

## سرعة التثقل، البروتين الارتكاسي-C ونسبة العدلات على اللمفاويات: ما هو المشعر الأفضل في تقييم نشاط مرض الداء الرثياني؟

د. رود أحمد عمار \*

(تاريخ الإيداع 2023/1/15 - تاريخ النشر 2023 / 3 / 19)

### □ ملخص □

**خلفية البحث:** التهاب هو الآلية الرئيسية المحددة التي تؤدي إلى الإعاقة وزيادة معدل الوفيات في المرضى الذين يعانون من الداء الرثياني، لذلك يعد تقييم التهاب في الداء الرثياني عبر مؤشرات موثوقة أمراً بالغ الأهمية للتنبؤ بالنتائج طويلة المدى لمريض معين.

**هدف البحث:** دراسة الارتباط بين سرعة التثقل، CRP، نسبة العدلات على اللمفاويات ودرجة نشاط المرض في الداء الرثياني.

**مواد وطرائق البحث:** تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة شملت ٧١ مريضاً مشخصاً بالداء الرثياني حسب المعايير الدولية لـ ACR/EULAR لعام ٢٠١٠، من المقبولين في شعبة أو عيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين تشرين الثاني 2020 وتشرين الثاني ٢٠٢١م والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث. تم إجراء التحاليل المخبرية التالية لهم: تعداد الدم الكامل CBC، CRP، ESR وحساب قيمة DAS-28(CRP) ونسبة الـ NLR لدى هؤلاء المرضى.

تم تقسيم هؤلاء المرضى إلى ٤ مجموعات للدراسة حسب قيمة الـ DAS-28 كالتالي: (هجوم ٧ مرضى، فعالية خفيفة ٩ مرضى، فعالية متوسطة ٣٦ مريضاً وفعالية شديدة ١٩ مريضاً). كما شملت عينة البحث على ٧١ فرداً من الأصحاء، والذين لا تنطبق عليهم معايير الاستبعاد، وادخالهم كمجموعة شواهد حيث تم إجراء التحاليل المخبرية ذاتها ومقارنة النتائج معها.

**النتائج:** كانت NLR أعلى بشكل هام إحصائياً عند مرضى الداء الرثياني مقارنة مع مجموعة الشواهد. كانت سرعة التثقل والـ CRP أعلى بشكل هام إحصائياً في كل من مجموعات الفعالية المتوسطة والشديدة من مرضى الداء الرثياني مقارنة مع مجموعة الشواهد.

كان هناك ارتباط إيجابي ذو أهمية إحصائية بين كل من ESR، CRP، NLR والـ DAS-28 عند مرضى الداء الرثياني.

المشعر الالتهابي الأكثر حساسية للتنبؤ بزيادة شدة نشاط المرض من بين المشعرات المدروسة هو سرعة التثقل. الخلاصة: المشعر الالتهابي الأكثر حساسية للتنبؤ بزيادة شدة نشاط المرض هو سرعة التثقل، تلاها الـ CRP ثم نسبة العدلات على اللمفاويات (NLR).

**الكلمات المفتاحية:** الداء الرثياني، العدلات، DAS-28، ESR، نشاط المرض، CRP، اللمفاويات.

\* حاصلة على شهادة الماجستير في اختصاص أمراض الجهاز الحركي\_ كلية الطب البشري\_ جامعة تشرين\_ سوريا.

## Erythrocyte Sedimentation Rate, C-reactive protein or lymphocyte neutrophil ratio: the best indicator for assessing disease activity in rheumatoid arthritis?

Dr. Rood Ahmad Ammar\*

(Received 15/1/2023. Accepted 19/3/2023)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Inflammation is the key determinant and primary underlying mechanism leading to disability and increased mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA). Therefore, assessment of inflammation in RA with reliable markers is crucial to predict long-term outcome of a particular patient.

**Aim:** the aim was to study the association between ESR, CRP, NLR and disease activity in rheumatoid arthritis, thus finding the best indicator for evaluating disease activity.

**Materials and methods:** A cross-sectional study was performed that included 71 patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria, who were admitted to the Department or clinic of Rheumatology Diseases at Tishreen University Hospital in Lattakia during the period between November 2020 and November 2021 AD, and who met the inclusion criteria in the research.

The following laboratory tests were performed: complete blood count (CBC), CRP, ESR and we calculated the DAS-28(CRP) value and NLR to these patients. The patients were divided into 4 study groups according to the value of DAS-28 as follows: (remission of 7 patients, mild efficacy of 9 patients, moderate efficacy of 36 patients, and severe efficacy of 19 patients).

The research sample also included 71 healthy age and gender matched individuals as a control group, where the same laboratory tests were performed and the results were compared with them.

**Results:** There was a statistically significant positive association between ESR, CRP, NLR and DAS-28 in patients with rheumatoid disease.

Among the studied indicators, the most sensitive inflammatory indicator to predict the increasing in disease activity was ESR.

**Conclusion:** The most sensitive inflammatory indicator for predicting the increase in disease activity is ESR, followed by CRP and then lymphocyte neutrophil ratio (NLR).

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Neutrophils, DAS-28, ESR, Disease Activity, CRP, Lymphocytes.

\*Master's degree\_ Rheumatology Department\_ Faculty of Medicine\_ Tishreen University\_ Syria.

