

The Association Between Neutrophil To Lymphocyte Ratio and Disease Activity In Rheumatoid Arthritis

Dr. Kasser Al Dow *

Rood Ammar**

(Received 2 / 3 / 2022. Accepted 3 / 4 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) is reported to be increased in various inflammatory diseases, but its significance in Rheumatoid Arthritis remains unclear.

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 Neutrophil to Lymphocyte Ratio and disease activity in Rheumatoid Arthritis, and to compare between active cases and those in remission.

Also the association between this ratio and other factors such as: HGB, PLT, ESR, CRP, RF and ACPA.

Materials & 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 the clinic of Rheumatology Diseases at Tishreen University Hospital in Lattakia during the period between November 2020 and November 2021 AD, and who fulfilled the inclusion criteria in the research.

The following laboratory analyzes were performed: complete blood count (CBC), CRP, ESR, RF, ACPA 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 effectiveness of 19 patients).

The research sample also included 71 healthy age and gender matched individuals as a control group, where the same laboratory analyzes were performed and the results were compared with them. Also, the curves (ROC Curve) were used to find out the best cut-off point of the neutrophils to lymphocytes ratio that predict the effectiveness of the disease.

Results: The NLR was statistically significantly higher in patients with rheumatoid arthritis compared with the control group.

There was a statistically significant positive correlation between NLR and DAS-28 in patients with rheumatoid arthritis.

we didn't find any statistically significant association between NLR and the following parameters: ESR, CRP, RF, ACPA and WBC.

The most sensitive inflammatory indicator that predict the increasing in disease activity was ESR, followed by CRP and then NLR. The best cut-off point for the neutrophils to lymphocytes ratio was set at 2.53, with a sensitivity of 71.4% and a specificity of 62.4%.

Conclusion: NLR is a cheap and readily available inflammatory indicator that is well correlated with other inflammatory indicators and disease activity indices in RA. Hence, NLR could be a useful single tool for the assessment of disease activity in RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Neutrophils, DAS-28, Disease Activity, Lymphocytes.

*Assistant Professor- Department of Internal Medicine (Rheumatology diseases)- Faculty of Medicine- Tishreen University- Lattakia- Syria.

**Postgraduate Student- Department of Internal Medicine (Rheumatology diseases)- Faculty of Medicine- Tishreen University- Lattakia- Syria. rood.ahmad.ammar@tishreen.edu.sy

دراسة العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ونشاط المرض في الداء الرثياني

د. كاسر الدو *

رود عمار **

(تاريخ الإيداع 2 / 3 / 2022. قُبِلَ للنشر في 3 / 4 / 2022)

□ ملخص □

خلفية البحث: تم الإبلاغ عن زيادة نسبة العدلات على الخلايا اللمفاوية في العديد من الأمراض الالتهابية ولكن أهميتها السريرية في الداء الرثياني لا تزال غير واضحة.

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

هدف البحث: دراسة العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ودرجة نشاط المرض في الداء الرثياني، والمقارنة بين الحالات النشطة والحالات التي تمر بمرحلة هواده، كذلك دراسة العلاقة بين هذه النسبة وعدد من العوامل المؤثرة مثل: قيمة الخضاب، عدد الصفائح، سرعة التثقل، البروتين الارتكاسي-C، العامل الرثياني وال-ACPA.

مواد وطرائق البحث: تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة شملت 71 مريضاً مشخصاً بالداء الرثياني حسب المعايير الدولية ل-ACR/EULAR لعام 2010، من المقبولين في شعبة أو عيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين تشرين الثاني 2020 وتشرين الثاني 2021 والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث. تم إجراء التحاليل المخبرية التالية لهم: تعداد الدم الكامل CBC، CRP، ESR، RF، ACPA وحساب قيمة (CRP)-DAS-28 ونسبة ال- NLR لدى هؤلاء المرضى.

تم تقسيم هؤلاء المرضى إلى 4 مجموعات للدراسة حسب قيمة ال- DAS-28 كالتالي: (هجوم 7 مرضى، فعالية خفيفة 9 مرضى، فعالية متوسطة 36 مريضاً وفعالية شديدة 19 مريضاً).

كما شملت عينة البحث على 71 فرداً من الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم معايير الاستبعاد، وادخالهم كمجموعة شواهد حيث تم إجراء التحاليل المخبرية ذاتها ومقارنة النتائج معها.

كما تم استخدام منحنيات (ROC Curve) لمعرفة أفضل نقطة قطع Cut-off لنسبة العدلات على اللمفاويات للتنبؤ بفعالية المرض.

النتائج: كانت NLR أعلى بشكل هام إحصائياً عند مرضى الداء الرثياني مقارنة مع مجموعة الشواهد.

كان هناك ارتباط إيجابي ذو أهمية إحصائية بين NLR وDAS-28 عند مرضى الداء الرثياني.

لم نجد أي ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR والمسرعات التالية: ESR، CRP، RF، ACPA وWBC.

المشعر الالتهابي الأكثر حساسية للتنبؤ بزيادة شدة نشاط المرض هو سرعة التثقل، تلاها ال- CRP ثم نسبة العدلات على اللمفاويات (NLR)، كما تم تحديد أفضل نقطة قطع لنسبة العدلات على اللمفاويات عند 2.53 حيث بلغت الحساسية 71.4% والنوعية 62.4%.

الخلاصة: نسبة العدلات على اللمفاويات هي مشعر النهائي متوفر وقليل التكلفة، يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالمسرعات الالتهابية الأخرى ومؤشرات نشاط المرض في الداء الرثياني.

وبالتالي، يمكن أن تكون ال- NLR أداة منفردة مفيدة لتقييم نشاط المرض في الداء الرثياني.

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

*مدرس - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي)، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

**طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي)، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

rood.ahmad.ammar@tishreen.edu.sy

مقدمة

الداء الرثياني هو مرض مناعي ذاتي جهازي مزمن، يتميز بالتهاب متعدد المفاصل في المفاصل الصغيرة بالإضافة إلى تظاهرات خارج مفصلية متنوعة [1].

