

## ارزیابی شدت بیماری آرتريت روماتوئید بر اساس میزان سدیمانتاسیون خون و مفاصل حساس با استفاده از مدل طولی

ایوب پورصفر<sup>۱</sup>، مهدی رهگذر<sup>۱\*</sup>، اکبر بیگلریان<sup>۱</sup>، معصومه اخلاقی کلهرودی<sup>۲</sup>

(۱) گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران، تهران، ایران

(۲) گروه بیماری های داخلی، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۷/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱/۱۸

### چکیده

**مقدمه:** شدت بیماری آرتريت روماتوئید متغیر پنهانی است که می بایست توسط ابزاری مناسب اندازه گیری شود. این متغیر نقش مهمی در بررسی وضعیت بیماری افراد در یک مقطع زمانی و در طول زمان ایفا می نماید. ابزار DAS28 یکی از ابزارهای رایج و مناسب در اندازه گیری شدت بیماری آرتريت روماتوئید است. دو مولفه اصلی این ابزار، ارگان عمومی (میزان سدیمانتاسیون خون) و ارگان مفاصل (تعداد مفاصل حساس) بیماران آرتريت روماتوئید است که از مقیاس رتبه ای برخوردار می باشند. هدف این پژوهش ارائه یک مدل با اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم جهت بررسی عوامل موثر بر این مولفه ها است. از این رویکرد جهت تحلیل هم زمان متغیرهای که دارای همبستگی بین مشاهدات است، استفاده می شود.

**مواد و روش ها:** داده های مورد استفاده در این پژوهش اطلاعات پرونده ۱۰۷ بیمار مبتلا به آرتريت روماتوئید است که در بازه زمانی سال های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ به بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده اند. متغیرهای پاسخ، میزان سدیمانتاسیون خون و مفاصل حساس بیماران بوده که به صورت رتبه ای، دسته بندی شده اند. دو مدل، اثرات تصادفی حاشیه ای شده تک متغیره و مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم برای مدل بندی استفاده و انتخاب بهترین مدل بر اساس حداقل بودن مقدار آکائیک انجام شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SAS نسخه ۹/۴ استفاده و نتایج در سطح معنی داری ۰/۰۵ گزارش گردید.

**یافته های پژوهش:** در مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم، اثر زمان روی متغیر میزان سدیمانتاسیون خون (CI: ۱/۱-۲۷/۹۳ در صد، OR=۱/۵۶) معنی دار بود. هم چنین اثر زمان (CI: ۱/۵۵-۲/۲۱ در صد، OR=۱/۸۵)، مصرف سیگار (CI: ۰/۱۲-۰/۸۲ در صد، OR=۰/۳۱)، سطح ویتامین D خون (CI: ۱/۰۰-۱/۰۲ در صد، OR=۱/۰۱) روی متغیر مفاصل حساس بیمار ارتباط آماری معنی داری داشت. فواصل اطمینان، خطای معیار و هم چنین مقدار آکائیک در مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم کمتر از مدل تک متغیره بود.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج نشان داد که مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم می تواند میانگین حاشیه ای را در کل جامعه بیماران آرتريت روماتوئید و نیز همبستگی بین مشاهدات را لحاظ نماید. هم چنین نتیجه این مطالعه نشان داد که عوامل موثر بر شدت بیماری در نمونه مورد مطالعه با استفاده از مدل JMRE، عبارت از زمان، مصرف سیگار و سطح ویتامین D خون است.

**واژه های کلیدی:** شدت بیماری آرتريت روماتوئید، رویکرد حاشیه ای شده، مدل توأم، اثرات تصادفی، مطالعه طولی

\* نویسنده مسئول: گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران، تهران، ایران

Email: ma.rahgozar@uswr.ac.ir

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution International 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

## مقدمه

با گرفتاری غضروف مفصلی، در صورتی که التهاب آن کنترل نشود زمینه تخریب مفصل و بدشکلی آن را فراهم می سازد که سبب درجات مختلفی در شدت بیماری آرتريت روماتوئيد می گردد (۲،۸،۹). یافته های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری آرتريت روماتوئيد غير اختصاصی است و هیچ تست آزمایشگاهی و یافته های رادیولوژیکی وجود ندارد که به تنهایی بیماری آرتريت روماتوئيد را تشخیص دهد (۱۰). معمولاً بیماران آرتريت روماتوئيد بر اساس علائم کلینیکی و آزمایشگاهی دسته بندی و مورد مطالعه قرار گرفته و بر اساس شدت بیماری در چهار رده شامل (خفیف، کم، متوسط، شدید) بررسی می شوند (۲،۸،۹).

منظور از شدت بیماری مجموع فعالیت بیماری و آسیبی است که در اثر بیماری ایجاد می شود. بنا بر این ممکن است که شدت درگیری یک ارگان با گذشت زمان تغییر کند. شدت بیماری که بر اساس بروز علائم مختلف بالینی تعیین می شود، یک پاسخ رتبه ای و یک متغیر نهفته است که به صورت مستقیم قابل اندازه گیری نیست و باید از طریق یک ابزار اندازه گیری مناسب مورد ارزیابی قرار بگیرد.