## مقدمة:

الداء الرثياني هو مرض مناعي ذاتي جهازي مزمن غير معروف السبب، يتميز بالتهاب متعدد المفاصل متناظر في المفاصل الصغيرة بالإضافة إلى تظاهرات خارج مفصلية متنوعة [١]. هو أحد أمراض المناعة الذاتية المزمنة [٢] التي تصيب ٠.٥% إلى ١% من تعداد السكان حول العالم [١]، وتسيطر عند الإناث حيث نسبة الإناث إلى الذكور من ١:٢ إلى ١:٣ [٢]. وهو الشكل الأكثر شيوعاً للتهاب المفاصل الالتهابي المزمن وغالباً ما يؤدي إلى تدمير المفاصل وحدوث إعاقة جسدية [٣]، حيث يتميز بالتهاب الغشاء الزليلي وتخريب المفصل الذي يتبعه دورة متكررة من النكس وينتج عنه في نهاية المطاف إعاقة شديدة [٤]. مرض مزمن يحمل عبئاً كبيراً على كل من الفرد والمجتمع، وينتج العبء الفردي عن العجز العضلي الهيكلي وما يصاحب ذلك من انخفاض في الوظائف الجسدية ونوعية الحياة والمخاطر المرضية المتراكمة [٥]. يتم استخدام مقاييس مختلفة لتقييم نشاط المرض في الداء الرثياني [٦]. كانت الاختبارات المخبرية مثل ESR و CRP جزءاً لا يتجزأ من ذخيرة الأطباء لسنوات عديدة وذلك باستخدامها كعلامات للتهاب [٦]. تقليدياً يعتبر اختبار سرعة التثفل مؤشراً تشخيصياً للتهاب المفاصل الروماتويدي، ولكنه يستخدم كوسيلة لتحديد مراحل المرض وليس كأحد معايير التشخيص الرئيسية [٧]. حيث تعتبر سرعة التثفل تحليلاً مخبرياً بسيطاً وغير مكلف، يتم طلبه بشكل متكرر في الطب السريري [٨، ٩]، وهي مقياس غير مباشر للتهاب في الجسم، حيث تقدم سرعة التثفل العالية دليلاً على أن المريض قد يكون لديه عملية مرضية فعالة في جسمه. هذا الاختبار مفيد في الممارسة السريرية كمؤشر على الالتهاب، الانتان، الصدمة والمرض الخبيث. يبقى هذا التحليل مفيداً في التشخيص النوعي لمجموعة صغيرة من الحالات مثل التهاب الشريان الصدغي، PMR والداء الرثياني [١٠]. CRP هو بروتين المرحلة الحادة المنتج من قبل الخلايا الكبدية عند التحفيز بواسطة السيتوكينات IL-1، IL-6 و TNF أثناء استجابة المرحلة الحادة [١١، ١٢]. وهو علامة عامة تدل على الالتهاب الجهازى ويرتفع عند مرضى الداء الرثياني حيث أبلغت بعض الدراسات عن تكرار أعلى لتراكيزه في عينات مصل مرضى الداء الرثياني قبل ظهور المرض [١٣]. - يرتبط الالتهاب الجهازى بالتغيرات في كمية خلايا الدم الجائلة وتركيبها، حيث عادة ما يصاحب العديد من الحالات الالتهابية فقر الدم سوي الصباغ، كثرة الصفيحات وقلة اللبغويات، وبالتالي يمكن استخدام خصائص مكونات خلايا الدم الجائلة لتقييم الفعالية الالتهابية [١٤]. حيث قدّم Wright et al. مراجعة عن مساهمة العدلات في تطور المرض في الداء الرثياني، حيث تقوم بإطلاق جزيئات مدمرة في المواقع الالتهابية، تولد وتطلق السيتوكينات والكيموكينات المنظمة للمناعة والتي تساهم في تطور الالتهاب [١٥]. تم إجراء العديد من الدراسات خلال العقود الماضية لدراسة المشعرات الالتهابية وأهميتها في تقييم نشاط مرض الداء الرثياني.

لذا أجريت الدراسة الحالية لدراسة المشعر الأفضل من بين ESR، CRP و NLR في تقييم شدة نشاط المرض في الداء الرثياني.

## Materials and Methods:

تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة شملت ٧١ مريضاً مشخصاً بالداء الرثياني حسب المعايير الدولية لـ ACR/EULAR لعام ٢٠١٠، من المقبولين في شعبة أو عيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين تشرين الثاني 2020 وتشرين الثاني ٢٠٢١ والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث، حيث تمت متابعتهم من خلال أخذ القصة المرضية الكاملة لكل مريض (العمر، الجنس، السوابق المرضية ومدة الإصابة بالداء الرثياني)، ومن ثم تقييم درجة الـ DAS-28 لديهم حيث تم تقسيم المرضى إلى ٤ مجموعات حسب قيمة الـ DAS-28 (هجوم، فعالية خفيفة، فعالية متوسطة، فعالية شديدة).

ومن ثم تم إجراء التحاليل المخبرية التالية:

CBC، ESR، CRP في المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي، وحساب قيمة NLR لدى هؤلاء المرضى عبر الجهاز الخماسي وتعبئة استمارة خاصة لكل مريض.

