

# Prevalence and Associated Factors of Cervical Spine Instability in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Running title: Cervical Spine Instability in Patients with Rheumatoid Arthritis

## ARTICLE INFO

### Article Type

Systematic Review and Meta-Analysis

### Authors

Farzaneh Yazdi <sup>1\*</sup>, Pouria Salajegheh <sup>2</sup>,  
Amirali Salajegheh <sup>3</sup>, Fatemeh Yazdi  
Yahyaabadi <sup>4</sup>

1- Neuroscience Research Center, Institute of  
Neuropharmacology, Kerman University of  
Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Department of Pediatrics Hematology and  
Oncology, Endocrinology and Metabolism  
Research Center, Kerman University of Medical  
Science, Kerman, Iran

3- Department of Pharmaceutical Sciences,  
Tehran University of Medical Sciences, Tehran,  
Iran

4- Department of Pediatrics, Kerman University  
of Medical Sciences, Kerman, Iran  
University

### \*Corresponding Authors:

Farzaneh Yazdi, Neuroscience Research  
Center, Institute of Neuropharmacology,  
Kerman University of Medical Sciences,  
Kerman, Iran  
Email: Drfarzaneh.yazdi@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to analyze factors associated with cervical spine instability (CSI) in patients with rheumatoid arthritis (RA) through a systematic review and meta-analysis.

**Methods:** Relevant articles on cervical spine instability in patients with rheumatoid arthritis were collected by searching Embase, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Magiran databases up to December 2024. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software.

**Findings:** The cumulative prevalence of CSI in RA patients was 39.08%. The onset of RA symptoms occurred at younger ages in patients with CSI compared to those without CSI. Associated risk factors included a history of joint surgery [OR=1.97, 95% CI: (1.50, 2.59), P<0.00001]; disease duration [MD=4.48, 95% CI: (2.17, 6.80), P=0.0001]; peripheral joint destruction [OR=2.37, 95% CI: (1.96, 2.86), P<0.00001]; erythrocyte sedimentation rate (ESR) [MD=6.34, 95% CI: (3.75, 8.93), P<0.00001]; C-reactive protein (CRP) levels [MD=0.67, 95% CI: (0.25, 1.09), P=0.002]; positive serologic CRP tests [OR=1.79, 95% CI: (1.31, 2.43), P=0.0002]; and treatment with methotrexate [OR=1.30, 95% CI: (1.01, 1.68), P=0.04], corticosteroids [OR=2.26, 95% CI: (1.78, 2.88), P<0.00001], and biologic agents [OR=2.34, 95% CI: (1.58, 3.47), P<0.0001].

**Conclusion:** The overall prevalence of cervical spine instability in RA patients was 39.08%. Younger age at RA onset, disease duration, history of joint surgery, peripheral joint destruction, ESR, CRP, and treatments with methotrexate, corticosteroids, and biologics were significantly associated with cervical spine instability. These findings provide practical data for the early diagnosis of cervical spine instability in RA patients.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Cervical Spine Instability; Atlantoaxial Subluxation; Rheumatoid Factor; Anti-Citrullinated Cyclic Peptide Antibodies; Range of Motion; Corticosteroids.

Received: 18 November 2024  
Accepted: 30 November 2024  
e Published: 02 January 2025

### Article History

مثبت CRP [OR=1.79, 95%CI: (1.31, 2.43), P=0.0002] و درمان با متوترکسات [OR=1.30, 95%CI: (1.01, 1.68), P=0.04]؛ کورتیکواستروئیدها [OR=2.26, 95%CI: (1.78, 2.88), P<0.00001] و زیست‌داروها [OR=2.34, 95%CI: (1.58, 3.47), P<0.0001].

**نتیجه‌گیری:** میزان کلی شیوع ناپایداری ستون فقرات گردنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ۳۹,۰۸ درصد بود. سن پایین بروز آرتریت روماتوئید و مدت‌زمان بیماری، سابقه جراحی مفصل و تخریب مفصل محیطی، ESR و CRP، و همچنین درمان با متوترکسات، کورتیکواستروئیدها و زیست‌داروها با ناپایداری ستون فقرات گردنی ارتباط معنی‌دار داشت. این مطالعه داده‌های کاربردی برای تشخیص زودهنگام از ناپایداری ستون فقرات گردنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ارائه می‌دهد.

**کلیدواژه‌ها:** آرتریت روماتوئید، ناپایداری ستون فقرات گردنی، نیمه‌دررفتگی آتلانتواکسیال، فاکتور روماتوئید، آنتی‌بادی‌های ضد سیتروولینه حلقوی، دامنه حرکتی، کورتیکواستروئید.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۱۰

\*نویسنده مسئول: فرزانه یزدی؛ مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. ایمیل: Drfarzaneh.yazdi@gmail.com

#### مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis) - که به اختصار RA خوانده می‌شود، یک بیماری خودایمنی مزمن است که با التهاب مزمن سینوویوم و آرتریت تهاجمی مشخص می‌شود [۱]. این بیماری عمدتاً مفاصل محیطی مانند دست‌ها و پاها را درگیر می‌کند و در موارد شدید می‌تواند منجر به دفورمیتی مفاصل یا از دست دادن عملکرد آنها شود [۲]. ستون فقرات گردنی یکی از نقاط شایع درگیری سینوویوم و آرتریت در این بیماری است [۳]؛ و از نظر فراوانی، سومین محل شایع ضایعات در طول بیماری به شمار می‌آید [۴]. تا ۸۶ درصد از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ممکن است در ستون فقرات گردنی دچار درگیری شوند، اما اکثر این موارد بدون علامت هستند و به همین دلیل در مراحل اولیه مورد غفلت قرار می‌گیرند. بیمارانی که علائم دارند معمولاً نشانه‌های غیر اختصاصی ناشی از التهاب را نشان می‌دهند، همراه با علائم ثانویه‌ای که به علت فشار بر ساقه مغز، اعصاب جمجمه‌ای، شریان مهره‌ای و نخاع ایجاد می‌شوند [۵].

بی‌ثباتی ستون فقرات گردنی که به آن بی‌ثباتی گردن نیز گفته می‌شود، به وضعیتی اطلاق می‌شود که در آن به دلیل اختلال عملکرد فیزیولوژیک بافت‌هایی مانند مهره‌های گردنی، لیگامان‌ها و/یا عضلات مجاور، جابه‌جایی

## بروز و عوامل مرتبط با ناپایداری ستون فقرات گردنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید: یک مطالعه نظام‌مند و متاآنالیز

### عنوان مکرر: ناپایداری ستون فقرات گردنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

فرزانه یزدی<sup>۱\*</sup>، پوریا سلاجقه<sup>۲</sup>، امیرعلی سلاجقه<sup>۳</sup>، فاطمه یزدی یحیی - آبادی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

<sup>۲</sup> گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

<sup>۳</sup> گروه علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

#### چکیده

**هدف:** هدف این مطالعه، تجزیه و تحلیل عوامل مرتبط با ناپایداری ستون فقرات گردنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به روش مرور نظام‌مند و متاآنالیز است.

