* متوسط و پایین‌تر که در مطالعات دیگر مرتبط با اثر *ESR* شناخته شده است در این مطالعه چشم‌گیر نبود (که احتمالا متاثر از تعداد کم‌تر بیماران مرد مورد مطالعه است). شاخص *ESR* می تواند به عنوان یک عامل پیش‌آگهی بیماری مورد استفاده قرار گیرد.

محدودیت‌ها: این اعتقاد وجود دارد که ثبت داده‌های مربوط به اولین مراجعه بیماران به پزشک عمومی، که اولین ارزیابی را انجام می‌دهد، می‌توانست به نتایج این مطالعه ارزش بیش‌تری بدهد. هم‌چنین در مطالعه حاضر به‌دلیل محدودیت در اندازه نمونه، بسیاری از نتایج، به ویژه مواردی که در تجزیه و تحلیل چندمتغیره به‌دست آمده است، میزانی از عدم قطعیت را نشان می‌دهد.

سپاسگزاری

از شرکت‌کنندگان در این مطالعه و پرسنل محترم بخش روماتولوژی تشکر و قدردانی می‌گردد. این مطالعه دارای کد اخلاق *IR.MEDILAM.REC.1397.067* می‌باشد.

References

1. Korani S, Korani M, Butler AE, Sahebkar A. Genetics and rheumatoid arthritis susceptibility in Iran. Journal of Cellular Physiology 2019; 234(5): 5578-5587.
2. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int 2020; 41(5): 863-877.
3. rshall DA, Pham T, Faris P, Chen G, O'Donnell S, Barber CE, et al. Determination of rheumatoid arthritis incidence and prevalence

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

in Alberta using Administrative Health Data. ACR Open Rheumatol 2020; 2(7): 424-429.

4. Davatchi F, Banihashemi AT, 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(11): 1267-1274.
5. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. Cells 2020; 9(4): 880.
6. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther 2005; 7(4): R796-806.
7. Leil TA, Lu Y, Bouillon-Pichault M, Wong R, Nowak M. Model-Based Meta-Analysis Compares DAS28 Rheumatoid Arthritis Treatment Effects and Suggests an Expedited Trial Design for Early Clinical Development. Clin Pharmacol Ther 2021; 109(2): 517-527.
8. Koiwa M, Goto S, Takahashi K, Kamada T, Takai S, Nakamura H. Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. J Nippon Med Sch 2016; 83(3): 118-124.
9. Nagai Y, Yokogawa N, Shimada K, Sugii S. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis receiving Tocilizumab. Rheumatol Int 2020; 40(12): 2039-2046.
10. Symmons DP, Farr M, Salmon M, Bacon PA. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. J R Soc Med 1989; 82(8): 462-463.
11. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124(6): 329-334.
12. handrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama K, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2017; 20(10): 1457-1467.
13. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Soldo I, Glasnović-Horvatić E, Soldo-Butković S, et al. Anti-citrullinated antibodies, radiological joint damages and their correlations with disease activity score (DAS28). Collegium Antropologicum 2007; 31(1): 345-348.
14. Korkmaz C, Demircioglu S. The association of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios and hematological parameters with diagnosis, stages, extrapulmonary involvement, pulmonary hypertension, response to treatment, and prognosis in patients with sarcoidosis. Can Respir J 2020; 2020: 1696450.
15. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. Int J Rheum Dis 2018; 21(12): 2122-2127.
16. Zengin O, Onder ME, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler IH, Ozturk ZA, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 2018; 77(2): 144-150.
17. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. International Journal of Rheumatic Diseases 2015; 18(7): 731-735.
18. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İH. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2016; 19(11): 1078-1082.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

19. Fragoulis GE, Cavanagh J, Tindell A, Derakhshan M, Paterson C, Porter D, et al. Depression and anxiety in an early rheumatoid arthritis inception cohort. Associations with demographic, socioeconomic and disease features RMD open 2020; 6(3): e001376.
20. Martire MV, Claverie LM, Duarte V, Secco A, Mammani M. Factors associated with sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. Reumatol Clín 2015; 11(4): 237-241.
21. Radovits BJ, Fransen J, Van Riel P, Laan R. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1127-1131.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]