- كما تمت متابعة ٧١ فرداً من الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد في هذه الدراسة، وادخالهم في الدراسة كضوابط أصحاء بعد أخذ القصة المرضية الكاملة وإجراء التحاليل السابقة لهم.

- تم تقسيم المشاركين في هذا البحث إلى مجموعتين:

(١)- مجموعة المرضى: ضمت ٧١ مريضاً مشخصاً بالداء الرثياني حسب معايير ACR/EULAR لعام ٢٠١٠، من المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي والمراجعين لعيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي، ممن حققوا معايير الاشتغال.

(٢)- مجموعة الشواهد: ضمت ٧١ فرداً من الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد في هذه الدراسة.

كما تم تقسيم مجموعة المرضى إلى ٤ مجموعات بناء على قيمة الـ DAS-28 كالتالي:

- مجموعة الهجوم: ضمت ٧ مرضى.

- مجموعة الفعالية الخفيفة: ضمت ٩ مرضى.

- مجموعة الفعالية المتوسطة: ضمت ٣٦ مريضاً.

- مجموعة الفعالية الشديدة: ضمت ١٩ مريضاً.

تم اعتبار المعايير التالية في ادخال الحالات:

= **مجموعة المرضى:** مرضى الداء الرثياني المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي والمراجعين لعيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي بين عامي ٢٠٢٠-٢٠٢١.

= **مجموعة الشواهد:** مجموعة من الأفراد الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد التالي ذكرها.

كما تم استبعاد الحالات التي تعاني من التالي:

١- أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الفقار المقسط وأدواء الأمعاء الالتهابية.

٢- الأمراض والخباثات الدموية.

٣- أمراض الكلى المزمنة.

٤- أمراض الكبد المزمنة.

٥- الأورام الخبيثة.

٦- الأمراض القلبية.

٧- الالتهابات الحادة والانتانات.

٨- السكري.

٩- الحوادث الوعائية الدماغية.

### الطرق الإحصائية المتبعة:

تصميم الدراسة: (Cross Sectional) Case- Control Study.

١- إحصاء وصفي **Description Statistical**:

مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية.

التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات النوعية.

٢- إحصاء استدلالي **Inferential Statistical** بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

اختبار Independent T student: لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين.

اختبار One Way ANOVA: لمقارنة فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين مستقلتين.

اختبار Chi-square: لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$ .

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

### النتائج:

توزع عينة الدراسة حسب العمر والجنس:

شملت عينة البحث ٧١ مريضاً (15 ذكر، 56 أنثى) من مرضى الداء الرثياني المشخصين حسب المعايير الدولية

ACR/EULAR لعام ٢٠١٠، المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

خلال الفترة 2020-2021 والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث.

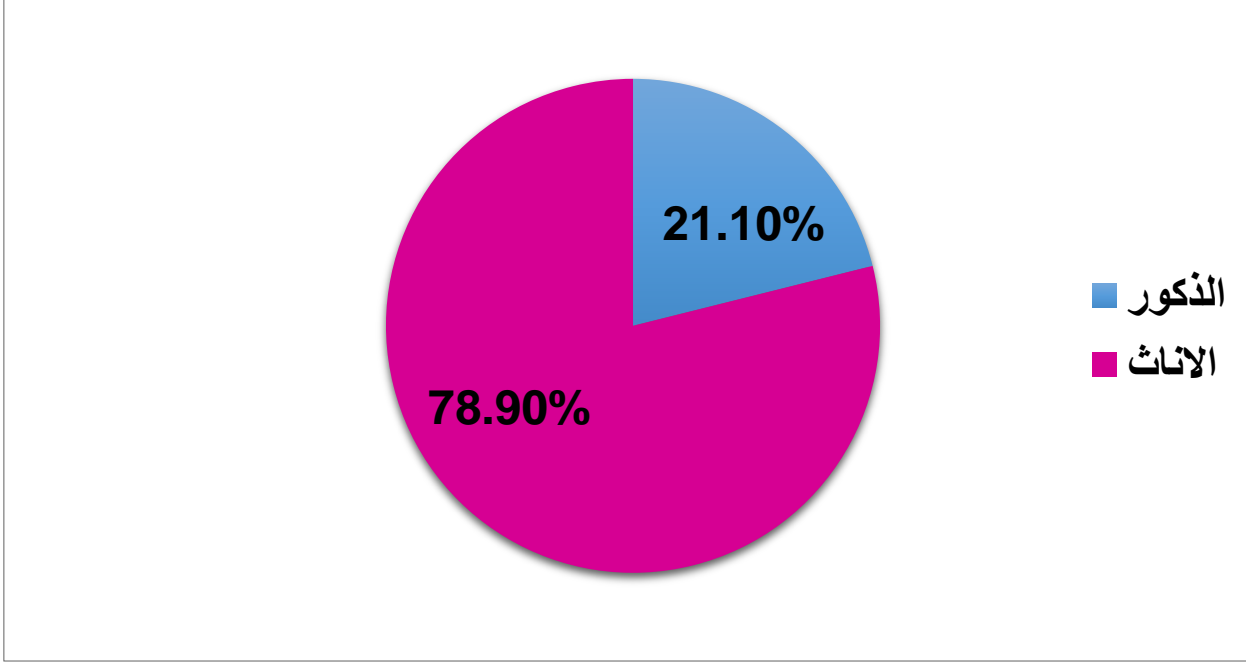
كما تم ادخال ٧١ فرداً (24 ذكر، 47 أنثى) من الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم أي

من معايير الاستبعاد المذكورة سابقاً كعينة شاهد.

تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين ٤ إلى ٨٦ سنة وبلغ وسطي العمر ٥١.٥ سنة.

تراوحت مدة الإصابة بالداء الرثياني بين إصابة مكتشفة حديثاً إلى ٤٠ سنة وبلغ وسطي مدة الإصابة

10 سنوات.



الشكل ١: توزع عينة 71 مريضاً من مرضى الداء الرثياني حسب الجنس المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2020-2021

مع sex Ratio (F:M) = 3.7:1.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية العمر والجنس:

جدول (١) فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي الدراسة:

المتغيرات الديموغرافية	الحالات	الشواهد	p-value
<u>الجنس (%)</u>			
الذكور	15(21.1%)	24(33.8%)	0.09
الاناث	56(78.9%)	47(66.2%)	
<u>العمر (سنة)</u>	53[4 – 77]	50[22 – 86]	0.3

- نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية (العمر والجنس) بين مجموعتي مرضى الداء الرثياني ومجموعة الشواهد.

توزع العينة حسب درجة الـ DAS-28 لتقييم نشاط المرض:

جدول (٢) توزع عينة 71 مريضاً من مرضى الداء الرثياني حسب شدة المرض المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى

تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2020-2021:

شدة المرض	العدد	النسبة
هجوم	7	9.9%
خفيف	9	12.7%
متوسط	36	50.7%
شديد	19	26.8%

- نلاحظ من الجدول السابق أن 50.7% من عينة مرضى الداء الرثياني كانت شدة المرض لديهم متوسطة بحسب DAS28 تلاها الدرجة الشديدة بنسبة 26.8%، وبالتالي كانت شدة نشاط المرض لدى أكثر من ٧٥% من مرضى الدراسة متوسطة أو شديدة.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية المشعرات الالتهابية:

مقارنة النتائج بين مجموعات الدراسة حسب قيمة المعتدلات:

جدول (٣) فروقات القيم المتوسطة للمعتدلات بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الالتهابية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
Neu	72[63-78]	79[10-86]	85[36-96]	88[57-98]	71[45-93]
P-value	0.9	0.04	0.01	0.04	1

- نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة المعتدلات في كل من مجموعات المرضى ذوي الفعالية الخفيفة، المتوسطة والشديدة.

- كما نلاحظ ارتفاع قيمة المعتدلات تدريجياً مع ازدياد فعالية المرض وكانت القيمة الأخفض في مجموعة

الشواهد ومرضى الهجوم.

## مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة اللمفاويات:

جدول (٤) فروقات القيم المتوسطة للمفاويات بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الالتهابية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
Lym	28.8[16.1-47.5]	26.3[21-70]	25.8[5.3-62]	22.1[8.4-44]	31[18-40]
P-value	0.4	0.2	0.1	0.01	1

- نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة اللمفاويات في مجموعة المرضى ذوي الفعالية الشديدة عند مقارنتهم مع مجموعة الشاهد.
- كما نلاحظ انخفاض قيمة اللمفاويات مع ازدياد فعالية المرض، حيث سجلت قيماً أخفض في مجموعات المرضى مقارنة بمجموعة الشاهد.

## مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة سرعة التثفل:

جدول (٥) فروقات القيم المتوسطة لسرعة التثفل بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الالتهابية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
ESR	18.7[6-35]	26.8[5-62]	39.9[7-75]	49.5[19-132]	22.8[8-45]
P-value	0.5	0.4	0.0001	0.0001	1

- نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة سرعة التثفل في كل من مجموعتي المرضى ذوي الفعالية المتوسطة والشديدة، والتي كانت أعلى مقارنة بمجموعة الشاهد.
- كما نلاحظ ارتفاع قيمة سرعة التثفل تدريجياً في مجموعات المرضى مع ازدياد شدة نشاط المرض.



مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة الـ CRP:

جدول (٦) فروقات القيم المتوسطة لـ CRP بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الالتهابية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
CRP	4.6[0.2-45]	6.20[0.7-29]	14.7[0.4-220]	25[5-155]	9[0.4-40]
P-value	0.7	0.7	0.01	0.0001	1

- نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة الـ CRP في كل من مجموعتي المرضى ذوي الفعالية المتوسطة والشديدة، والتي كانت أعلى مقارنة بمجموعة الشاهد.
  - كما نلاحظ ارتفاع قيمة الـ CRP تدريجياً في مجموعات المرضى مع ازدياد شدة نشاط المرض.
  - مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية نسبة العدلات على اللمفاويات:
- جدول (٧) فروقات القيم المتوسطة لنسبة العدلات على اللمفاويات بين مجموعتي الدراسة:

NLR	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
	2.40±0.9	2.49±0.9	2.57±1.2	3.59±2.1	2.37±0.5
P-value	0.1	0.5	0.3	0.0001	1

- نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بنسبة العدلات على اللمفاويات لدى مقارنة مجموعة مرضى الداء الرثياني ذوي الفعالية الشديدة بمجموعة الشاهد، والتي كانت مرتفعة مقارنة بمجموعة الشاهد.
  - كما نلاحظ وجود ارتفاع تدريجي بقيمة النسبة ضمن مجموعات مرضى الداء الرثياني مع ازدياد شدة المرض.
- جدول (٨) فروقات القيم المتوسطة لمقياس نشاط المرض DAS-28 بين مجموعات الدراسة:

مشعرات شدة المرض	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
DAS28	2.01±0.5	2.92±0.1	4.20±0.5	6.42±0.7	————
P-value	1	0.003	0.0001	0.0001	————

نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لمقياس شدة نشاط المرض والتي كانت مرتفعة مقارنة بمجموعة الهجوع وبتزايد مع تزايد شدة المرض.