هو أحد أمراض المناعة الذاتية المزمنة [2] التي تصيب 0.5 إلى 1% من تعداد السكان حول العالم [1]، وتسيطر عند الإناث حيث نسبة الإناث إلى الذكور من 1:2 إلى 1:3 [2].

وهو الشكل الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل الالتهابي المزمن وغالباً ما يؤدي إلى تدمير المفاصل وحدوث إعاقة جسدية [3]، حيث يتميز بالتهاب الغشاء الزليلي وتخريب المفصل الذي يتبعه دورة متكررة من النكس وينتج عنه في نهاية المطاف إعاقة شديدة [4].

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 [5].

يحتوي السائل الزليلي على العديد من الوسائط الالتهابية، المعقدات المناعية وأعداد كبيرة من العدلات التي تستطيع إنتاج البروتيناز والسيتوكينات [1].

تم الإبلاغ عن زيادة نسبة العدلات على الخلايا اللمفاوية في العديد من الأمراض الالتهابية ولكن أهميتها السريرية في الداء الرثياني لا تزال غير واضحة [6].

كما أن تقييم نشاط المرض أمر حاسم لتدبير الداء الرثياني بسبب تأثيره الكبير على القرار السريري والعلاجي [7، 8].

الالتهاب هو الآلية الرئيسية المحددة التي تؤدي إلى الإعاقة وزيادة معدل الوفيات في المرضى الذين يعانون من الداء الرثياني [9]، لذلك يعد تقييم الالتهاب في الداء الرثياني عبر مؤشرات موثوقة أمراً بالغ الأهمية للتنبؤ بالنتائج طويلة المدى لمريض معين [10].

العلامات الأكثر استخداماً لهذا الغرض هي سرعة التثقل والبروتين الارتكاسي C في الممارسة اليومية [10]، فهما مؤشران التهابيان معروفان جيداً وقد تم استخدامها على نطاق واسع لتقييم نشاط الداء الرثياني ولكنها يعكسان نشاطه جزئياً فقط لذلك هناك حاجة إلى مزيد من الجهود لاستكشاف المزيد من المؤشرات المخبرية الأكثر فعالية في تقييم نشاط المرض [7، 8].

إن وجود مشعر $NLR \leq$ سهل الاجراء وقليل التكلفة ويستطيع التنبؤ بالحالة الالتهابية، يمكن الاستفادة منه في تقدير شدة نشاط الأمراض الالتهابية ومن بينها الداء الرثياني.

تم اجراء العديد من الدراسات خلال العقود الماضية لدراسة العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ونشاط المرض في الداء الرثياني ومدى إمكانية استخدام هذه النسبة في تقييم نشاط هذا المرض.

ومنها دراسة حديثة أجريت عام 2019 بحثت في إمكانية تقييم نشاط مرض الداء الرثياني من خلال نسبة العدلات على اللمفاويات [5]، ودراسة أخرى عام 2020 بحثت في ارتباط هذه النسبة مع نشاط مرض الداء الرثياني [11].

أجريت الدراسة الحالية لدراسة العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ونشاط المرض في الداء الرثياني وارتباط هذه النسبة مع مقياس نشاط المرض DAS-28 والمشعرات الالتهابية.

أهمية البحث وأهدافه

الهدف الأساسي:

دراسة العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ودرجة نشاط المرض في الداء الرثياني. (هل من الممكن استخدام هذه النسبة كأداة بسيطة لتقييم نشاط المرض في الداء الرثياني؟). والمقارنة بين الحالات النشطة والحالات التي تمر بمرحلة هواده، ومحاولة التوصل إلى أفضل نقطة قطع cut-off لنسبة الـ NLR للتنبؤ بفعالية المرض.

الأهداف الثانوية:

دراسة العلاقة بين هذه النسبة وعدد من العوامل المؤثرة مثل:
- قيمة الخضاب، عدد الصفيحات، سرعة التثقل، الـ CRP، الـ RF والـ ACPA.

عينة البحث:

معايير الإدخال:

= مجموعة المرضى: مرضى الداء الرثياني المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي والمراجعين لعيادة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي بين عامي 2020-2021.
= مجموعة الشواهد: مجموعة من الأفراد الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد التالي ذكرها.

معايير الاستبعاد:

- 1- أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الفقار المقسط وأدواء الأمعاء الالتهابية.
- 2- الأمراض والخبثات الدموية.
- 3- أمراض الكلى المزمنة.
- 4- أمراض الكبد المزمنة.
- 5- الأورام الخبيثة.
- 6- الأمراض القلبية.
- 7- الالتهابات الحادة والانتانات.
- 8- السكري.
- 9- الحوادث الوعائية الدماغية.

طرائق البحث ومواده

تصميم الدراسة: Cross-Sectional Study.

مكان الدراسة: مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

مدة الدراسة: عام واحد من تشرين الثاني 2020 حتى تشرين الثاني 2021.

عدد المرضى النهائي: 71 مريض داء رثياني و 71 فرد كشواهد أصحاء.

طريقة اءاء الاءاءة:

اماء ماباء مرضى الاء الرئاني المشاءين ااب المااير الاءية ل ACR/EULAR لعام 2010، من المابولين في ااباء أو ابااء أمراض الاءاء الاءي في مساءفى اأشرين الاءامعي في الاءاأية والماءقين لمااير الاأامال في الباء، من الاء الاء القاءة المرضية الاءة لكل مريض (الاءر، الاءن، السوايق المرضية وماء الإصاأة بالاء الرئاني)، ااا كان الاء الاءائي 71 مريضاً.

ومن ثم اأقيم اءاء الـ DAS-28 لاءهم ااا ثم اقسيم المرضى إلى 4 ماموااء ااب قيمة الـ DAS-28 (اءوء، اعالية اأيفة، اعالية مابواة، اعالية اأياءة).