**روش‌ها:** مقالات مرتبط با ناپایداری ستون فقرات گردنی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با جستجو در پایگاه‌های Embase، PubMed/MEDLINE، Scopus، Web of Science و مگیران تا دسامبر ۲۰۲۴ گردآوری شدند. متاآنالیز با استفاده از نرم‌افزار RevMan 5.3 انجام شد.

**یافته‌ها:** شیوع تجمعی CSI در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ۳۹,۰۸ درصد بود. بروز علائم RA در بیماران دارای CSI نسبت به بیماران فاقد CSI در سنین پایین‌تری بود. عوامل خطر مرتبط عبارت بودند از سابقه جراحی مفصل [OR=1.97, 95%CI: (1.50, 2.59), P<0.00001]؛ مدت‌زمان بیماری [MD=4.48, 95%CI: (2.17, 6.80), P=0.0001]؛ تخریب مفاصل محیطی [OR=2.37, 95%CI: (1.96, 2.86), P<0.00001]؛ سرعت رسوب گویچه‌های قرمز یا ESR [MD=6.34, 95%CI: (3.75, 8.93), P<0.00001] یا CRP [MD=0.67, 95%CI: (0.25, 1.09), P=0.002]؛ تست سرولولوژیک

### معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود مطالعات واجد صلاحیت به این مرور نظام‌مند عبارت بود از:

۱. نوع مطالعه: مطالعات مشاهده‌ای.
۲. شرکت‌کنندگان: بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که معیارهای تشخیصی طبقه‌بندی ACR 1987 یا ACR/EULAR 2010 را داشتند [۱۱،۱۰].
۳. عوامل مرتبط: شامل اطلاعات پایه‌ای بیمار مانند سن، جنسیت، و دیگر عوامل مرتبط مانند مدت بیماری، سن شروع بیماری، فاکتور روماتوئید، پروتئین واکنشی C، سرعت رسوب گلبول قرمز، آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیتروکلین، امتیاز فعالیت بیماری ۲۸ مفصل (DAS28)، تخریب مفاصل محیطی، و وضعیت دارویی (مانند درمان ترکیبی داروهای ضد روماتیسم اصلاح‌کننده بیماری، بیولوژیک‌ها، کورتیکواستروئیدها و متوترکسات)، به طوری که حداقل یک مورد را شامل شود.
۴. معیارهای گروه‌بندی: بر اساس وقوع یا عدم وقوع RA-CSI بیماران مورد مطالعه قابلیت تقسیم شدن به دو گروه زیر را داشته باشند:
  - گروه مورد (RA-CSI): بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید واجد ناپایداری ستون فقرات گردنی.
  - گروه شاهد (RA-nCSI): بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فاقد ناپایداری ستون فقرات گردنی.

### معیارهای خروج مطالعات از مرور نظام‌مند

مطالعاتی که حداقل یکی از ویژگی‌های زیر را دارا بودند از مرور نظام‌مند کنار گذاشته شدند:

۱. عدم تطابق با معیارهای گروه‌بندی:
  - گروه‌بندی براساس شدت یا پیشرفت بی‌ثباتی گردن به عنوان شاخص نتیجه بیمار انجام شده باشد؛
  - گروه مطالعه شامل تمامی انواع بی‌ثباتی گردن نباشد.
۲. عدم همخوانی استانداردهای تشخیص انواع بی‌ثباتی گردن.
۳. مطالعات مرور، مرورهای سیستماتیک، گزارش‌های کنفرانس، گزارش‌های موردی و پژوهش‌هایی با نوع مطالعه نامشخص.
۴. مقالات فاقد اطلاعات کامل، داده‌های مبهم یا غیرقابل استخراج.
۵. مقالاتی که به صورت تکراری در پایگاه‌های داخلی و خارجی منتشر شده‌اند (مواردی که داده‌های قابل استخراج بسیار اندک هستند، کنار گذاشته شدند).
۶. مقالاتی که به هیچ طریقی متن کامل آن‌ها قابل دسترسی نیست.

### روش متاآنالیز

تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار RevMan 5.3 انجام شدند. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شدند. برای داده‌های بیان شده به صورت فاصله چارکی، الگوی توزیع نرمال مورد بررسی قرار گرفت [۱۲]. برای داده‌هایی که از توزیع نرمال پیروی می‌کردند،

و ناپایداری در بخش‌های مهره‌ای ایجاد می‌شود. در این وضعیت، ستون فقرات گردنی در پاسخ به بار فیزیولوژیک، از محدوده آناتومیک و فیزیولوژیک خود فراتر می‌رود و با علائم مرتبط همراه است [۶].

بی‌ثباتی ستون فقرات گردنی (Cervical Spine Instability) یا CSI در بیماران RA به سه شکل اصلی رخ می‌دهد: نیمه‌دررفتگی اطلس-اکسیس (Atlantoaxial Subluxation) یا AAS، نیمه‌دررفتگی عمودی (Vertical Subluxation) یا VS؛ و در نهایت، نیمه‌دررفتگی تحت‌محوری (Subaxial Subluxation) یا SAS. این عارضه یکی از عوارض جدی RA محسوب می‌شود که می‌تواند منجر به آسیب غیرقابل برگشت نخاع، اختلال در راه رفتن، مشکلات تنفسی و حتی مرگ ناگهانی شود [۶]. بنابراین، نیاز به توجه ویژه دارد. با این حال، در بسیاری از راهنماهای بالینی و شاخص‌های ارزیابی وضعیت بیماران، توجه کافی به وقوع RA-CSI نشده است.

شناسایی عوامل مرتبط با وقوع RA-CSI از اهمیت بالایی در تشخیص و پیشگیری از این بیماری برخوردار است. تخریب مزمن مفاصل و نقص عملکرد لیگامان‌ها که به علت التهاب مزمن در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ایجاد می‌شوند، از دلایل اصلی بی‌ثباتی گردنی هستند [۷].

مطالعات بیومکانیکی متعدد نشان داده‌اند که لیگامان‌ها نقش مهمی در حفظ ثبات گردن و مفاصل دارند [۹،۸]. بنابراین، بیشتر پژوهش‌ها بر بررسی شاخص‌های التهابی و شدت بیماری متمرکز شده‌اند. همچنین، با توجه به استفاده گسترده از داروهای زیستی در درمان آرتریت روماتوئید در سال‌های اخیر، برخی محققان بر تأثیر عوامل دارویی مرتبط تمرکز کرده‌اند.

در حال حاضر، گزارش‌های متعددی درباره عوامل خطر RA-CSI وجود دارد، اما این مطالعات معمولاً دارای حجم نمونه کوچک و عوامل مخدوش‌کننده متعدد هستند. همچنین، نتایج پژوهش‌ها در مورد یک عامل خطر خاص ممکن است با هم تفاوت داشته باشند. تاکنون، مرور نظام‌مندی در این زمینه ارائه نشده است که بتواند شواهد مبتنی بر پزشکی را برای این موضوع فراهم کند.