جدول (٩) دراسة الارتباط بين DAS-28 ونسبة العدلات على اللقاويات بين مجموعات الدراسة:

	هجوع		خفيف		متوسط		شديد	
	r	p.value	r	p.value	r	p.value	r	p.value
<b>DAS28</b>	<b>0.2</b>	<b>0.04*</b>	<b>0.4</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.2</b>	<b>0.04*</b>	<b>0.3</b>	<b>0.02*</b>

نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ارتباط إيجابية ما بين DAS-28 و NLR بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

جدول (١٠) دراسة الارتباط بين DAS-28 وسرعة التنفّل بين مجموعات الدراسة:

	هجوع		خفيف		متوسط		شديد	
	r	p.value	r	p.value	r	p.value	r	p.value
<b>DAS28</b>	<b>0.6</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.2</b>	<b>0.04</b>	<b>0.13</b>	<b>0.08</b>	<b>0.3</b>	<b>0.01</b>

نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ارتباط إيجابية ما بين DAS-28 و ESR في مجموعات الدراسة لكنها كانت ذات أهمية إحصائية في جميع المجموعات ما عدا مجموعة الفعالية المتوسطة.

جدول (١١) دراسة الارتباط بين DAS-28 والبروتين الارتكاسي-C بين مجموعات الدراسة:

	هجوع		خفيف		متوسط		شديد	
	r	p.value	r	p.value	r	p.value	r	p.value
<b>DAS28</b>	<b>0.4</b>	<b>0.002</b>	<b>0.3</b>	<b>0.001</b>	<b>0.19</b>	<b>0.05</b>	<b>0.15</b>	<b>0.05</b>

نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ارتباط إيجابية ما بين DAS-28 و CRP في مجموعات الدراسة لكنها كانت ذات أهمية إحصائية في جميع المجموعات ما عدا مجموعة الفعالية المتوسطة والشديدة.

### دراسة العلاقة بين شدة نشاط المرض DAS-28 والمشعرات الالتهابية:

جدول (١٢) يبين العلاقة ما بين شدة نشاط المرض DAS-28 والمشعرات الالتهابية:

المشعرات الالتهابية	r	P-value
NLR	0.26	0.04
ESR	0.57	0.002
CRP	0.35	0.0001

تمت دراسة هذه العلاقة باستخدام معامل الارتباط (Pearson correlation) حيث تبين وجود علاقة ارتباط إيجابية ذات أهمية إحصائية ما بين الـ DAS-28 والمشعرات الالتهابية المذكورة جميعها، أي أنه مع ازدياد شدة نشاط المرض ترتفع ESR و CRP و NLR. وتم تسجيل أعلى قيمة معامل ارتباط مع ESR تلاها CRP ثم NLR، أي في دراستنا كانت سرعة التثقل تملك الحساسية الأعلى للتنبؤ بزيادة شدة نشاط المرض تلاها البروتين الارتكاسي C ثم نسبة العدلات إلى اللمفاويات.

#### المناقشة:

- الداء الرثياني هو مرض مناعي ذاتي مزمن ولا يزال سبب حدوثه غير معروف [١٦].  
يتظاهر الداء الرثياني بالإصابة المفصلية المتناظرة، التآكلات والتشوهات المفصلية كنتيجة للالتهاب الزليلي [١٧].

يوضح عدم تجانس التظاهرات السريرية وتنوع الاستجابة العلاجية مدى تعقيد هذا المرض [١٨].  
- يمنع التشخيص المبكر والتدخلات العلاجية الباكرا خلال الأشهر الأولى للإصابة بالداء الرثياني، من تطور التظاهرات الشديدة لهذا المرض [١٩].

الالتهاب هو الآلية الرئيسية المحددة التي تؤدي إلى الإعاقة وزيادة معدل الوفيات في المرضى الذين يعانون من الداء الرثياني [٢٠]، لذلك يعد تقييم الالتهاب في الداء الرثياني عبر مؤشرات موثوقة أمراً بالغ الأهمية للتنبؤ بالنتائج طويلة المدى لمريض معين [٢١].

العلامات الأكثر استخداماً لهذا الغرض هي سرعة التثقل والبروتين الارتكاسي C في الممارسة اليومية [١٠]، فهما مؤشران التهابيان معروفان جيداً وقد تم استخدامها على نطاق واسع لتقييم نشاط الداء الرثياني ولكنهما يعكسان نشاطه جزئياً فقط [٢٢، ٢٣].