یکی از کامل ترین ابزارهای اندازه گیری شدت بیماری آرتريت روماتوئيد، DAS28 بوده که دارای چندین معیار متفاوت برای اندازه گیری شدت فعالیت این بیماری است (۱۱،۱۲). در مطالعات مربوط به بیماری آرتريت روماتوئيد، متغیرهای تعداد مفاصل حساس (TJC) در واقع مفاصل حساس به لمس بوده و میزان سدیماتاسيون خون (ESR) که نشان دهنده وجود بیماری های التهابی در بدن است و هر دو متغیر رتبه ای بوده که در طول زمان به صورت تکراری برای هر فرد اندازه گیری می شوند (۱۳).

در بسیاری از تحقیقات علوم پزشکی با توجه به روند تدریجی بیماری و درمان آن غالباً لازم است برای بررسی سیر بیماری و هم چنین روش های مختلف درمانی، فرد بیمار به طور مکرر در طول زمان مورد مشاهده قرار گیرد. هدف اولیه مطالعات طولی بررسی تغییرات پاسخ در طول زمان و سپس استخراج عوامل تاثیرگذار بر این تغییرات است. برحسب این اندازه گیری های مکرر، امکان

آرتريت روماتوئيد شایع ترین بیماری التهابی سیستمیک مفاصل بوده و جزء بیماری های خود ایمنی مزمن محسوب می شود (۱،۲). میزان شیوع آرتريت روماتوئيد، در حدود ۱-۰/۵ درصد در جمعیت دنیا است. زنان، سیگاری ها و افراد دارای سابقه خانوادگی مثبت بیشتر به این بیماری مبتلا می شوند (۳). در مطالعه انجام گرفته بر روی ۱۰ هزار نفر از جمعیت شهر تهران، شیوع کلی بیماری ۰/۳۶ درصد گزارش گردید که این مقدار در خانم ها ۰/۵۷ درصد و در آقایان ۰/۱۴ درصد بوده است (۳). ناتوانی در این بیماری شایع و قابل توجه بوده، به گونه ای که در یک مطالعه هم گروهی در آمریکا ۳۵ درصد افراد مبتلا به آرتريت روماتوئيد بعد از ۱۰ سال دچار ناتوانی در انجام کار شده بودند. معیارهای تشخیصی بیماری، درگیری حداقل یک مفصل همراه با تورم و درد است. هم چنین احتمال تشخیص آرتريت روماتوئيد با افزایش تعداد مفاصل کوچک درگیر افزایش می یابد (۳).

اگر چه علل ایجاد آرتريت روماتوئيد هنوز ناشناخته است ولی مطالعات اپیدمیولوژیک ترکیبی از عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی را مطرح می کنند، به گونه ای که دخالت هر کدام برای ایجاد بیماری لازم بوده ولی به تنهایی برای بروز کامل بیماری ناکافی است. از بین عوامل موثر روی ایجاد بیماری می توان به قومیت، سن، جنس، محیط زندگی، عفونت ها، داروها، میزان تحصیلات، مصرف سیگار، رژیم غذایی و غیره اشاره نمود (۱).

بیماری آرتريت روماتوئيد در ۷۰ درصد موارد، شروعی پنهانی و تدریجی دارد که همراه با خستگی، بی اشتهايي، ضعف عمومی، دردهای عضلانی-استخوانی و گاهی تب بدون علت عفونی همراه است. نشانه های مفصلی که شایع ترین نشانه بروز این بیماری است معمولاً به طور تدریجی در چندین مفصل به ویژه مفاصل دست ها، مچ دست ها، زانو و پاها ظاهر می شود و این مفاصل را به طور متقارن درگیر می کند و در صورت عدم درمان سبب آسیب مفصل، تخریب و بدفرمی آن می گردد (۷-۲،۴).

ارزشیابی تغییرات درون هر واحد نیز فراهم می شود که این امر، در مطالعات مقطعی که پاسخ، تنها در یک زمان مشخص اندازه گیری می شود، وجود ندارد. یکی دیگر از موضوع هایی که طی چند دهه اخیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است بررسی هم زمان چندین متغیر پاسخ و در نتیجه گسترش تحقیقات در زمینه رویکردهای توأم و چند متغیره است. در مطالعات طولی چند متغیره به بررسی چندین متغیر پاسخ به طور هم زمان پرداخته می شود که تمامی آن ها در طول زمان مشاهده شده اند. در چنین مطالعاتی سوالات متفاوتی مطرح شده که با توجه به نوع داده ها و اهداف مورد بررسی، مدل مناسب باید انتخاب شود. یکی از سوالات مطروحه بررسی روند هر دو متغیر پاسخ به صورت هم زمان می باشد. البته برای مدل بندی توأم و هم زمان متغیرهای پاسخ طولی لزومی ندارد که همیشه از مدل های طولی چند متغیره استفاده شود. در برخی موارد برازش یک مدل طولی مجزا برای هر یک از متغیرهای پاسخ کاملاً به سوالات پژوهشی پاسخ می دهد. اما در برخی موارد، علاقه مند به بررسی رابطه بین متغیر(های) کمکی با همه متغیرهای پاسخ به صورت هم زمان و هم چنین بررسی روند تغییرات متغیرهای پاسخ در طول زمان هستیم در این صورت از مدل های توأم یا چند متغیره طولی استفاده می شود. بنا بر این هدف این مطالعه بررسی شدت بیماری آرتريت روماتوئید در طول زمان بر اساس میزان سدیماتاسیون خون و تعداد مفاصل حساس با استفاده از مدل اثرات تصادفی حاشیه ای توأم می باشد.

### مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه تحلیلی از نوع طولی بوده که داده ها از پرونده بیماران آرتريت روماتوئیدی که بین سال های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ به مرکز تحقیقات روماتولوژی (قطب روماتولوژی کشور) در بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه کرده بودند، استخراج گردیدند. تمام بیمارانی که به طور منظم در بازه زمانی فوق الذکر به بیمارستان دکتر شریعتی مراجعه کرده و در هر سال حداقل یک بار ویزیت داشته اند، و پرونده و اطلاعات آن ها کامل بود با رعایت توالی یک سال انتخاب شدند که شامل ۱۰۷ نفر بودند. داده ها با استفاده از فرم های

استاندارد مورد تأیید کارشناسان مرکز تحقیقات روماتولوژی که در پرونده بیماران برای ثبت و ارزیابی بالینی، آزمایشات و اطلاعات دموگرافیک بیماران به کار برده شده بود، جمع آوری گردید. متغیرهای ESR و TJC دو متغیر پاسخ رتبه ای در نظر گرفته شدند. متغیرهای مستقل تحقیق نیز شامل سن، جنس، تعداد دفعات مراجعه به پزشک در سه سال گذشته، تحصیلات، محل سکونت، مصرف سیگار، میزان ویتامین D بوده اند. متغیر پاسخ GS بر اساس میزان سدیماتاسیون خون بیماران (ESR) و متغیر JS بر اساس تعداد مفاصل حساس (TJC) دسته بندی شدند. جهت بررسی اثر متغیرهای فردی-زمینه ای در طول زمان بر روی متغیرهای GS و JS، به عنوان متغیرهای پاسخ رتبه ای طولی، از مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم استفاده شد. هدف اولیه مطالعات طولی بررسی تغییرات پاسخ در طول زمان و سپس استخراج عوامل تاثیرگذار بر این تغییرات است. برحسب این اندازه گیری های مکرر، امکان ارزشیابی تغییرات درون هر واحد نیز فراهم می شود که این امکان، در مطالعات مقطعی که پاسخ تنها در یک زمان مشخص اندازه گیری می شود، وجود ندارد. به طور کلی خانواده مدل های طولی شامل سه مدل حاشیه ای، اثرات تصادفی و انتقالی است که هر یک به طریق کاملاً متفاوتی همبستگی بین مشاهدات را در مدل لحاظ می کنند (۱۴). مدل های حاشیه ای شده در واقع از ترکیب مدل حاشیه ای با دو مدل اصلی دیگر خانواده طولی (اثرات تصادفی و انتقالی) به دست می آیند. به عنوان مثال از ترکیب دو مدل حاشیه ای و مدل اثرات تصادفی یک مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده به دست می آید. در این رویکرد اثرات تصادفی حاشیه ای شده، یک مدل حاشیه ای برای مدل کردن میانگین متغیر پاسخ نسبت به متغیرهای کمکی به کار می رود و هم چنین یک مدل اثرات تصادفی نیز برای مدل کردن احتمال شرطی پاسخ به شرط اثرات تصادفی به کار برده می شود و در نهایت این دو مدل توسط مجموعه ای از عرض مبداء ها به یکدیگر متصل می شوند (۱۶، ۱۵). یکی از مزیت های این رویکرد آن است که علاوه بر این که می توان تفاسیرهای مبتنی بر جامعه داشت (همانند رویکرد GEE)، هم چنین برآورد پارامترها

### یافته های پژوهش

از ۱۰۷ بیماری که مورد مطالعه قرار گرفتند ۷۸/۵ درصد زن بوده که ۸۷/۹ درصد آنان در شهر زندگی می کردند. ۶۵/۴ درصد بیماران دارای تحصیلات زیر دیپلم بوده و ۸۴/۱ درصد آنان سیگار نمی کشیدند. میانگین و انحراف معیار سن و سطح سرمی ویتامین D بیماران شرکت کننده به ترتیب برابر ۵۲/۵±۱۳/۰۰ سال و ۴۳/۹۲±۳۲/۴۱ نانوگرم در میلی لیتر بوده است.

متغیر ارگان عمومی (GS) بر اساس میزان سدیمانتاسیون خون (ESR) بیماران رسته بندی شده، ۵۲/۳ درصد کل بیماران در طی این سه سال دارای ESR نرمال بوده، که ۵۰/۷ درصد مردان و ۵۲/۸ درصد زنان در رده نرمال بودند. هم چنین در ۳/۱ درصد کل بیماران دارای ESR در محدوده شدید بوده که در گروه مردان و زنان به ترتیب ۷/۲ و ۲ درصد می باشد (جدول شماره ۱).

کاملاً مبتنی بر تابع درست نمایی است و می توان از مزیت های تابع درست نمایی بهره برد (۱۵،۱۶).

برای برآورد پارامترها دو مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده تک متغیره (MRE) و سپس اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم (JMRE) بر داده ها برازش داده شد. مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده از دو بخش تشکیل شده است: بخش اول مدل حاشیه ای و بخش دوم مدل اثرات تصادفی است. مدل حاشیه ای تابعی از متغیرهای کمکی است و تمامی پارامترهای موجود در این بخش ثابت بوده و تفسیر مبتنی بر جامعه دارند. بخش دوم یا همان مدل اثرات تصادفی، تابعی از اثرات ثابت، تصادفی و ترم متصل کننده است. عامل متصل کننده در واقع تابعی از پارامترهای مدل حاشیه ای و مولفه های واریانس در مدل اثرات تصادفی است.

برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SAS نسخه ۹/۴ استفاده شد. در همه تحلیل ها، سطح معناداری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۱. توزیع متغیر ارگان عمومی (GS) بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئيد به تفکیک جنس

متغیر	جنس		جمع (درصد)
	مرد (درصد)	زن (درصد)	
GS			
نرمال	۳۵ (۵۰/۷)	۱۳۳ (۵۲/۸)	۱۶۸ (۵۲/۳)
خفیف	۲۵ (۳۶/۲)	۱۰۳ (۴۰/۹)	۱۲۸ (۳۹/۹)
متوسط	۴ (۵/۸)	۱۱ (۴/۴)	۱۵ (۴/۷)
شدید	۵ (۷/۲)	۵ (۲/۰)	۱۰ (۳/۱)
جمع	۶۹	۲۵۲	۳۲۱

کل بیماران دارای تعداد مفاصل حساس در رده خفیف بودند که در گروه مردان ۴۷/۸ درصد و در گروه زنان ۳۴/۵ درصد بوده است (جدول شماره ۲).

۲۹ درصد کل بیماران در طی این سه سال دارای تعداد مفاصل حساس در رده نرمال بوده، که در گروه مردان و زنان تعداد مفاصل حساس در رده نرمال به ترتیب ۲۳/۲ و ۳۰/۶ درصد بودند. هم چنین ۳۷/۴ درصد

جدول شماره ۲. توزیع متغیر ارگان مفاصل (JS) بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئيد به تفکیک جنس

متغیر	جنس		جمع (درصد)
	مرد (درصد)	زن (درصد)	
JS			
نرمال	۱۶ (۲۳/۲)	۷۷ (۳۰/۶)	۹۳ (۲۹/۹)
خفیف	۳۳ (۴۷/۸)	۸۷ (۳۴/۵)	۱۲۰ (۳۷/۴)
متوسط	۱۷ (۲۴/۶)	۶۱ (۲۴/۳)	۷۸ (۲۴/۳)
شدید	۳ (۴/۳)	۲۷ (۱۰/۷)	۳۰ (۹/۳)
جمع	۶۹	۲۵۲	۳۲۱

در سال ۱۳۹۵ به ۱/۹ درصد در سال ۱۳۹۷ و در رسته نرمال از ۳۹/۲ درصد در سال ۱۳۹۵ به ۶۳/۵ درصد در

روند افزایش میزان سدیمانتاسیون خون (ESR) بیماران در طی این سال ها در رسته شدید از ۴/۷ درصد

۵/۶ درصد در سال ۱۳۹۷ رو به کاهش و در رسته نرمال از ۱۵/۹ درصد در سال ۱۳۹۵ به ۴۵/۸ درصد در سال ۱۳۹۷ رو به افزایش بوده است (جدول شماره ۳).

سال ۱۳۹۷ رو به افزایش بوده است. هم چنین روند افزایش تعداد مفاصل حساس بیماران در طی این سال ها در رسته شدید از ۱۲/۱ درصد در سال ۱۳۹۵ به

جدول شماره ۳. توزیع متغیر ارگان عمومی (GS) و متغیر ارگان مفاصل (JS) بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به تفکیک سال

متغیر	رسته	سال		
		۱۳۹۷	۱۳۹۶	۱۳۹۵
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
GS	نرمال	۶۳/۵۶۸	۵۴/۲۵۸	۳۹/۲۴۲
	خفیف	۲۹/۰۳۱	۴۰/۲۴۳	۵۰/۵۵۴
	متوسط	۵/۶۶	۲/۸۳	۵/۶۶
	شدید	۱/۹۲	۲/۸۳	۴/۷۵
	جمع	۱۰۰/۱۰۷	۱۰۰/۱۰۷	۱۰۰/۱۰۷
JS	نرمال	۴۵/۸۴۹	۲۵/۲۲۷	۱۵/۹۱۷
	خفیف	۳۳/۶۳۶	۴۱/۱۴۴	۳۷/۴۴۰
	متوسط	۱۵/۰۱۶	۲۳/۴۲۵	۳۴/۶۳۷
	شدید	۵/۶۶	۱۰/۳۱۱	۱۲/۱۱۳
	جمع	۱۰۰/۱۰۷	۱۰۰/۱۰۷	۱۰۰/۱۰۷

$\beta_3^{(2)} = -1.16$ ، متغیر سیگار کشیدن ( $P < 0.001$ )،  $\beta_6^{(2)} = 0.01$ ، متغیر سطح ویتامین د خون ( $P = 0.018$ )،  $P = 0.045$  با شدت بیماری معنی دار بودند (جدول شماره ۴).