این مقاله با انجام یک متاآنالیز بر روی مطالعات منتشرشده درباره عوامل خطر RA-CSI، به طور کیفی و کمی این عوامل را بررسی کرده و شواهد مبتنی بر پزشکی را برای شناسایی، تشخیص و مداخله زودهنگام RA-CSI ارائه می‌دهد.

### روش تحقیق

#### پایگاه‌های متون و راهبرد جست‌وجو

در این مرور نظام‌مند، مطالعات مرتبط با پرسش اصلی در چهار پایگاه اصلی Embase، PubMed/MEDLINE، Scopus و Web of Science به انضمام پایگاه متون فارسی مگیران به کمک کلیدواژه‌های مدون تا تاریخ دسامبر ۲۰۲۴ مورد جست‌وجو قرار گرفتند. محدودیت زبانی برای جست‌وجو در نظر گرفته نشد. کلیدواژه‌های مورد استفاده برای جست‌وجوی پایگاه پاب‌مد در جدول ۱ آورده شده است.

### استخراج داده‌ها

اطلاعات مربوط به مطالعات وارد شده در قالب متغیرهای کمی و کیفی به شرح زیر استخراج شدند:

- اطلاعات عمومی مقالات: نویسنده اول، سال انتشار، منطقه جغرافیایی، نوع مطالعه و حجم نمونه؛
- ویژگی‌های دموگرافیک شرکت کنندگان مانند سن و جنسیت؛
- شیوع RA-CSI و عوامل مرتبط با آن.

### شاخص‌های مرتبط با پیامد

برای ارزیابی عوامل مرتبط با ناپایداری ستون فقرات گردنی، شاخص‌های کمی و کیفی با نقش احتمالی در پیش‌بینی پیامد به شرح زیر از مطالعات استخراج شده و مورد بررسی قرار گرفتند:

- شاخص‌های ویژگی‌های پایه بیماران: سن، جنسیت، سن شروع بیماری، سن تشخیص، مدت‌زمان بیماری؛
- شاخص‌های آزمایشگاهی و فعالیت بیماری: فاکتور روماتوئید، پروتئین واکنشی C، سرعت رسوب گلوبول قرمز (ESR)، آنتی‌بادی ضد پپتید سیتروکلین حلقوی، امتیاز DAS28؛
- تخریب مفاصل محیطی؛
- وضعیت دارویی بیماران: بیولوژیک‌ها، متوترکسات، درمان‌های ترکیبی شامل DMARD و کورتیکواستروئیدها.

### یافته‌ها

جست‌وجوی نظام‌مند در ۵ پایگاه متون مشخص شده به شناسایی ۸۸۹ مقاله انجامید، که ۲۱ مورد از آن تکراری بوده و حذف شدند (شکل ۱). از ۸۶۸ مقاله باقی‌مانده، ۸۳۹ مقاله به دلیل عدم برخورداری از شرایط ورود کنار گذاشته شدند. از ۲۹ مقاله باقی‌مانده، ۲ مورد مقاله به زبان چینی بودند که متن آن‌ها قابل دسترسی نبود. در نهایت، پس از بررسی متن کامل ۲۷ مورد، ۱۳ مورد (به دلیل عدم برخورداری از شرایط ورود یا عدم گزارش داده‌های مورد نیاز) کنار گذاشته شده و ۱۴ مطالعه به مرور نظام‌مند وارد شدند.

جدول ۲ شامل مشخصات پایه‌ای مطالعات وارد شده به مرور نظام‌مند است. ۱۴ مطالعه وارد شده در مجموع شامل ۳۷۵۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بود، که از بین آن‌ها ۱۴۶۹ بیمار دچار ناپایداری ستون فقرات گردنی بودند. شیوع تجمعی ناپایداری ستون فقرات گردنی (شامل انواع ناپایداری‌ها) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید برابر با ۳۹٫۰۸ درصد محاسبه شد.

تحلیل ارتباط سن با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتریت روماتوئید نتایج متاآنالیز سن بیماران (سن در زمان شرکت در مطالعه، سن در زمان بروز بیماری، سن در زمان تشخیص بیماری) همراه با فراوانی بروز بیماری در سنین کم‌تر و مساوی ۴۵ سال (جوان بودن بیماران) در شکل ۲ گزارش شده است.

از روش‌های تبدیل داده استفاده شده در مطالعات پیشین بهره گرفته شد [۱۴،۱۳].

متغیرهای دسته‌بندی شده با نسبت مواجهه ارائه شدند و نسبت شانس یا OR با فاصله اطمینان ۹۵٪ یا CI ۹۵٪ بیان شدند. برای متغیرهای پیوسته، متاآنالیز با استفاده از تفاوت میانگین استاندارد شده (Mean Difference) یا MD انجام شد. برای متغیرهای با دو پیامد (binomial)، متاآنالیز با استفاده از مقدار OR انجام شد.

برای ارزیابی ناهمگونی، از آزمون Q کوکران و شاخص  $I^2$  استفاده شد. مطابق با فرضیه صفر، سطح آزمون Q برابر با  $\alpha = 0.1$  است. اگر  $P < \alpha$  باشد، نشان‌دهنده وجود ناهمگونی بین مطالعات است. طبقه‌بندی درجه ناهمگونی بر اساس مقدار  $I^2$  به صورت زیر انجام شد:

- ناهم‌گونی کم:  $I^2 \leq 25\%$
- ناهم‌گونی متوسط:  $25\% < I^2 \leq 50\%$
- ناهم‌گونی زیاد:  $I^2 > 50\%$

در مواردی که  $P > \alpha$  و  $I^2 < 50\%$  بود، ناهمگونی بین مطالعات کم در نظر گرفته شده و از مدل اثر ثابت برای متاآنالیز استفاده شد. در غیر این صورت، ناهمگونی بین مطالعات بالا بوده و از مدل اثر تصادفی استفاده شد.

### غربالگری مطالعات

تمام مقالات به‌دست‌آمده از پایگاه‌های اطلاعاتی در نرم‌افزار Mendeley Desktop 1.19.8 وارد شده و مقالات تکراری حذف شدند. دو پژوهشگر مستقل، مطابق با معیارهای ورود و حذف، به ترتیب عنوان و چکیده مقالات را بررسی کرده و مقالات اولیه نامناسب را حذف کردند. مقالاتی که احتمالاً با معیارهای موردنظر مطابقت داشتند، به‌طور کامل مطالعه شدند. در صورت وجود اختلاف نظر بین دو پژوهشگر، تصمیم نهایی با مشورت پژوهشگر سوم اتخاذ گردید.

### ارزیابی کیفیت مقالات

برای ارزیابی کیفیت مطالعات کوهورت و مورد-شاهدی از مقیاس ارزیابی کیفیت نیوکاسل-اتاوا (Newcastle-Ottawa Scale) یا NOS استفاده شد [۱۵]. این مقیاس دارای حداکثر ۹ امتیاز است و مقالات با امتیاز  $\geq 7$  به‌عنوان مقالات با کیفیت بالا در نظر گرفته شدند.