كما أن وجود مشعر ك NLR سهل الاجراء وقليل التكلفة ويستطيع التنبؤ بالحالة الالتهابية، يمكن الاستفادة منه في تقدير شدة نشاط الأمراض الالتهابية ومن بينها الداء الرثياني.

حيث تم الإبلاغ عن زيادة نسبة العدلات على الخلايا اللمفاوية في العديد من الأمراض الالتهابية ولكن أهميتها السريرية في الداء الرثياني لا تزال غير واضحة [٢٤].

إن تقييم نشاط المرض أمر حاسم لتدبير الداء الرثياني بسبب تأثيره الكبير على القرار السريري والعلاجي [٢٣، ٢٢].

لذا قررنا دراسة الأفضل من بين ESR، CRP و NLR في تقييم نشاط المرض لدى مجموعة من مرضى الداء الرثياني.

تؤكد نتائج دراستنا ما توصلت إليه الدراسات السابقة بوجود تراكيز مصلية مرتفعة للمؤشرات الالتهابية لدى غالبية مرضى الداء الرثياني.

في هذه الدراسة قمنا بتقييم نشاط مرض الداء الرثياني بمساعدة الـ DAS-28.

DAS-28 هو مقياس مشابه لـ DAS الأصلي ويتألف من [26،25]

عدد المفاصل المصابة من 28 مفصلاً (المرفقين، الرُسغين، الكتفين، الرُكبتين، المفاصل السَّنعية السَّلامية، المفاصل الرُسغية السَّنعية والمفاصل بين السَّلاميات القريبة)، عدد المفاصل المتورمة من الـ 28 مفصلاً المذكورين في البند الأول، ESR أو CRP (في دراستنا قمنا باستخدام CRP) والمقياس التناظري المرئي (VAS): هو مقياس لتصنيف الألم من 0 إلى 10.

إنه مقياس مفيد في الممارسة السريرية اليومية كهدف علاجي ولتقييم نشاط المرض.

- هدفنا في بحثنا هذا إلى دراسة الارتباط بين سرعة التثقل، CRP ونسبة العدلات على المفواويات ودرجة نشاط المرض في الداء الرثياني.

- في دراستنا، تراوحت أعمار المرضى بين 4 إلى 86 سنة وبلغ وسطي العمر 51.5 سنة، كما تراوحت مدة الإصابة بالداء الرثياني بين إصابة مكتشفة حديثاً حتى 40 سنة وبلغ وسطي مدة الإصابة 10 سنوات.

بالنسبة لزيادة نسبة المرضى بمجموعتي الفعالية الشديدة والمتوسطة مقارنة بباقي المجموعات هو بسبب اعتماد العشوائية في انتقاء مرضى الداء الرثياني ومن ثم حساب قيمة الـ DAS-28، لم نقم بأخذ العدد نفسه من المرضى في كل المجموعات.

- في دراستنا، شكلت الإناث 78.9% والذكور 21.1% من مجموعة المرضى مع متوسط العمر [4]- [77] سنة مع

$P \text{ value} < 0.09$ ، بينما في مجموعة الشواهد فقد شكلت الإناث 66.2% والذكور 33.8% مع متوسط العمر [22-86] سنة و  $P \text{ value} < 0.3$ .

وبالتالي أظهرت دراستنا عدم وجود فروقات ذات أهمية إحصائية فيما يتعلق بالعمر والجنس بين مجموعات الدراسة، وسيطرة الإناث على الذكور 3.7:1.

- تبين في دراستنا وجود فروقات ذات أهمية إحصائية فيما يتعلق بنسبة الـ NLR عند مقارنتها بين مجموعة الفعالية الشديدة للمرض ومجموعة الشواهد مع  $P \text{ value} < 0.0001$ ، وهذا يتوافق مع Zhang et al. (2016) [27]، كما تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية عند مقارنة هذه النسبة بين باقي مجموعات المرضى ومجموعة الشواهد لكننا لاحظنا ارتفاعاً تدريجياً في قيمة الـ NLR عبر مجموعات المرضى مع ازدياد شدة نشاط المرض.

- أظهرت دراستنا وجود فروقات ذات أهمية إحصائية عند مقارنة قيمة المعتدلات بين مجموعات المرضى ذوي الفعالية الخفيفة، المتوسطة والشديدة مع مجموعة الشواهد مع  $P \text{ value} < 0.05$ ، وهذا يتوافق مع Peng et al. (2015) [28] ولكن النتائج كانت مخالفة لدراستنا في Zhang et al. (2016) [27]