ومن ثم ام اءاء الاءاليل المابرية الاءية:

CBC، ESR، CRP، RF، ACPA في المابر المراءي في مساءفى اأشرين الاءامعي، واءاب قيمة NLR لاءى هؤالء المرضى ابر الاءاء الاءامسي واءبئة اسامارة اأاصة لكل مريض.

- كما ام ماباء 71 فرداً من الأصاء المابابقين بالاءر والاءن، والاءن لا اأطباق عليهم أى من مااير الاأاباء في هاء الاءاءة، واءالهم في الاءاءة كضواابط أصاءاء باء الاء القاءة المرضية الاءة واءاء الاءاليل السابقاء لهم.

- ام اقسيم الماأركين في هاء الباء إلى ماموعاين:

1- ماموعة المرضى: ااماء 71 مريضاً مشأصاً بالاء الرئاني ااب مااير ACR/EULAR لعام 2010، من المابولين في ااباء أمراض الاءاء الاءي والمراءعين لبااء أمراض الاءاء الاءي في مساءفى اأشرين الاءامعي، من اأقوا مااير الاأامال.

2- ماموعة الشواها: ااماء 71 فرداً من الأصاء المابابقين بالاءر والاءن، والاءن لا اأطباق عليهم أى من مااير الاأاباء في هاء الاءاءة.

كما ام اقسيم ماموعة المرضى إلى 4 ماموعاين باء على قيمة الـ DAS-28 كالآاى:

- ماموعة الاءوء: ااماء 7 مرضى.

- ماموعة الاءاليل الاءيفة: ااماء 9 مرضى.

- ماموعة الاءاليل المابواة: ااماء 36 مريضاً.

- ماموعة الاءاليل الشاءية: ااماء 19 مريضاً.

الطرق الإأصائية الماباءة:

اأاميم الاءاءة: Case- Control Study (Cross Sectional).

1- إأصاء وصفى Description Statistical:

مقاايس الاءاءة المراءية ومقاايس الاءاأة للماأيار الكمية.

الاءاراء والنسب المابواة للماأيار النوعية.

2- إأصاء اساءالالى Inferential Statistical بالاعاماء على قوانين الإأصاء:

اأابار Independent T student: لمقاراة فروقاا المابوااا بين الماموعاين المساءلقاين.

اأابار One Way ANOVA: لمقاراة فروقاا المابوااا بين أكأر من ماموعاين مساءلقاين.

اأابار Chi-square: لاءاءة الاءاأة بين الماأيار النوعية.

اأابار الاءاأة هامة إأصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

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

النتائج والمناقشة

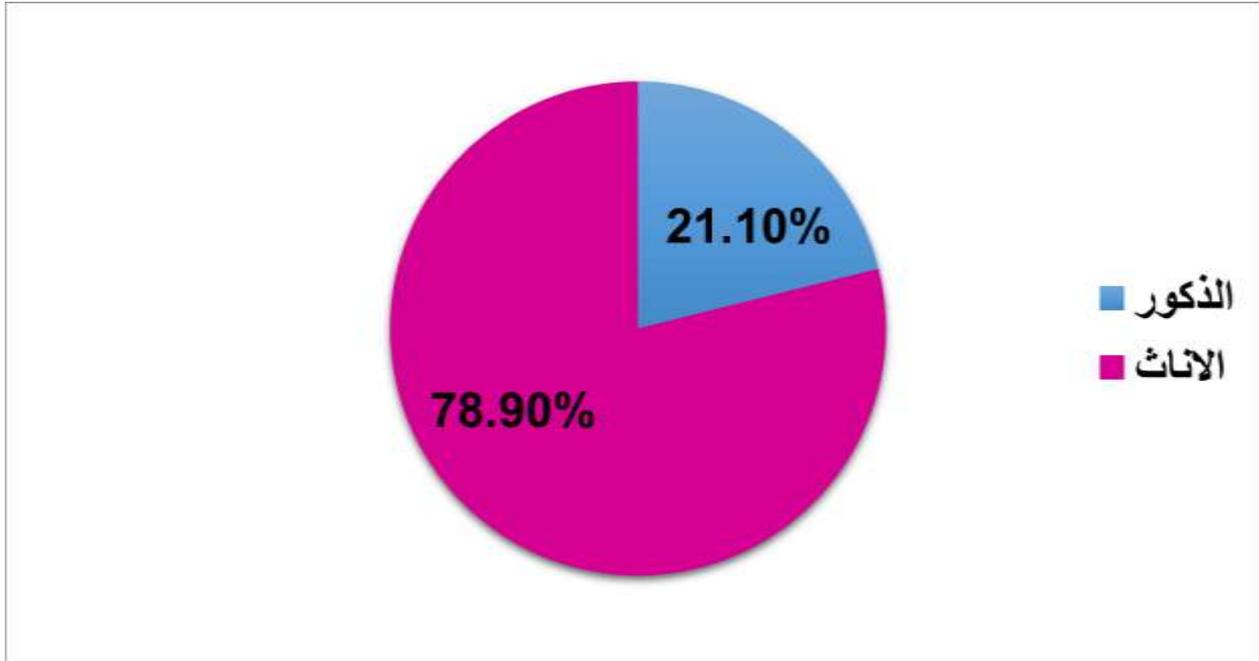
توزع عينة الدراسة حسب العمر والجنس:

شملت عينة البحث 71 مريضاً (15 ذكر، 56 أنثى) من مرضى الداء الرثياني المشخصين حسب المعايير الدولية لـ ACR/EULAR لعام 2010، المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2020-2021 والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث.

كما تم ادخال 71 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 4 إلى 86 سنة وبلغ وسطي العمر 51.5 سنة.

تراوحت مدة الإصابة بالداء الرثياني بين إصابة مكتشفة حديثاً إلى 40 سنة وبلغ وسطي مدة الإصابة 10 سنوات.