برای مطالعات مقطعی، از معیارهای ارزیابی مطالعات مقطعی پیشنهاد شده توسط سازمان پژوهش و کیفیت مراقبت‌های بهداشتی آمریکا (AHRQ) استفاده شد. این معیار شامل ۱۱ آیتم است که بر اساس محتوای هر آیتم، به‌صورت «بله»، «خیر» یا «نامشخص» امتیازدهی می‌شود. برای هر پاسخ «بله»، ۱ امتیاز و برای پاسخ‌های دیگر، امتیازی تعلق نمی‌گیرد. امتیاز  $\leq 8$  به‌عنوان کیفیت بالا در نظر گرفته شد. ارزیابی‌ها توسط دو پژوهشگر مستقل انجام شدند و در صورت وجود اختلاف نظر، با مشورت پژوهشگر سوم تصمیم‌گیری گردید.

[3.80 = که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.0001$ ) اما ناهمگونی بالایی نیز داشت ( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.002$ ). به طور کل، سابقه جراحی مفصل و بیماری طولانی‌تر با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتروز روماتوئید ارتباط داشت.

تحلیل ارتباط امتیاز DAS28 و تخریب مفصلی با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتروز روماتوئید نتایج متآنالیز امتیاز DAS28 و شواهد تخریب یا دفورمیتی مفصل در رادیوگرافی و ارتباط آن با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در شکل ۴ گزارش شده است.

متآنالیز ۶ مطالعه، شامل ۶۱۶ بیمار RA-CSI و ۱۴۰۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که میانگین امتیاز DAS28 در گروه دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی ۰.۰۷ واحد بیش‌تر از گروه فاقد این عارضه بود [ $MD = 0.07$ , 95% CI: (-0.03, 0.16),  $Z = 1.35$ ]. که از نظر آماری فاقد ارزش بود ( $P = 0.18$ ). متآنالیز ۳ مطالعه، شامل ۲۵۴ بیمار RA-CSI و ۱۶۱ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس امتیاز بالای DAS28 در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات نسبت به بیماران فاقد این عارضه برابر با ۰.۸۷ است [ $OR = 0.87$ , 95% CI: (0.54, 1.39),  $Z = 0.58$ ]. که از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0.56$ ). ۶ مطالعه، شامل ۷۵۶ بیمار RA-CSI و ۱۶۴۱ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس وجود تخریب یا دفورمیتی مفصل محیطی در بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات نسبت به گروه فاقد این عارضه برابر با ۲.۳۷ است [ $MD = 2.37$ , 95% CI: (1.96, 2.86),  $Z = 8.85$ ] که از نظر آماری داشته ( $P < 0.0001$ ) و فاقد هرگونه ناهم‌گونی بود ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.41$ ). به طور کل، شواهد تخریب مفصل محیطی با ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتروز روماتوئید ارتباط داشت. تحلیل ارتباط ESR و تیتراهای CRP و RF با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتروز روماتوئید

نتایج متآنالیز مقدار ESR و تیترا CRP و RF و ارتباط آن با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در شکل ۵ گزارش شده است.

متآنالیز ۸ مطالعه، شامل ۹۴۴ بیمار RA-CSI و ۱۷۲۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که میانگین ESR در گروه دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی ۶.۳۴ میلی‌متر بر ساعت بیش‌تر از گروه فاقد این عارضه بود [ $MD = 6.34$ , 95% CI: (3.75, 8.93),  $Z = 4.80$ ]. که از نظر آماری معنی‌دار ارزیابی شد ( $P < 0.00001$ ) و ناهم‌گونی پایینی داشت. متآنالیز ۹ مطالعه، شامل ۹۰۴ بیمار RA-CSI و ۱۷۴۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که میانگین تیترا CRP در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات در مقایسه با بیماران فاقد این عارضه برابر با ۰.۶۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بیش‌تر است [ $MD = 0.67$ , 95% CI: (0.25, 1.09),  $Z = 3.14$ ]. که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.002$ ), اما ناهم‌گونی بالایی داشت ( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.0008$ ). ۳ مطالعه، شامل ۵۰۸ بیمار RA-CSI و ۱۲۰۸ بیمار RA-nCSI، نشان داد که میانگین تیترا RF در بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی ۱.۶۶ IU/ml کم‌تر است [ $MD = -1.66$ , 95% CI: (-15.21, 11.888),  $Z = 0.24$ ]

متآنالیز ۸ مطالعه، شامل ۵۶۶ بیمار RA-CSI و ۸۸۹ بیمار RA-nCSI، نشان داد که بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی به طور متوسط ۰.۶۱ سال جوان‌تر از بیماران فاقد ناپایداری ستون فقرات بودند [ $MD = -0.61$ , 95% CI: (-1.91, 0.69),  $Z = 0.92$ ]. که فاقد ارزش آماری بود ( $P = 0.36$ ). متآنالیز ۲ مطالعه، شامل ۲۸۵ بیمار RA-CSI و ۱۴۰ بیمار RA-nCSI، نشان داد که بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات در زمان بروز علائم آرتروز روماتوئید به طور متوسط ۶.۹۸ سال جوان‌تر از بیماران فاقد ناپایداری ستون فقرات بودند [ $MD = -6.98$ , 95% CI: (-13.67, -0.29),  $Z = 2.05$ ]. اما ناهم‌گونی بالایی وجود داشت ( $I^2 = 79\%$ ,  $P = 0.03$ ). متآنالیز ۲ مطالعه، شامل ۴۹۹ بیمار RA-CSI و ۱۱۸۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات در زمان تشخیص بیماری (آرتروز روماتوئید) نسبت به گروه فاقد این عارضه، به طور متوسط ۲.۲۷ سال جوان‌تر بودند [ $MD = -2.27$ , 95% CI: (-6.16, 1.62),  $Z = 1.14$ ]. که از نظر آماری معنی‌دار نبوده ( $P = 0.25$ ) و ناهم‌گونی بالایی نیز داشت ( $I^2 = 85\%$ ,  $P = 0.01$ ). در نهایت، متآنالیز نسبت شانس (OR) فراوانی ابتلا به آرتروز روماتوئید در سنین جوانی نشان داد که بیماران مبتلا به RA-CSI با نسبت  $OR = 1.41$  شانس بیش‌تری برای ابتلا به RA در سن کم‌تر از ۴۵ سال داشتند، که از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0.51$ ) و ناهم‌گونی بالایی نیز داشت ( $I^2 = 92\%$ ,  $P < 0.00001$ ). به طور کل، سن کم‌تر در زمان آشکار شدن علائم آرتروز روماتوئید با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی ارتباط داشت.