برای متغیر پاسخ GS، تنها ارتباط متغیر زمان با شدت بیماری با توجه به متغیر GS (میزان سدیماتاسیون خون بیمار)، معنی دار بود ( $P < 0.001$ ,  $\beta_1^{(1)} = 0.45$ ) و برای متغیر پاسخ JS، متغیر زمان ( $\beta_1^{(2)} = 0.62$ )

جدول شماره ۴. برآورد پارامترها در مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم و حاشیه ای شده برای متغیرهای GS و JS ( $n = 107$ )

مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده (MRE)			مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم (JMRE)			متغیرها
مقدار احتمال	خطای معیار	برآورد ضریب	مقدار احتمال	خطای معیار	برآورد ضریب	
-۰/۰۸۴	۱/۲۹	-۲/۲۶	۰/۲۳۲	۱/۲۹	-۱/۵۵	عرض از مبدا ۰
-۰/۸۳۰	۱/۲۹	-۰/۲۸	۰/۴۴۲	۱/۲۹	۱/۰۰	عرض از مبدا ۱
-۰/۳۰۱	۱/۳۳	۱/۳۸	۰/۱۱۳	۱/۳۲	۲/۱۲	عرض از مبدا ۲
$\ast < 0.001$	-۰/۱۱	-۰/۴۵	$\ast < 0.001$	-۰/۱۱	۰/۴۵	متغیر GS (ارگان عمومی)
۰/۴۶۹	۰/۴۷	۰/۳۴	۰/۵۹۴	۰/۴۶	۰/۲۵	زمان
-۰/۰۵۵	۰/۵۱	-۱/۰۰	۰/۰۷۳	۰/۵۱	-۰/۹۲	جنسیت
-۰/۸۰۵	-۰/۰۸	-۰/۰۲	۰/۹۹	-۰/۰۸	۰/۰۰	مصرف سیگار
-۰/۴۵۰	-۰/۴۹	-۰/۳۷	۰/۶۸۸	-۰/۴۹	۰/۲۰	سطح تحصیلات
-۰/۱۲۲	-۰/۰۰	-۰/۰۱	۰/۱۵۵	-۰/۰۰	۰/۰۱	محل سکونت
-۰/۵۸۶	-۰/۰۱	-۰/۰۱	۰/۹۰۰	-۰/۰۱	۰/۰۰	سطح ویتامین د خون
-۰/۰۰۰	۱/۳۹	-۵/۰۶	-۰/۰۰۰	۱/۴۰	-۵/۰۸	سن
-۰/۰۱۴	۱/۳۷	-۳/۴۲	-۰/۰۱۴	۱/۳۷	-۳/۴۲	عرض از مبدا ۰
-۰/۲۲۶	۱/۳۵	-۱/۶۵	-۰/۲۲۹	۱/۳۵	-۱/۶۴	عرض از مبدا ۱
$\ast < 0.001$	-۰/۰۹	-۰/۶۱	$\ast < 0.001$	-۰/۰۹	۰/۶۲	عرض از مبدا ۲
-۰/۱۶۸	-۰/۴۴	-۰/۶۱	۰/۱۴۱	-۰/۴۴	۰/۶۵	متغیر JS (ارگان مفاصل)
$\ast < 0.001$	-۰/۴۸	-۱/۱۱	$\ast < 0.001$	-۰/۴۸	-۱/۱۶	زمان
-۰/۱۱۰	-۰/۰۸	-۰/۱۳	۰/۱۱۱	-۰/۰۸	۰/۱۳	جنسیت
-۰/۷۴۳	-۰/۴۹	-۰/۱۶	۰/۷۷۳	-۰/۴۹	۰/۱۴	مصرف سیگار
$\ast < 0.001$	-۰/۰۰	-۰/۰۱	$\ast < 0.001$	-۰/۰۰	۰/۰۱	سطح تحصیلات
-۰/۰۶۷	-۰/۰۱	-۰/۰۳	-۰/۰۶۹	-۰/۰۱	۰/۰۳	محل سکونت
						سطح ویتامین د خون
						سن

در مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده برای متغیر GS تنها متغیر زمان با شدت بیماری مبتلایان به آرتريت روماتوئيد با توجه به متغیر GS (ميزان سدیمانتاسيون خـون بیمـار)، ارتباط معنی دار ( $P < 0.001$ ,  $\beta_1^{(1)} = 0.45$ ) داشت و در واقع بیان می کند اگر شدت بیماری در ESR بیمار کمتر از یک سطح مشخص باشد شانس این که شدت بیماری با افزایش زمان، افزایش یابد ( $e^{0/45} = 1/57$ ) ۵۷ درصد است. هم چنین مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده برای متغیر JS تاثیر سیگار کشیدن روی متغیر JS معنادار است ( $P = 0.02$ ,  $\beta_3^{(2)} = -1.13$ ) و بیانگر این است که اگر شدت بیماری در مفاصل حساس کمتر از یک سطح مشخص باشد، شانس این که شدت بیماری در مفاصل حساس بیمار با مصرف سیگار افزایش یابد ( $e^{-1/13} = 0/32$ ) ۳۲ درصد است. هم چنین اثر سطح ویتامین D خون روی متغیر JS معنادار است ( $P = 0.04$ ,  $\beta_6^{(2)} = 0.01$ ) و نشان می دهد که اگر شدت بیماری در مفاصل حساس بیمار کمتر از یک سطح مشخص باشد، شانس این که شدت بیماری در مفاصل حساس بیمار با افزایش سطح سرمی ویتامین D خون افزایش یابد ( $e^{0/1} = 1/0.1$ ) ۱/۱ درصد است. در این مدل متغیر زمان روی متغیر JS (تعداد مفاصل حساس (TJC) بیمار)، ارتباط معنی دار ( $\beta_1^{(2)} = 0.61$ ) داشت و یا می توان گفت اگر شدت بیماری در مفاصل حساس کمتر از یک سطح مشخص باشد، شانس این که شدت بیماری با افزایش زمان، افزایش یابد ( $e^{0/61} = 1/84$ ) ۸۴ درصد است.