الشكل 1: 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 $\text{sex Ratio (F:M)} = 3.7:1$.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية العمر والجنس:

جدول (1) فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي الدراسة:

المتغيرات الديموغرافية	الحالات	الشواهد	p-value
الجنس (%)			
الذكور	15(21.1%)	24(33.8%)	0.09
الاناث	56(78.9%)	47(66.2%)	
العمر (سنة)	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 (2) 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 75% من مرضى الدراسة متوسطة أو شديدة.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية المشعرات الدموية:

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة الخضاب:

جدول (3) فروقات القيم المتوسطة للخضاب بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الدموية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
HGB	11.82±1.2	11.05±0.9	11.40±1.4	10.69±1.7	11.34±1.8
P-value	0.4	0.6	0.8	0.1	1

- نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة الخضاب لدى مقارنة مجموعات المرضى كافة بمجموعة الشاهد.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة الصفحات:

جدول (4) فروقات القيم المتوسطة للصفحات بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الدموية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
PLT	293[160-421]	286[142-371]	286[91-429]	306[140-478]	260[114-518]
P-value	0.5	0.9	0.4	0.2	1

- نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة الصفحات لدى مقارنة مجموعات المرضى كافة بمجموعة الشاهد.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية نسبة العدلات على اللمفاويات:

جدول (5) 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.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة من ناحية المشعرات الالتهابية:

مقارنة النتائج بين مجموعات الدراسة حسب قيمة المعتدلات:

جدول (6) فروقات القيم المتوسطة للمعدلات 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 العدلات في كل من مجموعات المرضى ذوي الفعالية الخفيفة، المتوسطة والشديدة.
- كما نلاحظ ارتفاع قيمة العدلات تدريجياً مع ازدياد فعالية المرض وكانت القيمة الأخفض في مجموعة الشواهد ومرضى الهجوم.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة اللمفاويات:

جدول (7) 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 قيمة أخفض في مجموعات المرضى مقارنة بمجموعة الشاهد.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة الكريات البيض:

جدول (8) فروقات القيم المتوسطة للكريات البيض بين مجموعتي الدراسة:

المشعرات الالتهابية	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوم	خفيف	متوسط	شديد	
WBC	8.18±3.05	8.66±2.6	8.22±2.1	8.16±2.4	8.65±2.03
P-value	0.5	0.9	0.3	0.3	1

- نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقيمة الكريات البيض في مجموعات المرضى كافة مقارنة بمجموعة الشاهد.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة سرعة التثقل:

جدول (9) فروقات القيم المتوسطة لسرعة التثقل 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 التثقل في كل من مجموعتي المرضى ذوي الفعالية المتوسطة والشديدة، والتي كانت أعلى مقارنة بمجموعة الشاهد.

- كما نلاحظ ارتفاع قيمة سرعة التثقل تدريجياً في مجموعات المرضى مع ازدياد شدة نشاط المرض.

مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة حسب قيمة الـ CRP:

جدول (10) 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 التحاليل المناعية (RF, ACPA):
- جدول (11) فروقات القيم المتوسطة للتحاليل المناعية بين مجموعتي الدراسة:

المناعيات	مرضى الداء الرثياني				الشاهد
	هجوع	خفيف	متوسط	شديد	
RF	22.3[7-69]	53.4[2.07-254]	81.5[3.90-478]	122.9[10-459]	10[5-18]
P-value	0.02	0.01	0.0001	0.0001	1
ACPA	80.6[55-140]	142.5[90- >300]	169[25- >300]	236[150- >300]	8.3[5-12]
P-value	0.01	0.002	0.04	0.003	1

- نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للعامل الرثياني RF وكذلك الـ ACPA والتي كانت مرتفعة مقارنة بمجموعة الشاهد.
- كما نلاحظ ارتفاع تدريجي في قيم RF و ACPA في مجموعات المرضى مع ازدياد شدة نشاط المرض.
- دراسة العلاقة بين شدة نشاط المرض DAS-28 والمشعرات الالتهابية:
- جدول (12) 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.

دراسة الارتباط بين نسبة العدلات على اللمفاويات والمشعرات المدروسة:

جدول (13): يبين العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات والمشعرات الدموية، الالتهابية وأدوات تقييم نشاط الداء الرثياني المعتادة مثل RF و ACPA ،DAS-28:

	هجوم		خفيف		متوسط		شديد	
	r	p.value	r	p.value	r	p.value	r	p.value
HGB	-0.4	0.3	0.3	0.3	-0.06	0.7	0.05	0.8
PLT	0.05	0.9	-0.07	0.8	0.07	0.6	0.2	0.4
Neu	0.9	0.0001*	0.8	0.008*	0.2	0.01*	0.7	0.001*
Lym	-0.9	0.0001*	-0.9	0.0001*	-0.8	0.0001*	-0.8	0.0001*
WBC	0.2	0.6	-0.3	0.3	0.2	0.1	0.4	0.07
ESR	0.2	0.5	0.2	0.4	0.1	0.2	0.05	0.8
CRP	0.1	0.8	0.09	0.8	0.1	0.4	0.3	0.1
RF	-0.2	0.6	-0.2	0.5	0.05	0.7	0.05	0.8
ACPA	0.3	0.4	0.2	0.5	0.2	0.1	0.2	0.3
DAS28	0.2	0.04*	0.4	0.001*	0.2	0.04*	0.3	0.02*

= نلاحظ من الجدول السابق:

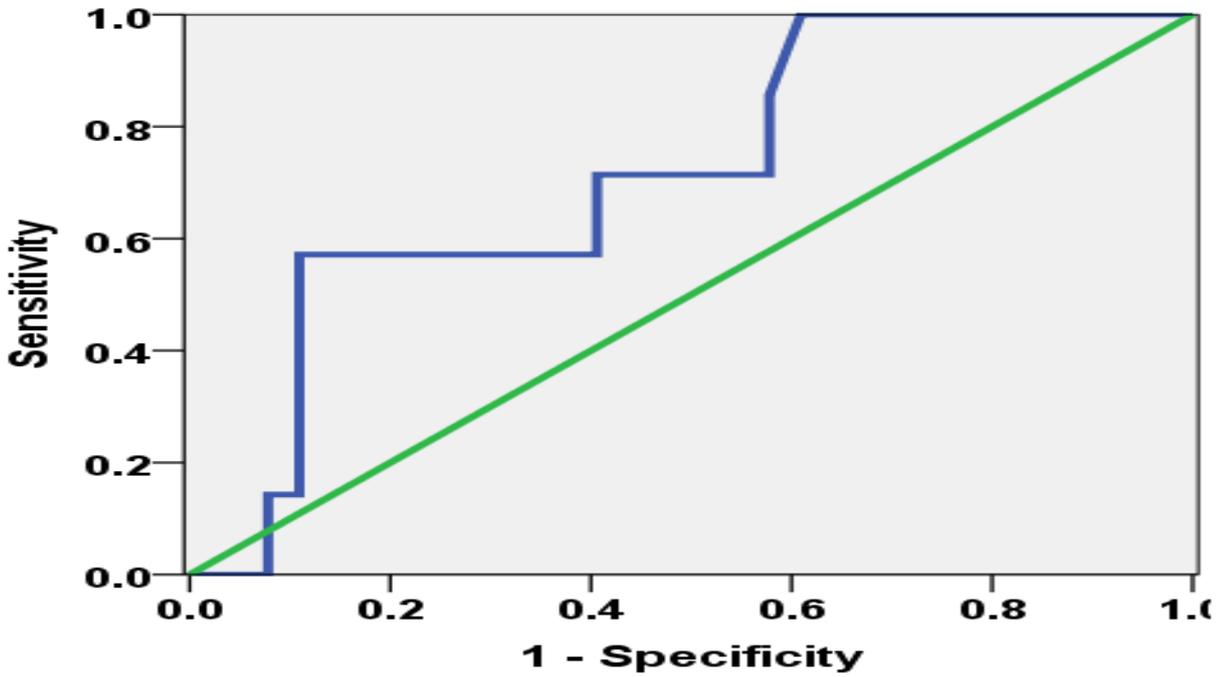
- وجود علاقة ارتباط إيجابية ذات أهمية إحصائية بين NLR وقيمة المعتدلات Neu، في مجموعات المرضى كافة، أي تزداد قيمة هذه النسبة مع ازدياد قيمة المعتدلات.
- وجود علاقة ارتباط إيجابية ذات أهمية إحصائية بين NLR والـ DAS-28، في مجموعات المرضى كافة، أي تزداد قيمة هذه النسبة مع ازدياد قيمة الـ DAS-28 وبالتالي مع ازدياد نشاط المرض.
- وجود علاقة ارتباط سلبية ذات أهمية إحصائية بين NLR وقيمة اللمفاويات Lym، في مجموعات المرضى كافة، أي تزداد قيمة هذه النسبة مع انخفاض قيمة اللمفاويات.
- عدم وجود ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR والمشعرات الدموية التالية: قيمة الخضاب HGB وقيمة الصفائح .PLT.
- أي لا تتأثر الـ NLR بقيمة المشعرات الدموية المذكورة سابقاً.
- عدم وجود ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR والمشعرات التالية: أصداد الببتيد السيتروليني الحلقي ACPA، العامل الرثياني RF، سرعة التثقل ESR، البروتين الارتكاسي CRP، الكريات البيض WBC.

لكن نلاحظ وجود ارتباط إيجابي بين NLR وسرعة التثقل، البروتين الازتكاسي C والـ ACPA، لكنه ارتباط إيجابي من دون أهمية إحصائية،

أي ترتفع قيمة الـ NLR مع ارتفاع قيم الـ ESR، CRP و ACPA لكن لم نجد أهمية إحصائية لها في دراستنا.

تحديد نقطة الـ Cut-off لنسبة العدلات على اللمفاويات للتنبؤ بنشاط المرض:

- تم استخدام منحنيات Receiver Operation Characteristic (ROC Curve)، لمعرفة نقطة القطع Cut-off لنسبة العدلات على اللمفاويات للتنبؤ بفعالية المرض مع الاعتماد على المساحة تحت المنحنى Area Under Curve (AUC)، والتي بلغت $AUC=0.73[0.53-0.89]$ وأفضل نقطة قطع تحققت عند 2.53 حيث بلغت الحساسية 71.4% والنوعية 62.4%.



الشكل 2: مخطط يمثل منحنى ROC لنسبة العدلات على اللمفاويات للتنبؤ بفعالية المرض للمرضى المقبولين في شعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2020-2021.

المناقشة:

- الداء الرثياني هو مرض مناعي ذاتي مزمن ولا يزال سبب حدوثه غير معروف [12]. إن التفاعلات المتواسطة بالمناعة المحيطة محورية في الآلية المرضية لهذا المرض حيث يشترك كل من الجهاز المناعي الفطري والتكيفي في هذه الآلية [12].

يتظاهر الداء الرثياني بالإصابة المفصلية المتناظرة، التآكلات والتشوهات المفصلية كنتيجة للالتهاب الزليلي [13].

يوضح عدم تجانس التظاهرات السريرية وتنوع الاستجابة العلاجية مدى تعقيد هذا المرض [14].

- يمنع التشخيص المبكر والتدخلات العلاجية الباكزة خلال الأشهر الأولى للإصابة بالداء الرثياني، من تطور التظاهرات الشديدة لهذا المرض [18].

- يرتبط الالتهاب الجهازى بالتغيرات فى كمية خلايا الدم الجائلة وتركيبها، حيث عادة ما يصاحب العديد من الحالات الالتهابية فقر الدم سوي الصباغ، كثرة الصفيحات وقلة اللمفاويات، وبالتالي يمكن استخدام خصائص مكونات خلايا الدم الجائلة لتقييم الفعالية الالتهابية [15].

