

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

Nasrin Bazgir^{1,2},
Ramin Karami³,
Zahra Khalighi⁴,
Ali Ashraf Mozafari⁵,
Iraj Ahmadi⁶,
Elham Shafeie⁷,
Maryam Maleki⁶

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)

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

نسرين بازگیر^{2و1}
رامین کرمی³
زهرا خلیقی⁴
علی اشرف مظفری⁵
ایرج احمدی⁶
الهام شفیعی⁷
مریم ملکی⁶

چکیده

سابقه و هدف: آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری خود ایمنی التهابی مزمن است که مشخصه آن درگیری لایه سینوویال، التهاب و تخریب مفصل می باشد و عدم کنترل مناسب آن باعث تخریب غضروف، استخوان، لیگامان و تاندون ها می شود و در برخی موارد منجر به ناتوانی افراد مبتلا می شود. 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 روش ها: 50 بیمار مبتلا به RA مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان شهید مصطفی خمینی شهر ایلام از نظر فعالیت بیماری مورد معاینه (فیزیکی و بررسی تست های آزمایشگاهی) قرار گرفتند. NLR و شدت فعالیت بیماری بر اساس فرمول DAS28، محاسبه شد.

یافته ها: 34 درصد از بیماران دارای $DAS28 < 2/6$ در دسته remission و 66 درصد با $DAS28 > 2/6$ در دسته بندی خفیف و متوسط قرار گرفتند. 86 درصد از بیماران زن و 14 درصد 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 معنی داری بین NLR در دو گروه مورد مطالعه DAS28 وجود نداشت ($P=0/99$). بین DAS28 و میزان رسوب گلبول قرمز (ESR) رابطه معنی داری وجود داشت ($P=0/02$) و رابطه ضعیفی بین DAS28 با سن، جنس و دارو وجود داشت ($P \geq 0/1$).

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

علت پلی آرتریت التهابی می باشد (1). RA با التهاب سینوویال، تخریب غضروف و استخوان و درگیری بیماری

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری مزمن با اتیولوژی ناشناخته و همراه با عوارض سیستمیک است و رایج ترین

E-mail: Maryammaleki777@yahoo.com

مؤلف مسئول: مریم ملکی - ایلام: دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده پزشکی

1. استاد یار، گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
2. استاد یار، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
3. دانشجوی دکتری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
4. استاد یار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
5. دکتری اپیدمیولوژی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
6. استاد یار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
7. استاد یار، 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

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 بیش تر گزارش شده است (3). در یک مطالعه در ایران شیوع آرتریت روماتوئید 0/19 درصد و 0/33 درصد به ترتیب 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 آنجایی که 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 به گسترش 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)، واکنش دهنده‌های 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 جامع تری از شدت بیماری نسبت به هر یک از متغیرهای انفرادی به‌دست می‌دهد (7). از سوی دیگر، التهاب سیستمیک، با تغییر در تعداد و ترکیب سلول‌های خونی همراه است. در واقع، بسیاری از شرایط التهابی معمولاً با کم‌خونی 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 پروتازها، 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 کمک کننده باشند و هنگامی که با هم اندازه‌گیری شوند، ارزش پیشگویی کننده مثبت آن‌ها افزایش می‌یابد. محققین معتقدند نسبت شمارش کامل نوتروفیل‌ها به لنفوسیت‌ها، ($NLR, Neut/Lym^4$) که از آزمایش معمول شمارش کامل خون (CBC) به‌دست می‌آیند نسبت به مقدار کلی لکوسیت‌ها به تنهایی، شاخص حساس تری برای کمک به ارزیابی وضعیت بیماری است (7,9). 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 و تغییرات احتمالی مرتبط با بیماری انجام می‌شود (8).

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

1. Disease Activity Score-28

معیارهای ورود به مطالعه، تشخیص RA توسط پزشک فوق تخصص براساس معیارهای ACR و سن بالای 16 سال و معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی یا کلیوی و کبدی، MCTD⁶، 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 شمارش گر 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 بیمارانی 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 ($2/6 >$)، خفیف ($3/2 - 2/6$)، متوسط ($5/1 - 3/2$) 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 نمره 100 و به کم‌ترین شدت درد نمره صفر می‌دهد (13,7). چک لیستی از اطلاعات شامل سن، جنس بیمار، تست‌های آزمایشگاهی (CRP، 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،