- و Mercan et al. (2016) [١٤] الذين أظهروا عدم وجود اختلاف في قيمة المعتدلات بين مجموعات الدراسة.
- وعند دراسة الارتباط بين نسبة العدلات على اللغوايات والـ DAS-28 تبين في دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية وذات أهمية إحصائية بينهما في مجموعات المرضى كافة، وهذا يتوافق مع Tekeoglu et al. [٢٩] و Fu H et al. (2015) [٣٠]، أي تزداد قيمة هذه النسبة مع ازدياد قيمة الـ DAS-28.
- وعلى الرغم من وجود هذا الارتباط الموثوق، توصلنا إلى أن الـ NLR هي المشعر الأخير حسب دراستنا في التنبؤ بنشاط المرض، ونفس ذلك بمحدودية عدد المرضى في دراستنا بالإضافة إلى وجود عدد كبير من كبار السن وهذا أدى إلى تقييد النتائج على نطاق واسع، كما يبدو أنه من غير المحتمل استبعاد الأمراض الالتهابية الأخرى تماماً مما يؤدي إلى الاستنتاج أن الـ NLR ليست نوعية بشكل جيد للتنبؤ بنشاط مرض الداء الرثياني وهذا يتوافق مع Zhang et al. (2016) [٢٧].
- أظهرت دراستنا وجود فروقات ذات أهمية إحصائية فيما يتعلق بـ ESR و CRP في كل من مجموعتي الفعالية المتوسطة والشديدة للمرض بالمقارنة مع مجموعة الشواهد مع P value (0.0001-0.0001) لسرعة التثقل و (0.0001-0.01) لـ CRP على الترتيب، وهذا يتوافق مع Zhang et al. (2016) [٢٧].
- لكن لاحظنا وجود ارتفاع بمتوسط قيمة سرعة التثقل لدى الشواهد مقارنة بمجموعة الهجوع، وذلك لأنه من المعلوم أن سرعة التثقل هي انعكاس لمستوى الفيبرينوجين في الدم، لذا فإن الظروف التي تؤدي لارتفاع الفيبرينوجين حتى لو لم تعتبر التهابية بالضرورة مثل الحمل قد ترفع قيمة سرعة التثقل، كما ترتفع أيضاً في حالة البدانة كما هو الحال عند حساب قيمة CRP ويفترض أنه نتيجة إفراز IL-6 بواسطة البدانة، وفي دراستنا لم نقم باستثناء السيدات الحوامل أو الأشخاص المصابون بالسمنة [٣١].
- كذلك بالنسبة لـ CRP، لاحظنا ارتفاع قيمة المتوسط لدى الشواهد مقارنة بمرضى الهجوع والفعالية الخفيفة للمرض، فمن المعروف أن القيمة الطبيعية لـ CRP في المصل عادة أقل من ١٠ مغ/ل وعلى الرغم من أن المجال الطبيعي يختلف بين الأفراد فمثلاً تترافق البدانة كما أسلفنا سابقاً مع قيم مرتفعة من الـ CRP، إلا أن مستويات الـ CRP تبقى مرتفعة بشكل مستمر عند مرضى الداء الرثياني حيث سجلت عدة تقارير قيم من الـ CRP أعلى من ٢٠ مغ/ل واعتبارها كقيمة قاعدية في العديد من الدراسات السريرية العشوائية [٣٢].
- وعند دراسة الارتباط بين سرعة التثقل والـ DAS-28 تبين في دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية بينهما في مجموعات الدراسة كافة لكنه كان ارتباطاً ذو أهمية إحصائية في جميع المجموعات ما عدا مجموعة الفعالية المتوسطة مع  $P \text{ value} < 0.05$ ، حيث احتوت هذه المجموعة على أكبر عدد من المرضى في دراستنا، وكان معظمهم إناثاً ومن كبار السن ومن المعروف أن سرعة التثقل ترتفع لدى كبار السن والإناث وبالتالي لعبت دوراً في اختلاف النتيجة إحصائياً لدى هذه المجموعة.
- وعند دراسة الارتباط بين البروتين الارتكاسي-C والـ DAS-28 تبين في دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية بينهما في مجموعات المرضى كافة لكنه كان ارتباطاً ذو أهمية إحصائية في جميع المجموعات ما عدا مجموعتي الفعالية المتوسطة والشديدة مع  $P \text{ value} < 0.05$ ، وذلك بسبب تأثر الـ CRP بعد عوامل منها التدخين، السمنة والاكنتاب، حيث يعاني معظم مرضى الداء الرثياني ذوي الفعالية العالية للمرض من الاكنتاب [٣٣].
- توصلنا في دراستنا إلى وجود علاقة ارتباط إيجابية ذات أهمية إحصائية ما بين الـ DAS-28 والمشعرات الالتهابية المذكورة جميعها، أي أنه مع ازدياد شدة نشاط المرض ترتفع ESR و CRP و NLR.

وتم تسجيل أعلى قيمة معامل ارتباط مع ESR تلاها CRP ثم NLR، أي في دراستنا كانت سرعة التثقل تملك الحساسية الأعلى للتنبؤ بزيادة شدة نشاط المرض تلاها البروتين الارتكاسي C ثم نسبة العدلات إلى اللمفاويات.

### الاستنتاجات:

وجود علاقة هامة من الناحية الإحصائية بين NLR ومقياس نشاط المرض DAS-28، حيث ارتبطت معه بشكل إيجابي مما يؤكد على أهمية هذه النسبة في تقييم نشاط مرض الداء الرثياني. تعتبر سرعة التثقل هي الأهم في تقدير شدة نشاط مرض الداء الرثياني يليها الـ CRP ثم نسبة العدلات على اللمفاويات (NLR).

### التوصيات:

التوسع في دراسة وتقييم المشعرات الدموية الأخرى مثل: نسبة الصفيحات على اللمفاويات ونسبة اللمفاويات على الوحيدات، ودراسة علاقتها مع المشعرات الالتهابية ومقياس نشاط المرض DAS-28، وذلك لتحديد مدى إمكانية استخدام هذه المشعرات في تقييم نشاط مرض الداء الرثياني.