- قدم Wright et al. مراجعة عن مساهمة العدلات فى تطور المرض فى الداء الرثياني، حيث تقوم بإطلاق جزيئات مدمرة فى المواقع الالتهابية، تولد وتطلق السيتوكينات والكيموكينات المنظمة للمناعة والتي تساهم فى تطور الالتهاب [16].

- تعد الخلايا للمفاوية من أهم خلايا المناعة الخلوية، والتي تستجيب وتلعب دوراً مهماً فى الآلية المرضية، تطور وانذار الداء الرثياني وذلك عبر إطلاق العوامل الالتهابية [17].

- تقع أكثر من 50% من العدلات -المنتجة فى نقي العظام- فى الخط الأمامى لجهاز الدفاع، فهى مسؤولة عن إنتاج العديد من الأنزيمات الحالة، الجذور الأوكسجينية الحرة والسيتوكينات [18].

- فى توصيات " العلاج الهدي"، يتم استخدام 3 مقاييس مركبة لرصد تطور المرض: مقياس نشاط المرض -DAS-28، مؤشر نشاط المرض البسيط SDAI ومؤشر نشاط المرض السريري CDAI.

لكن عيب هذه المقاييس هو درجة الذاتية لبعض المعايير، كما أن نسبة كبيرة من المرضى الذين يملكون اختبارات التهابية سلبية، مازالوا يعانون من مرض نشط [14].

حالياً يعتبر الـ DAS-28 أداة ثابتة لتقييم نشاط المرض فى الداء الرثياني، ونظراً لأن بعض معاييرها تعتبر ذاتية فقد يختلف التفسير بين المراقبين [19].

وبالمقارنة مع الـ DAS-28، فإن نسبة العدلات على اللمفاويات تمتلك ميزات حيث يمكن حسابها من دون أى تكلفة إضافية لأنها تشتق من وسائط يتم قياسها بشكل روتيني عند مرضى الداء الرثياني.

وعلاوة على ذلك، تعتبر قيمة الـ NLR موضوعية ومن غير المرجح أن تتأثر بالتباين بين المراقبين.

- هدفنا فى بحثنا هذا إلى معرفة العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ونشاط المرض فى الداء الرثياني، ومدى إمكانية استخدام هذه النسبة كمسعر لتقييم نشاط هذا المرض.

- قمنا بإجراء دراسة مقطعية مستعرضة لمرضى الداء الرثياني المقبولين فى قسم أو عيادة أمراض الجهاز الحركي فى مستشفى تشرين الجامعي فى اللاذقية بين عامي 2020 و 2021م، وبعد تطبيق معايير الاستبعاد شملت عينة الدراسة 71 مريضاً مشخصاً بالداء الرثياني حسب معايير ACR/EULAR لعام 2010م، وتمت المقارنة بينهم وبين مجموعة الشواهد والتي ضمت 71 فرداً من الأصحاء المتطابقين بالعمر والجنس، والذين لا تنطبق عليهم أى من معايير الاستبعاد.

حيث تم تقسيم مجموعة مرضى الداء الرثياني، حسب قيمة الـ DAS-28، إلى 4 مجموعات للدراسة كالتالي:

ضمت مجموعة الهجوع 7 مرضى بنسبة 9.9%، مجموعة الفعالية الخفيفة 9 مرضى بنسبة 12.7%، مجموعة الفعالية المتوسطة 36 مريضاً بنسبة 50.7% ومجموعة الفعالية الشديدة 19 مريضاً بنسبة 26.8%.

وتمت دراسة الارتباط بين نسبة الـ NLR وهذه المجموعات لمعرفة العلاقة بين نسبة الـ NLR وقيمة

الـ DAS-28، وبالتالي مدى إمكانية استخدام هذه النسبة كمسعر لتقييم نشاط مرض الداء الرثياني.

- فى 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، حيث تتوافق بشكل

تقريباً مع دراسة مجرأة في تركيا (Mercan et al (2015)، والتي بلغ وسطي مدة الإصابة بالداء الرثياني فيها 9 سنوات [15].

- 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، وهذا يتوافق مع (Mercan et al. (2016) [15] و (Zhang et al. (2016) [27].

- كما تبين عدم وجود فروقات ذات أهمية إحصائية فيما يتعلق بالمشعرات الدموية (قيمة الخضاب ومستوى الصفائح) عند مقارنة مجموعات المرضى كافة بمجموعة الشواهد، وهذا يتوافق مع (Zhang et al. (2016) [27] و (Zengin O et al. (2018) [28].

- 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 (Zengin O et al. (2018) [28] و (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 المعدلات بين مجموعات المرضى ذوي الفعالية الخفيفة، المتوسطة والشديدة مع مجموعة الشواهد مع $P \text{ value} < 0.05$ ، وهذا يتوافق مع (Peng et al. (2015) [25] و (Zengin O et al. (2018) [28] ولكن النتائج كانت مخالفة لدراستنا في (Zhang et al. (2016) [27] و (Mercan et al. (2016) [15] الذين أظهروا عدم وجود اختلاف في قيمة المعدلات بين مجموعات الدراسة.

- 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 $P \text{ value} (0.0001-0.0001)$ لسرعة التثقل و $P \text{ value} (0.0001-0.01)$ لـ CRP على الترتيب، وهذا يتوافق مع (Zhang et al. (2016) [27] و (Zengin O et al. (2018) [28].

كما أظهرت دراستنا وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ RF و ACPA عند مقارنتها بين مجموعات المرضى كافة ومجموعة الشواهد حيث لاحظنا أنها مرتفعة بالمقارنة مع مجموعة الشواهد، كما لاحظنا ارتفاعها تدريجياً مع تزايد شدة المرض ضمن مجموعة المرضى، وهذا يتوافق مع (Zhang et al. (2016) [27] و (Zengin O et al. (2018) [28].