تحلیل ارتباط جنسیت مونث، سابقه جراحی مفصل و مدت زمان بیماری با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتروز روماتوئید نتایج متآنالیز جنسیت مونث، سابقه جراحی مفصل در گذشته و مدت زمان بیماری و ارتباط آن با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در شکل ۳ گزارش شده است.

متآنالیز ۱۲ مطالعه، شامل ۱۳۰۴ بیمار RA-CSI و ۲۲۲۰ بیمار RA-nCSI، نشان داد که جنسیت مونث یک عامل پیش‌بینی‌کننده بروز ناپایداری ستون فقرات در آرتروز روماتوئید به حساب نمی‌آید. نسبت شانس جنسیت مونث در بیماران RA-CSI کم‌تر از یک بود [ $OR = 0.95$ , 95% CI: (0.78, 1.16),  $Z = 0.49$ ]. اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0.69$ ). متآنالیز ۵ مطالعه، شامل ۳۸۴ بیمار RA-CSI و ۷۷۱ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس سابقه جراحی مفصل در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات نسبت به بیماران فاقد این عارضه برابر با ۱.۹۷ است [ $OR = 1.97$ , 95% CI: (1.50, 2.59),  $Z = 4.84$ ]. که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.00001$ ) و ناهم‌گونی پایینی نیز داشت ( $I^2 = 42\%$ ,  $P = 0.14$ ). متآنالیز ۸ مطالعه، شامل ۵۳۵ بیمار RA-CSI و ۸۶۹ بیمار RA-nCSI، نشان داد که بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات در زمان تشخیص بیماری (آرتروز روماتوئید) نسبت به گروه فاقد این عارضه، به طور متوسط ۴.۴۸ سال بیماری طولانی‌تری داشتند [ $MD = 4.48$ , 95% CI: (2.17, 6.80),  $Z = 8.85$ ]

فقرات گردنی برابر با ۱,۰۴ بود، [OR = 1.04, 95% CI: (0.82, 1.31), Z = 0.32] که از نظر آماری معنی‌دار بود (P = 0.75). به طور کل، فراوانی درمان با متوترکسات، کورتیکواستروئید و زیست‌داروها در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتريت روماتوئید به طوری معنی‌داری بیش‌تر بود.

#### ارزیابی کیفیت مطالعات

ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به مرور نظام‌مند با استفاده از ابزار NOS برای مطالعات هم‌گروهی و مورد - شاهدی و ابزار AHRQ برای مطالعات مقطعی صورت گرفت و نتایج آن در جدول ۳ خلاصه شده است. مطابق با نتایج، اکثریت مطالعات از حداقل کیفیت شواهد برخوردار بودند.

#### بحث

در این مطالعه، شیوع کلی ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-CSI) بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید برابر با ۳۹,۰۸ درصد گزارش شده است. با این حال، شیوع این عارضه بین مقالات مختلف وارد شده به این مطالعه تفاوت قابل‌توجهی داشت (جدول ۲). این تفاوت ممکن است ناشی از عوامل خطر محیطی یا ژنتیکی باشد، زیرا مطالعات در کشورهای مختلف انجام شده‌اند. همچنین، سطح پایین تشخیص در برخی کشورها، آگاهی ناکافی بیماران از مراجعه به پزشک، روش‌های مختلف جمع‌آوری اطلاعات آماری، و موارد تشخیص یا گزارش‌نشده نیز می‌تواند در این اختلاف تأثیرگذار باشد.

عواملی مانند سن شروع آرتريت روماتوئید، طول مدت آرتريت روماتوئید، تیترا CRP، سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR)، تخریب مفاصل محیطی، سابقه جراحی مفصل و استفاده از درمان دارویی مبتنی بر متوترکسات، کورتیکواستروئید و زیست‌داروها به‌عنوان عوامل مرتبط با بروز RA-CSI شناسایی شده‌اند. با این حال، ارتباط معنی‌داری بین جنسیت مونث، تیترا مثبت بودن فاکتور روماتوئید و تیترا ACCPA با ناپایداری ستون فقرات گردنی در این بیماران ملاحظه نگردید.

#### تحلیل ویژگی‌های پایه بیماران

در مورد این که آیا جنسیت یکی از عوامل خطر RA-CSI محسوب می‌شود یا نه، اختلاف‌نظرهایی وجود دارد. در این مقاله، نتایج متآنالیز نشان داد که جنسیت تأثیر قابل توجه و معنی‌داری بر وقوع RA-CSI ندارد. با این حال، از میان پنج مطالعه‌ای که نسبت شانس (OR) اصلاح‌شده بر اساس جنسیت را گزارش کرده‌اند، یک مطالعه جنسیت مرد را با نسبت شانس ۱,۴۷ به‌عنوان عامل خطر بروز RA-CSI شناسایی کرده است [۲۶].

از آنجا که آرتريت روماتوئید یک بیماری مزمن و تهاجمی است، بیماران با سن پایین‌تر در زمان شروع بیماری یا با مدت زمان طولانی‌تر بیماری، احتمالاً تخریب مفصلی بیشتری را تجربه می‌کنند. در این مطالعه، نتایج مرتبط با سن برای تشخیص قابل اعتماد نبود، اما سن شروع بیماری و مدت زمان بیماری هر دو بر بروز RA-CSI تأثیر دارند. پژوهش‌ها نشان

ارزش آماری بود (P = 0.81). به طور کل، سرعت رسوب گویچه‌های قرمز و تیترا CRP با ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتريت روماتوئید ارتباط داشت.

(تحلیل ارتباط تست سرولوژیک مثبت برای ACCPA، CRP و RF با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتريت روماتوئید نتایج متآنالیز تست سرولوژیک مثبت برای ACCPA، CRP و RF و ارتباط آن با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در شکل ۶ گزارش شده است.

متآنالیز ۴ مطالعه، شامل ۶۳۳ بیمار RA-CSI و ۱۲۰۰ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس فراوانی تست سرولوژیک مثبت برای ACCPA در گروه دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی برابر با ۱,۴۵ بود [OR = 1.45, 95% CI: (0.85, 2.48), Z = 1.35]. اما از نظر آماری معنی‌دار ارزیابی نشد (P = 0.18) و ناهم‌گونی پایینی داشت. متآنالیز ۳ مطالعه، شامل ۲۶۹ بیمار RA-CSI و ۶۶۹ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس تست سرولوژیک مثبت CRP در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی برابر با ۱,۷۹ بود [OR = 1.79, 95% CI: (1.31, 2.43), Z = 3.69] که از نظر آماری معنی‌دار بود (P = 0.0002). ۱۲ مطالعه، شامل ۱۳۱۱ بیمار RA-CSI و ۲۱۹۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس تست سرولوژیک مثبت برای RF در بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی برابر با ۱,۱۶ است [OR = 1.16, 95% CI: (0.96, 1.39), Z = 1.56] که فاقد ارزش آماری بود (P = 0.12). به طور کل، مثبت بودن تست سرولوژیک CRP با ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتريت روماتوئید ارتباط داشت. تحلیل ارتباط فراوانی درمان دارویی با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتريت روماتوئید

نتایج متآنالیز فراوانی درمان دارویی با متوترکسات، کورتیکواستروئیدها، داروهای زیستی و انواع دیگر DMARDها و ارتباط آن با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در شکل ۷ گزارش شده است.