### المراجع:

- 1- Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, ELEVENTH EDITION, 2021.
- 2- Lang TJ: *Estrogen as an immunomodulator*, *Clin Immunol* 113(3):224–230, 2004 Dec. PMID: 15507385.
- 3- HARRISON'S RHEUMATOLOGY, 4th Edition, 2017.
- 4- McInnes IB, Schett G. *The pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205-19.
- 5- REHAB M., HELAL M., et. al: *Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Marker of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis*, *Med. J. Cairo Univ.*, Vol. 87, No. 1, March: 139-145, 2019.
- 6- Keenan R.T, Swearingen C.J, Yazici Y (2008): Erythrocyte sedimentation rate and Creactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, *systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients*. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 2008, 26: 814-819.
- 7- Weinstein A, Del Giudice J. *The erythrocyte sedimentation rate: time honored and tradition bound* [Editorial]. *J Rheumatol*, 1994; 21: 1177–8.
- 8- Saadeh C. *The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications*. *South Med J.*, 1998; 3: 220–5.
- 9- Brigden M. *The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously*. *Postgrad Med.*, 1998; 103: 257–74.
- 10- Malcolm L. Brigden, M.D., *Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate*. *Am Fam Physician*, 1999; 1, 60(5): 1443-1450.
- 11- F.S. Hanna, R.J. Bell, F.M. Cicuttini, S.L. Davison, A.E. Wluka, S.R. Davis. High sensitivity C-reactive protein is associated with lower tibial cartilage volume but not lower patella cartilage volume in healthy women at mid-life. *Arthritis Res Ther*, 10 (2008), pp. R27.

- 12- A.K. Shrivastava, A. Pandey. *Inflammation and rheumatoid arthritis*. J Physiol Biochem, 69 (2013), pp. 335-347.
- 13- M.M. Nielen, D. van Schaardenburg, H.W. Reesink, J.W. Twisk, R.J. van de Stadt, I.E. van der Horst-Bruinsma, *et al.*  
*Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 50 (2004), pp. 2423-2427.
- 14- MERCAN R., BITIK B., TUFAN A., *et al.*: *The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 30 (5): p. 597-601, 2016.
- 15- VEALE D.J. and FEARONU.: *Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: Potential for therapeutic targeting*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20 (5): p. 941-7, 2006.
- 16- ABDULKADER R., DHARMAPALAI AH C., ROSE G., *et al.*: *Late-onset neutropenia in patients with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab*. *The Journal of Rheumatology*, 41 (5): p. 858-61, 2014.
- 17- KARIMIFAR M., SALESI M. and FARAJZADEGAN Z.: *The association of anti-CCP1 antibodies with disease activity score 28 (DAS-28) in rheumatoid arthritis*. *Advanced Biomedical Research*, 1, 2012.
- 18- GAVRILĂ B., CIOFU C. and STOICA V.: *Biomarkers in rheumatoid arthritis, what is new?* *Journal of Medicine and Life*, 9 (2): p. 144, 2016.
- 19- WANG J. and ARASE H.: *Regulation of immune responses by neutrophils*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1319 (1): p. 66-81, 2014.
- 20- Zochling J, Braun J. *Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:127–130.
- 21- Hobbs KF, Cohen MD. *Rheumatoid arthritis disease measurement: A new old idea*. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(Suppl 6):21–27.
- 22- Colglazier CL, Sutej PG. *Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review*. *South Med J* 2005;98(2):185-91.
- 23- Wolfe F. *Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 1997;24(8):1477-85.
- 24- Haitao Fu *et. al*, Baodong Qin *et. al*, *Neutrophil- and Platelet-to-Lymphocyte Ratios are Correlated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis*, *Clin. Lab.* 3+4/2015.
- 25- Janta I, Naredo E, Martínez-Estupiñán L, Nieto JC De la Torre I, Valor L, *et al.* *Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: Which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography*. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:22.
- 26- <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fd3i71xaburhd42.cloudfront.net%2Fff8c73a97525b1855c6c6741b5fad26b54c5400ee%2F2-Table1>
- 27- ZHANG Y., YIN Y., KUAI S., *et al.*: *Combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis*. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9 (11): p. 22076-81, 2016.
- 28- PENG Y.F., CAO L., ZENG Y.H., *et al.*: *Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis*. *Open Medicine*, 10 (1), 2015.

- 29- Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İH. *Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis*. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1078-82.
- 30- FU H., QIN B., HU Z., et al.: *Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis*. *Clin. Lab.*, 61 (3-4): p. 269-73, 2015.
- 31- Ali Youssef 1 Fatemah Elshabacy 2 Sherry Abdelrahman 2 Taghred Mohamed 2. *Comparison between ESR and C-Reactive Protein(CRP) as a Marker of Disease activity in Patients with Rheumatoid Arthritis*. 10.21608/ejrci.2015.9319.
- 32- Janet E Pope 1, Ernest H Choy 2. *C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities*. 2021 Feb;51(1):219-229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005. Epub 2020 Dec 17.
- 33- May N Lwin 1, Lina Serhal 2, Christopher Holroyd 2, Christopher J Edwards 2. *Rheumatoid Arthritis: The Impact of Mental Health on Disease: A Narrative Review*. 2020 Sep;7(3):457-471. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4. Epub 2020 Jun 13.