- وعند دراسة الارتباط بين نسبة العدلات على اللمفاويات والمشعرات المدروسة، تبين في دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية وذات أهمية إحصائية بين NLR وقيمة المعدلات Neu وقيمة الـ DAS-28 في مجموعات المرضى كافة، وهذا يتوافق مع (Tekeoglu et al. (2016) [29] و (Fu H et al. (2015) [30]، أي تزداد قيمة هذه النسبة مع ازدياد قيمة المعدلات والـ DAS-28.

كما تبين وجود علاقة ارتباط سلبية وذات أهمية إحصائية بين NLR وقيمة اللمفاويات Lym في مجموعات المرضى كافة، أي تزداد قيمة هذه النسبة مع انخفاض قيمة اللمفاويات.

لكن لم يلاحظ وجود أي ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR والمشعرات الدموية التالية:

قيمة الخضاب HGB وقيمة الصفيحات PLT وذلك في كافة مجموعات الدراسة، أي لا تتأثر هذه النسبة بقيمة المشعرات الدموية المذكورة، وهذا يتوافق مع (2019) Rehab M. Helal, et al. [5].

وكذلك عدم وجود ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR والمشعرات التالية:

أضداد الببتيد السيتروليني الحلقي ACPA، العامل الرثياني RF، سرعة التثقل ESR، البروتين الارتكاسي CRP، الكريات البيض WBC.

نلاحظ وجود ارتباط إيجابي بين NLR وسرعة التثقل، البروتين الارتكاسي والـ ACPA، لكنه ارتباط من دون أي أهمية إحصائية أي ترتفع قيمة الـ NLR مع ارتفاع قيم الـ ESR، CRP و ACPA لكن لم نجد أهمية إحصائية لها في دراستنا.

- 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.

- اقترحت النتائج ازدياد نسبة العدلات على اللمفاويات عند مرضى الداء الرثياني وارتباطها بشكل إيجابي ذو أهمية إحصائية مع DAS-28، وبشكل إيجابي لكن دون أهمية إحصائية مع ESR و CRP والتي تعتبر أدوات شائعة الاستخدام في تقييم نشاط مرض الداء الرثياني.

- أظهرت دراستنا ازدياد تعداد العدلات وانخفاض تعداد اللمفاويات بشكل هام إحصائياً عند مرضى الداء الرثياني، حيث ينتج تعداد العدلات المرتفع عن الالتهاب في الداء الرثياني والمتصف بازدياد مستويات الـ IL-6 و TNF-a وغيرها من العوامل الالتهابية في المصل [20]، حيث تستطيع هذه العوامل الالتهابية تحريض عملية النضج وإطلاق العدلات من نقي العظم [21] وبالتالي ازدياد مستويات العدلات في الدم، كما تنخفض مستويات اللمفاويات بسبب إقصائها عن طريق الموت الخلوي المبرمج كجزء من الاستجابة الالتهابية في الداء الرثياني [22، 23] وهذا بدوره يقود إلى قيم مرتفعة من نسبة العدلات على اللمفاويات.

- بناء على ما سبق ذكره، تُبين دراستنا أن نسبة العدلات على اللمفاويات NLR ترتبط بشكل واضح إيجابياً مع مقياس نشاط المرض DAS-28 وقيمة المعتدلات Neu، وسلبياً مع قيمة اللمفاويات Lym، ولا تتأثر بأي من قيم الخضاب أو الصفيحات.

وبالتالي، يعتبر تقييم نشاط مرض الداء الرثياني باستخدام نسبة العدلات على اللمفاويات، طريقة سريعة، متوفرة وقليلة التكلفة ويمكن الاعتماد عليها كوسيلة موثوقة لشريحة واسعة من مرضى الداء الرثياني.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة	موضوع الدراسة	نوع الدراسة وعدد المرضى	نقاط التشابه	نقاط الاختلاف
1- الهند 2020 [24]	العلاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات ونشاط المرض في الداء الرثياني.	Cross-Sectional 150 مريض داء رثياني 50 شواهد	- تعداد العدلات كان أعلى بشكل هام احصائياً في مجموعات المرضى مقارنة بمجموعة الشواهد. - تعداد اللمفاويات كان منخفضاً بشكل هام احصائياً عند المرضى مقارنة بالشواهد. - يوجد ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR و DAS-28.	- يوجد ارتباط ذو أهمية إحصائية بين ESR و CRP و NLR.
2- مصر 2019 [5]	نسبة العدلات على اللمفاويات والصفائح على اللمفاويات كمؤشر لفعالية المرض في الداء الرثياني.	Cross-Sectional 50 مريض داء رثياني 20 شواهد	- ارتبطت NLR ارتباطاً إيجابياً ذو أهمية إحصائية مع NEU و DAS-28. - وارتباطاً سلبياً ذو أهمية إحصائية مع LYM. - لم يلاحظ أي ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR وكل من HGB و PLT.	- ارتبطت NLR بشكل هام احصائياً مع CRP، ESR، RF، و WBC و ACPA. - تم تعيين نقطة قطع cut-off $\geq 3.02\%$ مع حساسية 90% ونوعية 85%.
3- الصين 2015 [6]	نسبة العدلات على اللمفاويات والصفائح على اللمفاويات مرتبطة بنشاط المرض في الداء الرثياني.	Retrospective 128 مريض داء رثياني 78 شواهد	- ازداد تعداد العدلات وانخفض تعداد اللمفاويات بشكل هام احصائياً عند مجموعة المرضى مقارنة بالشواهد. - ارتفعت نسبة NLR بشكل هام احصائياً في مجموعة المرضى. - ارتبطت NLR بشكل إيجابي مع DAS-28.	- ارتبطت NLR بشكل هام احصائياً مع ESR و CRP.
4- الصين 2015 [25]	NLR و PLR عند المرضى المصابين بالداء الرثياني.	Cross-Sectional 104 مريض داء رثياني 115 شواهد	- كانت NLR أعلى بشكل هام احصائياً عند مرضى الداء الرثياني مقارنة بالشواهد.	- لم يلاحظ ارتباط ذو أهمية إحصائية بين NLR ومرض الداء الرثياني.