بیماران مبتلا به RA اغلب نوتروفیلی و لنفوپنی را نشان می‌دهند. با وجود این که نوتروفیلی ناشی از التهاب سیستمیک است، اما پاتورنز لنفوپنی نامشخص است. در یک مطالعه با وجود تحت درمان قرار گرفتن بیماران مشاهده تغییراتی در فعالیت بیماری، 15 درصد از بیماران مبتلا به RA لنفوپنی پایدار نشان دادند، که به دلیل تعداد کم تر 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 سینویال است، که مرکز پاتورنیک اصلی در RA می‌باشد. در این مطالعه آمده است که لنفوپنی ممکن است نشان‌دهنده بیماری شدیدتر باشد به طوری که 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 در عمل 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 روش‌ها

این مطالعه بر روی 50 بیمار دچار RA (با تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی، معاینه فیزیکی، تست‌های آزمایشگاهی و تایید نهایی تشخیص توسط پزشک فوق تخصص و بر اساس معیارهای ACR⁶) انجام شد.

2 Mixed connective tissue disease

1. American College of Rheumatology

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

DAS-28 < 2.6 (n=17)	3.2>DAS-28 ≥ 2.6 (n=33)	مشخصات
17 (34)	33 (66)	Total تعداد (درصد)
36/82 ± 1/40	51/30 ± 2/35	سن (سال) (انحراف معیار ± میانگین)
4 (23/53)	3 (9/10)	جنسیت تعداد (درصد)
13 (76/47)	30 (90/90)	مرد
14/35 ± 2/35	19/97 ± 1/66	زن
10 (32/26)	21 (67/74)	ESR (mm/hr.) (انحراف معیار ± میانگین)
7 (53/85)	6 (46/15)	CRP تعداد (درصد)
0 (0)	0 (0)	Negative
0 (0)	6 (100)	1+
33/89 ± 6/29	49/08 ± 4/61	2+
20/08 ± 14/91	16/15 ± 9/24	3+
180 ± 0/21	1/93 ± 0/13	Vitamin D (ng/ml) (انحراف معیار ± میانگین)
55/64 ± 1/95	59/61 ± 1/63	Anti CCP (IU/ml) (انحراف معیار ± میانگین)
34/59 ± 2/27	33/21 ± 1/32	NLR (Neutrophile/lymphocyte) (انحراف معیار ± میانگین)
		Neutrophile (انحراف معیار ± میانگین)
		Lymphocyte (انحراف معیار ± میانگین)
		دارو تعداد (درصد)
		Methotrexate
1 (5/88)	9 (27/27)	خیر
16 (94/16)	24 (72/73)	بله
		Hydroxychloroquine
11 (64/71)	12 (36/36)	خیر
6 (35/29)	21 (63/64)	بله
		Prednisolone
1 (5/88)	5 (15/15)	خیر
16 (94/12)	28 (84/85)	بله
		Anti-TNF therapy
17 (100)	33 (100)	خیر
0 (0)	0 (0)	بله
		Sulfadiazine
15 (88/24)	24 (72/73)	خیر
2 (11/76)	9 (27/27)	بله

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

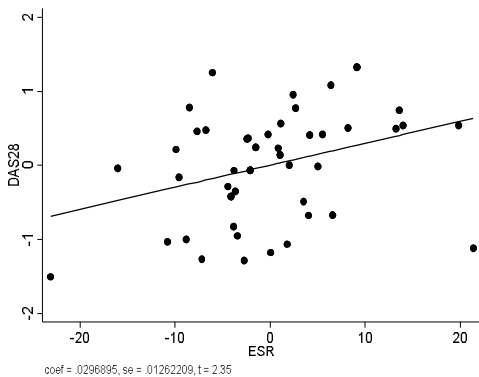
نتایج این مطالعه در گروه‌های بیمار نشان داد که بین سطح فعالیت بیماری (DAS28) و NLR ارتباط معناداری وجود نداشت ($P = 0/99$) (جدول شماره 2، نمودار شماره 1). جدول شماره 3، گزارشی از تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره مدل نهایی عوامل مؤثر بر سطح فعالیت بیماری (DAS28) (متغیرهای ذکر شده در بالا)، را ارائه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

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

یافته ها

بر اساس نتایج این مطالعه 17 نفر از بیماران (34 درصد) دارای $DAS28 < 2/6$ در دسته بندی remission ($1/39 \pm 0/63$) و 33 نفر (66 درصد) با $DAS28 \geq 2/6$ در دسته بندی خفیف و متوسط ($2/97 \pm 0/85$) 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 14 درصد (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 $51/30 \pm 2/35$ و در گروه remission $36/82 \pm 1/40$ سال بود. میانگین NLR در گروه remission $1/80 \pm 0/21$ و در گروه خفیف و متوسط $1/93 \pm 0/13$ بود (میانگین تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در هر دو گروه $DAS28 < 2/6$ و $DAS28 \geq 2/6$ در جدول شماره 1 ذکر شده است). سطح ویتامین D، ESR در گروه DAS28 خفیف و متوسط، بیش تر 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 $DAS28 \geq 2/6$ ، 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).