بر اساس معیار آکائیک مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم به نسبت مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده مدل توأم از برازش بهتری برخوردار بود ( $AIC_{JMRE} = 1238$ ).

### بحث و نتیجه گیری

شدت بیماری آرتريت روماتوئيد یک متغیر نهفته است که باید توسط یک ابزار مناسب اندازه گیری شود و می تواند نقش مهمی را در بررسی وضعیت بیماری افراد هم در یک مقطع زمانی و هم در طول زمان داشته باشد. ابزار DAS28 یکی از ابزارهای اندازه گیری رایج و مناسب در اندازه گیری شدت بیماری آرتريت

روماتوئيد (RA) است که معیارهای موجود در آن به صورت متغیرهای رسته ای با چهار رسته از صفر (نرمال) تا سه مرحله آخر بیماری رسته بندی می شوند. در پژوهش حاضر دو متغیر یعنی ارگان عمومی (GS) که میزان سدیمانتاسيون خون و ارگان مفاصل (JS) تعداد مفاصل حساس بیمار (RA) که از این ابزار استخراج شده و با استفاده از مدل های اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم به بررسی ارتباط آن با عواملی مانند اثر سن، زمان، جنسیت، مصرف سیگار، سطح ویتامین D خون، محل سکونت و میزان تحصیلات پرداخته شده است.

نتیجه این مطالعه نشان داد که عوامل موثر بر شدت بیماری با استفاده از مدل اثرات تصادفی حاشیه ای شده توأم، عبارت از ارتباط زمان که هم بر روی میزان سدیمانتاسيون خون (ESR) و هم بر روی مفاصل حساس بیمار (RA) موثر بوده است و در واقع نشان می دهد که لگاریتم بخت این که شدت بیماری در ESR و تعداد مفاصل حساس بیمار کمتر از یک سطح مشخص باشد، با افزایش زمان افزایش می یابد و یا شانس این که شدت بیماری در ESR و تعداد مفاصل حساس با افزایش زمان افزایش یابد به ترتیب ۵۶ درصد و ۸۵ درصد بود. در یک مطالعه طولی که توسط یسری ابن یعقوب و همکاران انجام شد این نتیجه به دست آمد که شدت بیماری آرتريت روماتوئيد با تغییر ارگان های متعدد بیمار در طول زمان تغییر می کند (۱۷). هم چنین در مطالعه طولی دیگر توسط پاکو ولزینگ در خصوص ارتباط فعالیت بیماری با پیشرفت رادیولوژیک بیماری آرتريت روماتوئيد دریافتند که تعداد مفاصلی که با استفاده از عکس های رادیولوژیک مشاهده شد، در طول زمان کاهش یافته و ارتباط بین شدت بیماری و زمان در مدل های مختلف معنی دار بود (۱۸). هر چند در پژوهشی دیگر توسط پراوو روی ۲۲۷ بیمار در کلینیک روماتولوژی گرونیگن هلند که به منظور اصلاح نمره فعالیت بیماری بر اساس تعداد مفاصل انجام شد طول مدت زمان روی نمره شدت بیماری موثر نبود (۱۹).

تاثیر سیگار کشیدن بر روی تعداد مفاصل حساس بیمار معنادار بود و که شانس این که شدت بیماری در ارگان مفاصل بیمار کمتر از یک سطح مشخص باشد، در افراد غیر سیگاری ۳ برابر کمتر از افراد سیگاری است.

سیگار به طور بالقوه خطر ابتلا به بیماری های التهابی و خود ایمنی را افزایش می دهد. در مطالعه حسین مس و همکاران بیان شد که دود سیگار به عنوان عامل محرک محیطی منجر به افزایش استرس، کاهش اکسیژن و تولید رادیکال های آزاد می شود بر این اساس، سیگار کشیدن ممکن است به عنوان عامل خطر محیطی برای بیماری های التهابی و خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید موثر باشد (۲۰). آگ تی و همکاران در مطالعه ای مورد-شاهدی روی ۳۶۱ بیمار در سنین ۲۰ تا ۷۹ سال که دارای بیماری آرتریت روماتوئید بودند به منظور شناسایی عوامل خطر بیماری آرتریت روماتوئید دریافتند که سیگار کشیدن در مردان به عنوان یک عامل خطر مستقل در تشدید بیماری موثر است (۱۸). در نهایت متغیر سطح ویتامین د خون روی مفاصل حساس معنادار بود و نشان می دهد شانس این که شدت بیماری در مفاصل حساس بیمار با افزایش سطح ویتامین د خون کاهش یابد ۹۹ درصد است. مطالعات متعددی به رابطه ویتامین د و بیماری آرتریت روماتوئید پرداخته شده و بیان گردیده است که در بیماران با فعالیت شدیدتر بیماری، سطح ویتامین د کمتری دارند (۲۳، ۲۲). در این مطالعات همواره مطرح شده است که ویتامین د می تواند شاخص خوبی برای فعالیت بیماری، البته در کنار دیگر شاخص های موجود و به عنوان کمکی برای آن ها در پیش بینی فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید باشد (۲۳). در یک مطالعه مقطعی اصالت منش و همکاران روی ۱۰۸ نفر از بیماران مراجعه کننده به کلینیک های روماتولوژی شهرستان کاشان مشاهده کردند در بیمارانی که آرتریت روماتوئیدشان فعال تر است، سطح ویتامین د پایین تر است و در واقع کاهش سطح این ویتامین می تواند نشان گر کاهش تنظیم و تعدیل سیستم ایمنی در بدن باشد و افزایش فعالیت سیستم ایمنی را نشان می دهد (۲۴). در مطالعه ای که تروهانگلو و همکاران انجام دادند نیز بر این رابطه تاکید شده و ذکر گردیده است که هر چه فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شدیدتر باشد، میزان سرمی ویتامین د در آن ها پایین تر است. این محققان دلیل این واقعه را ارتباط سطح سرمی ویتامین د با سلامت استخوان ها در افراد دانسته اند (۲۵). هم چنین در مطالعه کریگ و