<p>5- الهند 2017 [26]</p>	<p>تقييم نشاط مرض الداء الرثياني باستخدام NLR و PLR.</p>	<p>Cross-Sectional 50 مريض داء رثياني 20 شواهد</p>	<p>- كانت NLR أعلى بشكل هام احصائياً عند مرضى الداء الرثياني. - ارتبطت NLR بشكل هام احصائياً مع DAS-28.</p>	<p>- تم استخدام DAS-28 (ESR). - متوسط مدة الإصابة بالمرض 3.53 سنة. - ارتبطت NLR بشكل هام احصائياً مع ESR.</p>
<p>6- الفلبين 2020 [11]</p>	<p>RDW و NLR في الداء الرثياني.</p>	<p>Cross-Sectional تم جمع العينات خلال 7 سنوات. 134 مريض داء رثياني</p>	<p>- لوحظ ارتباط إيجابي بشكل ضعيف بين NLR و DAS-28.</p>	<p>- ارتبطت NLR مع ESR ايجابياً بشكل ضعيف. - Cut-off ≥ 2.32 مع حساسية 54.6% ونوعية 76.9% للرثياني الفعال.</p>
<p>7- تركيا 2015 [15]</p>	<p>الارتباط بين نسبة العدلات على اللمفاويات ونشاط المرض في الداء الرثياني والتهاب الفقر المقسط.</p>	<p>Cross-Sectional 136 مريض داء رثياني 117 شواهد</p>	<p>- تعداد العدلات وقيمة نسبة ال NLR كانت أعلى بشكل هام احصائياً في مجموعات المرضى. - ازدادت NLR بشكل تدريجي عبر مجموعات ال DAS-28.</p>	<p>- كان متوسط مدة الإصابة بالداء الرثياني 9 سنوات.</p>

الاستنتاجات والتوصيات

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، حيث توصلنا إلى تحديد نقطة قطع Cut-off لنسبة العدلات على اللمفاويات عند 2.53، للتعرف بفعالية المرض مع حساسية تصل إلى 71.4% ونوعية 62.4%.
- تعتبر المستويات المرتفعة من العدلات والمنخفضة من اللمفاويات عند مرضى الداء الرثياني الفعال، دليلاً على الحديثة الالتهابية حيث تؤدي إلى ارتفاع قيمة ال NLR وهذا يفسر نتائج دراستنا حيث ازدادت نسبة العدلات على اللمفاويات مع ازدياد نشاط المرض.

➤ لم نجد علاقة هامة من الناحية الإحصائية بين NLR وكل من المشعرات التالية: ESR، CRP، WBC، RF وACPA، لكن هناك ارتباط إيجابي بين هذه النسبة والمشعرات المذكورة.

➤ لا يوجد ارتباط بين NLR وأي من المشعرات الدموية الأخرى مثل قيمة الخضاب أو مستوى الصفائح.

التوصيات:

✓ تعتبر نسبة العدلات على اللمفاويات أداة مفيدة، غير غازية، قليلة التكلفة ومتوفرة بسهولة، كما أنها من المؤشرات الحيوية الهامة للالتهاب في الداء الرثياني، وترتبط بشكل جيد مع المشعرات الالتهابية ومقياس نشاط المرض DAS-28، وبالتالي يمكن اعتبارها مؤشراً ملائماً وموثوقاً لتقييم نشاط المرض في الداء الرثياني.

✓ اجراء أبحاث مستقبلية لدراسة دور نسبة العدلات على اللمفاويات في الأمراض المناعية الذاتية الرثوية الأخرى.

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

✓ يوصى بإجراء دراسات مستقبلية ذات حجم عينة أكبر، لتحديد إمكانية استخدام القيمة التنبؤية لنسبة العدلات على اللمفاويات بشكل روتيني في الاستجابة السريرية على العلاج لدى مرضى الداء الرثياني.

Reference

- 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- 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.
- 7- Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. South Med J 2005;98(2):185-91.
- 8- Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24(8):1477-85.
- 9- Zochling J, Braun J. Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2009;27:127-130.
- 10- Hobbs KF, Cohen MD. Rheumatoid arthritis disease measurement: A new old idea. Rheumatology (Oxford) 2012;51(Suppl 6):21-27.
- 11- Patricia Pauline M. Remalante et. al, Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis, (<https://doi.org/10.1007/s00296-020-04685-3>) (2020).
- 12- 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.

- 13- 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.
- 14- GAVRILĂ B., CIOFU C. and STOICA V.: Biomarkers in rheumatoid arthritis, what is new? *Journal of Medicine and Life*, 9 (2): p. 144, 2016.
- 15- 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.
- 16- 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.
- 17- SCARSI M., ZANOTTI C., CHIARINI M., et al.: Reduction of peripheral blood T cells producing IFN- γ and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32 (2): p. 204- 10, 2014.
- 18- 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.
- 19- 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.
- 20- Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, Nishizawa T, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:1074-81.
- 21- Hashizume M, Higuchi Y, Uchiyama Y, Mihara M. IL-6 plays an essential role in neutrophilia under inflammation. *Cytokine* 2011;54:92-9.
- 22- Uslu AU, Küçük A, Şahin A et al (2015) Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 18:731–735.
- 23- Chen Q, Chen DY, Xu XZ et al (2019) Platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios as biomarkers in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Med Sci Monit* 25:6474–6481.
- 24- Saif Quaiser, Ruhi Khan, Correlation of neutrophil–lymphocyte ratio with disease activity in rheumatoid arthritis, *JOURNAL OF CLINICAL SCIENCES*, (2020), IP: 5.155.70.51.
- 25- 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.
- 26- Bhatnagar M., Agrawal B., et al.: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Assessment Using Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To- Lymphocyte ratio. *JMSCR Volume 05 Issue 10 October 2017*.
- 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- ZENGİN O., ONDER M., KALEM A., et al.: New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 77 (2): p. 144-50, 2018.
- 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.