متآنالیز ۶ مطالعه، شامل ۴۷۷ بیمار RA-CSI و ۸۹۷ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس درمان با متوترکسات در گروه دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی برابر با ۱,۳۰ بود [OR = 1.30, 95% CI: (1.01, 1.68), Z = 2.02] که از نظر آماری معنی‌دار ارزیابی شد (P = 0.04) و فاقد ناهم‌گونی بود. متآنالیز ۷ مطالعه، شامل ۵۶۹ بیمار RA-CSI و ۹۳۹ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس درمان با کورتیکواستروئیدها (نظیر پردنیزولون) در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی برابر با ۲,۲۶ بود [OR = 2.26, 95% CI: (1.78, 2.88), Z = 6.66] که از نظر آماری معنی‌دار بود (P < 0.00001). ۵ مطالعه، شامل ۲۵۴ بیمار RA-CSI و ۵۲۰ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس درمان با زیست‌داروها در بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات گردنی برابر با ۲,۳۴ است [OR = 2.34, 95% CI: (1.58, 3.47), Z = 4.25] که واجد ارزش آماری بود (P < 0.00001). در نهایت، متآنالیز ۵ مطالعه، شامل ۶۰۴ بیمار RA-CSI و ۱۴۵۱ بیمار RA-nCSI، نشان داد که نسبت شانس درمان با سایر داروهای DMARD در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون

### تحلیل تخریب مفاصل محیطی

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تخریب مفاصل محیطی به‌طور قابل‌توجهی با بروز RA-CSI مرتبط است. آرتریت روماتوئید اغلب مهره‌های بالایی گردن را تحت تأثیر قرار می‌دهد که به دلیل وجود مفاصل سینوویال متعدد، سیستم پیچیده لیگامانی و عروق خونی غنی در این ناحیه است [۳۷]. مکانیزم آسیب مشابه مفاصل محیطی است:

۱. التهاب سینوویال باعث تورم کپسول مفصلی، تکثیر سینوویوم و ادم لیگامانی می‌شود که در نهایت غضروف شفاف را تخریب کرده و به آسیب استخوانی منجر می‌شود [۳۸].
۲. تشکیل پانوس روماتوئیدی مانع از تغذیه استخوان از طریق سینوویوم شده و باعث ایجاد چسبندگی در سطح غضروف مفصلی می‌شود، همچنین با ترشح موضعی سیتوکین‌های التهابی و آنزیم‌های پروتئولیتیک به تخریب بیشتر منجر می‌شود [۳۳].
۳. التهاب لیگامان‌ها نه تنها ساختارهای فیبری آن‌ها را تضعیف و موجب شل‌شدگی آن‌ها می‌کند، بلکه باعث فرسایش و شکستگی در محل اتصال لیگامان‌ها به زائده دندان‌های (odontoid process) و در نهایت به بی‌ثباتی مفصل اطلس-محور منجر می‌شود [۳۹].

### تحلیل عوامل دارویی

مطالعه نشان می‌دهد که درمان با متوترکسات ارتباط معنی‌داری با RA-CSI دارد. به‌طور مشابه، درمان‌های مبتنی بر کورتیکواستروئیدها و داروهای زیستی نیز نتایج معنی‌داری ارائه کرده است. با این حال، ارتباطی بین RA-CSI و داروهای تعدیل‌کننده بیماری (DMARD) ملاحظه نگردید. استفاده از کورتیکواستروئیدها به‌عنوان یک عامل خطر مستقل برای RA-CSI شناخته می‌شود. درمان طولانی‌مدت با کورتیکواستروئیدها تأثیرات منفی بر متابولیسم استخوان در بیماران RA دارد؛ از یک سو، باعث تسریع کاهش تراکم مواد معدنی استخوان می‌شود [۴۰]، و از سوی دیگر، با القای آپوآپتوز کندروسیت‌ها و تجزیه ماتریکس غضروفی، اثرات مخربی ایجاد می‌کند [۴۱]. با این وجود، کورتیکواستروئیدها همچنان انتخاب اصلی برای کاهش التهاب و کنترل نمرات فعالیت بیماری در بیماران RA هستند.

در سال ۲۰۱۹، اتحادیه اروپایی ضد روماتیسم (EULAR) توصیه کرد که دوز گلوکوکورتیکوئیدها به تدریج کاهش یابد تا به حداقل ممکن برسد [۴۲]. با این حال، در برخی بیماران، کاهش تدریجی و قطع دارو ممکن است منجر به عود حاد بیماری شود، و دوره کاهش و قطع دارو در بیماران بسیار طولانی‌تر از دستورالعمل‌های EULAR است [۴۳].

با این که نشان داده شده که داروهای زیستی می‌توانند نمرات فعالیت بیماری را کاهش داده و از آسیب‌های مفصلی پیش‌رونده پیشگیری کنند [۴۴]، اما، در زمان درمان با داروهای زیستی، نرخ بروز RA-CSI کاهش قابل‌توجهی نداشته است. این داروها ممکن است در پیشگیری از بروز RA-CSI در بیماران که هنوز آسیب‌های مهره گردنی ندارند، مؤثر باشند،

داده‌اند که سن شروع بیماری به میزان ۲۶٫۵ سال بیشترین ارتباط را با RA-CSI دارد. شروع بیماری در سنی کمتر از این مقدار می‌تواند بروز RA-CSI را پیش‌بینی کند [۴۰].

### تحلیل عوامل آزمایشگاهی و شدت بیماری

در این مطالعه، تیترا CRP و نتیجه تست سرولوژیک مثبت برای CRP، در کنار ESR، به عنوان عامل آزمایشگاهی مرتبط با بروز RA-CSI شناسایی شدند. برخلاف انتظار، تیترا RF و ACCPA، و همچنین شدت بیماری بر اساس امتیاز DAS28، هیچ‌کدام ارتباط معناداری با RA-CSI نشان ندادند. همچنین، در حال حاضر مطالعه‌ای وجود ندارد که نسبت شانس اصلاح‌شده برای Anti-CCP را گزارش کرده باشد. این شاخص‌ها تنها منعکس‌کننده یک نقطه از فرایند طولانی بیماری RA هستند و با پیشرفت بیماری ممکن است تغییر کنند. بنابراین، پیش‌بینی RA-CSI از طریق آزمایش‌های آزمایشگاهی احتمالاً محدود است، اما همچنان از نظر ارزش تشخیصی تا حدی ارزشمند است.

فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی‌های ضد CCP، مهم‌ترین نشانگرهای سرولوژیکی در RA محسوب می‌شوند. Anti-CCP یکی از شاخص‌های معمول برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های سیترولینه (ACCPA) است و به‌عنوان نشانگری برای پیش‌بینی آسیب مفاصل محیطی در RA شناخته می‌شود. ACPA با آسیب‌های استخوانی، کاهش استحکام استخوان و از دست دادن زود هنگام توده استخوانی در بیماران RA مرتبط است [۳۲،۳۱]. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند تولید سیتوکین‌های التهابی را تقویت کرده و از طریق پیوند به گیرنده FCγ یا اتصال به پروتئین‌های سیترولینه موجود در سطح سلول‌های ایمنی و استنوکلاست‌ها، مستقیماً موجب تحریک تولید استنوکلاست‌ها شوند [۳۳]. علی‌رغم نقش گسترده‌ای که این دو فاکتور در تشخیص آرتریت روماتوئید دارند، اثبات وجود ارتباط بین سطوح RF و ACCPA با ناپایداری ستون فقرات گردنی نیاز به مطالعات بیشتر خواهد داشت.

### پروتئین واکنشی C و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز

پروتئین واکنشی C و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) به‌عنوان نشانگرهای شایع فاز حاد، ارتباط نزدیکی با شدت بیماری، پاسخ‌های التهابی حاد و میزان آسیب بافتی دارند. از یک سو، CRP از طریق تعامل با گیرنده‌های FCγR I و FCγR IIa تولید سیتوکین‌های التهابی را افزایش داده، موجب سینوویت شده و پاسخ التهابی را تقویت می‌کند [۳۵،۳۴]. از سوی دیگر، با فعال‌سازی گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای (RANKL)، مستقیماً باعث تحریک تولید استنوکلاست‌ها و ایجاد چرخه معیوب التهاب و تخریب استخوان در RA می‌شود [۳۶]. علاوه بر این، تولید موضعی CRP در بافت‌های ملتهب سینوویال ممکن است یکی از دلایل افزایش سطح سرمی CRP در بیماران RA باشد.

نقش نمره DAS28 در پیش‌بینی بروز و پیشرفت RA-CSI مورد بحث است؛ نمرات بالای DAS ممکن است با سینوویت و اختلال یا ضعف عملکرد لیگامان‌های بین مهره‌های C1/C2 مرتبط باشد [۴۶].

گلوبول‌های قرمز، تخریب مفاصل محیطی و درمان با متوترکسات و کورتیکواستروئیدها با ناپایداری ستون فقرات گردنی همراه هستند.

با توجه به محدودیت‌های نوع مطالعات وارد شده، ارتباط علی میان این عوامل و وقوع RA-CSI مشخص نیست. با این حال، این مقاله اطلاعاتی مفید برای شناسایی زودهنگام، تشخیص و پیشگیری از RA-CSI ارائه می‌دهد. مطالعات آینده باید با کیفیت بالاتر، نمونه‌های بزرگ‌تر و طراحی کوهورت آینده‌نگر انجام شوند تا عوامل خطر مرتبط با وقوع RA-CSI به‌طور دقیق‌تری بررسی شوند.

#### تأییدیه اخلاقی

تمام موارد مربوط به اصل محرمانگی بیمار و اخلاق پزشکی در این مطالعه رعایت شده است.

#### تعارض در منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

#### منابع

1. Sharif K, Sharif A, Jumah F, Oskouian R, Tubbs RS. Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clinical Anatomy*. 2018;31(2):216-23.
2. Chu Y, Wang F, Zhou M, Chen L, Lu Y. A preliminary study on the characterization of follicular helper T (Tfh) cells in rheumatoid arthritis synovium. *Acta Histochemica*. 2014;116(3):539-43.
3. Chu EC-P, Wong AY-L, Lee LY-K. Craniocervical instability associated with rheumatoid arthritis: a case report and brief review. *AME Case Reports*. 2021;25(5):12-.
4. Mańczak M, Gasik R. Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis -imaging methods. *Reumatologia*. 2017;55(4):201-7.
5. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurgical Review*. 2021;44(4):1957-65.
6. Casey ATH, Crockard HA, Bland JM, Stevens J, Moskovich R, Ransford AO. Surgery on the rheumatoid cervical spine for the non-ambulant myelopathic patient - Too much, too late? *Lancet*. 1996;347(9007):1004-7.
7. Omar AM, Pinter ZW, Streufert BD, Sebastian AS. C1-T2 decompression and fusion for C2 erosive pannus—a case report. *Spinal Cord Series and Cases*. 2021;7(1):64-.
8. Phuntsok R, Ellis BJ, Herron MR, Provost CW, Dailey AT, Brockmeyer DL. The occipitoatlantal capsular ligaments are the primary stabilizers of the occipitoatlantal joint in the craniocervical junction: A finite element analysis. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2019;30(5):593-601.
9. Radcliff KE, Hussain MM, Moldavsky M, Klocke N, Vaccaro AR, Albert TJ, et al. In vitro biomechanics of the

اما نمی‌توانند آسیب‌های موجود را معکوس کرده یا از بروز یا پیشرفت RA-CSI جلوگیری کنند [۴۶،۴۵]. کنترل سخت‌گیرانه بیماری در مراحل اولیه اهمیت ویژه‌ای دارد و مداخله زودهنگام با داروهای زیستی ممکن است کلیدی باشد.

#### عوامل مرتبط دیگر

برخی عوامل مرتبط با بروز RA-CSI به دلیل تعداد کم مطالعات مرتبط، قابل تجزیه و تحلیل متا نیستند، از جمله هموگلوبین، تراکم استخوان و شاخص توده بدنی (BMI). هموگلوبین به‌عنوان یک شاخص پیش‌آگهی کم‌نوسان، با نشانگرهای فاز حاد یا شاخص‌های بالینی DAS در RA ارتباط محدودی دارد. با این حال، هموگلوبین می‌تواند پیشرفت آسیب‌های مفصلی ناشی از تابش را پیش‌بینی کرده و با تسریع فرسایش استخوان و تخریب غضروف مرتبط باشد [۴۷].

همچنین، ACCPA و استفاده طولانی‌مدت از کورتیکواستروئیدها با کاهش تراکم استخوان مرتبط هستند. تراکم استخوان پایین ممکن است به شل‌شدگی لیگامان‌های مهره‌ای-اطلس منجر شود و با فعالیت بالاتر بیماری، فرسایش استخوان محیطی، افزایش فاصله بین دندان آسه و مهره گردنی، و پیشرفت نیمه‌دوررفتگی مهره‌ای-اطلس مرتبط باشد. این موضوع ممکن است در بیماران RA با شاخص توده بدنی پایین، اثرات هم‌افزایی داشته باشد [۴۸].