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



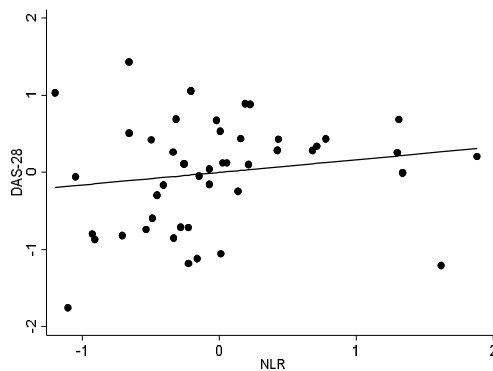
نمودار شماره 2: ارتباط بین *ESR* و Disease Activity Score (*DAS28*)

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

متغیر	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 *
<i>ESR</i>	0/04 (0/02 - 0/06)	<0/001 *
<i>CRP</i>		
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
<i>NLR</i>	0/002 (1/41 - 6/71)	0/99
Methotrexate		
خیر	1	-
بله	-0/35 (-0/95 - 0/25)	0/25
Hydroxychloroquine		
خیر	1	-
بله	0/37 (0/11 - 0/85)	0/13 *
Prednisolone		
خیر	1	-
بله	-0/61 (-1/35 - 0/12)	0/09 *
Sulfadiazine		
خیر	1	-
بله	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	1		
خیر			
بله	0/32	-0/21 - 0/86	0/23
Prednisolone			
خیر			
بله	-0/37	-1/05 - 0/31	0/28
hydroxychloroquine			
خیر	1		
بله	0/30	-0/15 - 0/75	0/18
<i>ESR</i>	0/03	0/004 - 0/06	0/02 *
Gender			
خیر	1		
بله	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 (*DAS28*)

بحث

نسبت نوتروفیل / لئفوسیت (*NLR*) یک پارامتر التهابی بسیار مقرون به صرفه هست که به راحتی با تقسیم تعداد کامل نوتروفیل به تعداد کامل لئفوسیت (از شمارش کامل خون) محاسبه می شود. در سال های اخیر، *NLR* به روشی آسان و عملی برای ارائه اطلاعات ارزشمند در تشخیص و تعیین بیماری های مختلف تبدیل شده است (14). بر اساس مطالعات، *NLR* در بسیاری از بیماری های ایجاد کننده التهاب مانند سندرم متابولیک، هایپرکلسترولمی، دیابت، سیروز کبدی، پسوریازیس و لگاریس، آرتریت پسوریازیس، بیماری های قلبی عروقی و سایر بدخیمی ها که معمولاً در جامعه دیده می شود، افزایش می یابد (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* ($DAS28 < 2/6$) $1/39 \pm 0/633$ و در گروه خفیف و متوسط $DAS28 \geq 2/6$ ، $2/97 \pm 0/85$ بود. همچنین میانگین *NLR* در گروه *remission* $1/80 \pm 0/21$ و در گروه خفیف $1/93 \pm 0/13$ بود و بین سطح فعالیت بیماری (*DAS28*)

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 $4/32 \pm 2/07$ و در گروه کنترل $1/11 \pm 2/25$ گزارش شده است (16). همچنین در مطالعه Koiva 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، $2/12 \pm 0/83$ و در گروه کنترل $1/58 \pm 0/57$ گزارش کردند و بیان کردند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک مارکر جدید التهابی برای تشخیص روماتوئید آرتریت در مراحل اولیه و پیگیری آن مفید است (17).

در مطالعه حاضر میانگین ESR در گروه $DAS28 \geq 2/6$ بیش‌تر از گروه $DAS-28 < 2/6$ بود. در حال حاضر، $DAS28$ رایج‌ترین 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.

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 $(DAS28 \geq 2/6)$ ، $2/3$ 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 گروه‌ها (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 DMARDs⁸ و ضد TNF⁹ها مشاهده شد. از سوی

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

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 و همکاران، تأثیر 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 این که بیش‌تر بیماران در محدوده

بود و احتمالاً تحت تأثیر 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. تأثیر 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 احتمالاً متاثر از تعداد کم‌تر بیماران مرد مورد مطالعه است). شاخص ESR می‌تواند 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 به دلیل 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

- 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.

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 Clfn 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.