همکاران (۲۶) و اوزنر و همکاران (۲۷) بر رابطه بین فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید و سطح سرمی ویتامین د تاکید شده و دلیل آن کاهش تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در طی مراحل شدید شدن بیماری بیان شده است.

در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین شدت بیماری، جنسیت، سطح تحصیلات، منطقه سکونت و سن مشاهده نشد. با این وجود می توان بیان کرد که شانس این که شدت بیماری در ارگان مفاصل بیمار کمتر از یک سطح مشخص باشد، در زنان تقریباً دو (۱/۹۱) برابر بیشتر از مردان است. هم چنین شانس این که شدت بیماری در ارگان مفاصل بیمار کمتر از یک سطح مشخص باشد، در مناطق شهری ۸۵ درصد کمتر از مناطق روستایی است. در یک مطالعه طولی آینده نگر دیگر نیز از جمله ولف و همکاران روی ۱۶۰۰ بیمار به منظور شناسایی و پیش بینی عوامل موثر بر بیماری آرتریت روماتوئید در یک دوره زمانی ۲۳ ساله انجام شد ارتباط معناداری بین سن، جنس و سطح تحصیلات وجود نداشت (۲۸). در مطالعه ای توسط مقیمی و همکاران روی ارتباط شاخص های پلاکتی و شدت بیماری روماتوئید آرتریت انجام دادند ارتباط معناداری بین جنس بیماران و شدت بیماری وجود نداشت. البته در این مطالعه بین متغیر سن و شدت بیماری ارتباط وجود داشت (۲۹). هم چنین در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور توسط موبدی و همکاران روی تاثیر ژل روبال خوراکی بر فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید، هم در گروه مداخله هم در گروه شاهد متغیرهای سن، محل سکونت و جنس اثر معنی داری روی شدت بیماری نداشتند (۳۰).

#### محدودیت

عمده محدودیت های این تحقیق، طولانی شدن فرآیند اخذ مجوزهای لازم جهت جمع آوری اطلاعات بیماران بود که روند انجام کار را دچار وقفه طولانی نمود. هم چنین مشکلاتی در هنگام جمع آوری داده ها از جمله ناخوانا بودن پرونده های بیماران یکی دیگر از محدودیت های تحقیق حاضر بود.

کد/اخلاق: تمامی مراحل تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران مورد تایید قرار گرفت.

(با شماره IR.USWR.REC.1397.045)

### سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد گروه آمار زیستی است که با حمایت دانشگاه علوم

بهبودی و توانبخشی انجام شده است. بدین وسیله از زحمات کارکنان محترم مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان شریعتی تهران که در انجام پژوهش ما را یاری نمودند قدردانی می گردد.

### References

1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2<sup>th</sup> ed. Sanders Publication. 2001;P. 921-66.
2. Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology. 1<sup>th</sup> ed. Lip Williams Wilkins Publication. 2005;P.213-26.
3. Davatchi F. Pattern of rheumatic diseases in Asia pacific and the tropics. Ann Sci Meet Am Coll Rheumatol 2005;2;201-9. doi.10.4103/0019-5359.103160
4. Klippel J, Dieppe P, Arnett F. Rheumatology. 2<sup>th</sup> ed. London Mosby Publication. 1998;P.311-29.
5. Isenberg DA. Oxford textbook of rheumatology. 1<sup>th</sup> ed. Oxford Uni London Publication. 2004; P.172-8. doi. 10.1093/rheumatology/kem108
6. Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. Current rheumatology diagnosis and treatment. Curr Rheumatol Diagn Treat 2007;3: 123-9.
7. West SG. Rheumatology secrets. 1<sup>th</sup> ed. Else Health Sci Publication. 2002:
8. Anderson D. Harrison's principles of internal medicine. Neurology 2005;64: 1488-9.
9. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. J Bone Joint Surg Am 1975;57: 930-4.
10. Akbariean M, Salehiabri E. Rheumatoid disease. 1<sup>th</sup> ed. Tehran Uni Publication. 2005;1:81-9.
11. Prevo M. Modified disease activity scores that include twenty eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arth Rheum Off J Am Coll Rheumatol 1995;38: 44-8. doi.10.1002/art.1780380107
12. Felson DT. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arth Rheum Off J Am 1993;36:729-40. doi.10.1002/art.1780360601
13. Agresti A. A model for repeated measurements of a multivariate binary response. J Am Sta As 1997;92: 315-21. doi. 10.1080/01621459.1997.10473629
14. Conaghan PG. Persistently moderate DAS-28 is not benign: loss of function occurs in early RA despite step-up DMARD therapy. Rheumatology 2010;49: 1894-9. doi.10.1093/rheumatology/keq178
15. Heagerty PJ. Marginally specified logistic normal models for longitudinal binary data. Biometrics 1999; 55: 688-98. doi.10.1111/j.0006-341x.1999.00688.x
16. Heagerty PJ, Zeger SL. Marginalized multilevel models and likelihood inference with comments and a rejoinder by the authors. Sta Sc 2000; 15: 1-26.
17. Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjajhassouni N. Health related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2012; 31: 1471-7. doi.10.1007/s10067-012-2037-x
18. Paco MJ, Welsing Robert B, Landewe M, Piet LCM, Riel V. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis a longitudinal analysis. Arth Rheum Off J Am Coll Rheumatol 2004; 50: 2082-93. doi.10.1002/art.20350
19. Praeoo M. Modified disease activity scores that include twenty eight joint counts. Arth Rheum 1995;38: 44-8. doi.10.1002/art.1780380107.
20. Saddamhussain MS, Tripathi V. Smoking under hypoxic conditions a potent environmental risk factor for inflammatory and autoimmune diseases. Militar Med Res 2018. 5: 1-14. doi.10.1186/s40779-018-0158-5
21. Uhlig T, Hagen K, Kvien T. Current tobacco smoking formal education and the risk of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 47-54. doi.10.1136/ard.59.8.631
22. Cranney ANN, Horsley T, Odonnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness



- and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol As* 2007; 1:22-7.
23. Mawer EB, Davies M. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Rev Endocr Metab Dis* 2001;2: 153-64. doi.10.1023/A:1010002710485
24. Esalatmanesh. [The relationship between serum vitamin d level and patient activity in patients with rheumatoid arthritis]. *Feyz J Kashan Uni Med Sci* 2011;14: 414-9. (Persian) doi.10.7860/JCDR/ 2017/24014. 9486
25. Turhanoglu AD. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31: 911-4. doi.10.1007/s00296-010-1393-6
26. Craig SM. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010. 37: 275-81. doi.10.3899/jrheum.090705
27. Oelzner P. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tis Int* 1998. 62: 193-8. doi.10.1007/s002239900416
28. Wolfe F, Hawley D. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis. *Work. J Rheumatol* 1998; 25: 2107-8. doi.10.1136/ard.2003.011395
29. Moghimi N. [Relationship between platelet indices and severity of rheumatoid arthritis according to DAS28 criteria]. *Sci J Kurdistan Uni Med Sci* 2014;19: 1-8. (Persian)
30. Mobedi Z. [The effect of oral royal jelly on clinical disease activity index and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis a randomized double blind placebo controlled trial]. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31: 1428-34. (Persian)

## Evaluation of the Severity of Rheumatoid Arthritis based on Blood Sedimentation Rate and Sensitive Joints using a Longitudinal Model

Poursafar A<sup>1</sup>, Rahgozar M<sup>1\*</sup>, Biglerian A<sup>1</sup>, Akhlaghi Kalhoroodi M<sup>2</sup>

(Received: October 5, 2019

Accepted: April 6, 2020)

### Abstract

**Introduction:** Disease severity of Rheumatoid Arthritis is a latent concept which should be observed using a measurement tool. This variable plays a significant role in assessing disease status both cross-sectionally and longitudinally. The DAS28 scale is a valid instrument for assessing rheumatoid arthritis severity. This scale consists of two components, namely, the general system (blood sedimentation rate) and joint system (sensitive joints) as two correlated ordinal responses. The purpose of this study was to determine the process and affecting factors of the disease. This study aimed to present a marginalized random-effect model accompanied by the factors influencing these components. This method is used to assess the variables with associations simultaneously.

**Materials & Methods:** This study utilized the information of 107 patients with rheumatoid arthritis who referred to Shariati Hospital, Tehran, Iran, during 2016-18. The response variables were the general system and joint system of patients that were classified by rank. A marginalized random-effects model and a joint marginalized random-effects model were used and the best model was selected based on the minimum amount of AIC. Data were analyzed using SAS software (version 9.4).

A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. *Ethics code:* IR.USWR.REC.1397.045

**Findings:** In the joint marginalized random-effects model, the effect of time was significant on the rate of blood sedimentation (OR=1.56, 95% CI: 1.27-1.93). Moreover, time (OR=1.85, 95% CI: 1.55-2.21), smoking (OR=0.31, 95% CI: 0.12-0.82), and level of vitamin D (OR=1.0, 95% CI: 1.00-1.02) had a significant effect on sensitive joints. Confidence intervals, standard error, and amount of the AIC in the joint marginalized random-effects model were less than the univariable model.

**Discussions & Conclusions:** The results showed that the joint marginalized random-effect model could implement the mean of the marginal in the population as well as the correlation between the observations. Moreover, it was shown that the factors influencing the severity of the disease among the patients under study using the joint marginalized random-effects model included time, smoking, and vitamin D levels.

**Keywords:** Joint modeling, Longitudinal study, Marginalized framework, Random-effects, Severity of rheumatoid arthritis

1. Dept of Biostatistics, Tehran University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2. Dept of Internal Medicine, Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding author Email: ma.rahgozar@uswr.ac.ir