#### محدودیت‌های مقاله

از آنجا که بیشتر مطالعات وارد شده در این مقاله از نوع مطالعات مورد-شاهدی و مقطعی هستند، قدرت شواهد آن‌ها نسبت به مطالعات کوهورت آینده‌نگر کمتر است. محدودیت‌های ذاتی مطالعات مورد-شاهدی و مقطعی به‌عنوان مطالعات مشاهده‌ای باعث می‌شود که رابطه علی میان بیماری و عوامل مرتبط مشخص نباشد. تعداد مطالعات وارد شده در تحلیل برای برخی عوامل خطر محدود بوده و نتایج تحلیل نیاز به تأیید بیشتری دارد. بین مطالعات اصلی تفاوت‌هایی وجود دارد که می‌تواند به سوگیری منجر شود. اگرچه از روش‌هایی مانند تحلیل زیرگروه برای کاهش تأثیر این سوگیری‌ها استفاده شده، اما اجتناب کامل از آن ممکن نبوده است. برخی از مطالعات عوامل مداخله‌گر را در تحلیل‌های چندمتغیره تصحیح نکرده‌اند. قدرت شواهد ارائه شده در مقاله تحت تأثیر کیفیت مطالعات وارد شده و نوع طراحی مطالعات بوده است. برخی عوامل مرتبط به صورت گزینشی انتخاب شده‌اند و به دلیل کمبود مطالعات مربوطه، تحلیل نشده‌اند. مطالعات کوهورت آینده‌نگر با نمونه‌های بزرگ‌تر برای تحلیل جامع عوامل مرتبط با وقوع RA-CSI در آینده ضروری است.

#### نتیجه‌گیری و چشم‌انداز

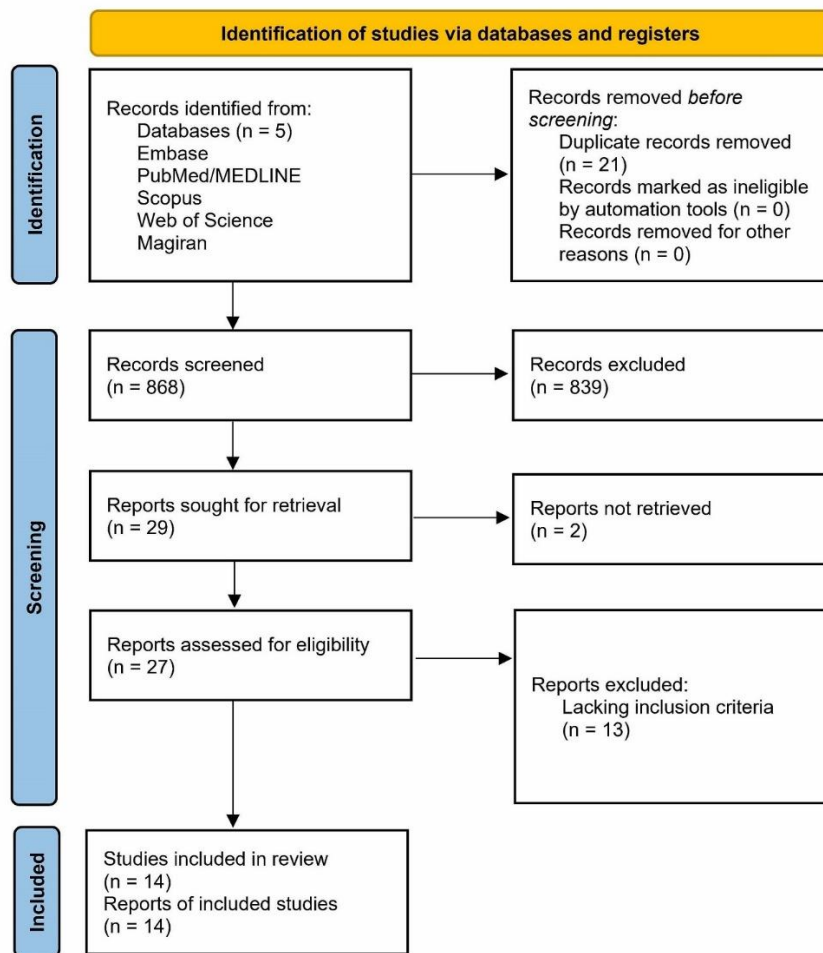
شیوع ناپایداری مهره‌های گردنی در زمینه آرتریت روماتوئید برابر با ۳۹،۰۸ درصد است، اما تفاوت‌های زیادی میان مطالعات وجود دارد. سن شروع بیماری، مدت بیماری، پروتئین واکنشی C، سرعت رسوب

- in the era of biologics. *Modern Rheumatology*. 2014;24(6):904-9.
23. Nazarinia M, Jalli R, Kamali Sarvestani E, Farahangiz S, Ataollahi M. Asymptomatic atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *Acta Medica Iranica*. 2014;52(6):462-6.
  24. Yurube T, Sumi M, Nishida K, Miyamoto H, Kohyama K, Matsubara T, et al. Accelerated development of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: A prospective minimum 5-year cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e88970.
  25. Yurube T, Sumi M, Nishida K, Miyamoto H, Kohyama K, Matsubara T, et al. Incidence and aggravation of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: A prospective minimum 5-year follow-up study of patients initially without cervical involvement. *Spine*. 2012;37(26):2136-44.
  26. Ahn JK, Hwang JW, Oh JM, Lee J, Lee YS, Jeon CH, et al. Risk factors for development and progression of atlantoaxial subluxation in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2011;31(10):1363-8.
  27. Younes M, Belghali S, Kriâa S, Zrour S, Bejia I, Touzi M, et al. Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: Prevalence study and associated factors. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):361-8.
  28. Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, et al. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(5):801-6.
  29. Pisitkun P, Pattarowas C, Siriwongpairat P, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Reappraisal of cervical spine subluxation in Thai patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2004;23(1):14-8.
  30. Abozaid HSM, El-din Hassan RA, Elmadany WA, Ismail MA, Elgendy DS, Elsayed SA, et al. Is It the Age at Disease Onset or the Disease Radiological Severity That Affects Cervical Spine Involvement in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2018;11:1179544118759688.
  31. Pope JE, Movahedi M, Rampakakis E, Cesta A, Sampalis JS, Keystone E, et al. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: Data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). *RMD Open*. 2018;4(2):e000738.
  32. Steiner G, Van Hoovels L, Csige D, Gatto M, Iagnocco A, Szekanecz Z. Should ACR/EULAR criteria be revised changing the RF and ACPA scores? *Autoimmunity Reviews*. 2024;23(1):103421.
  33. Bugatti S, Bogliolo L, Manzo A, De Stefano L, Delvino P, Motta F, et al. Impact of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Progressive Systemic Bone Mineral Density Loss in Patients With Early Rheumatoid Arthritis After Two Years of Treat-to-Target. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:701922.
  - craniocervical junction - A sequential sectioning of its stabilizing structures. *Spine Journal*. 2015;15(7):1618-28.
  10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
  11. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012;51(SUPPL. 6):vi5-vi9.
  12. Shi J, Luo D, Wan X, Liu Y, Liu J, Bian Z, et al. Detecting the skewness of data from the five-number summary and its application in meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*. 2023;32(7):1338-60.
  13. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Statistical Methods in Medical Research*. 2018;27(6):1785-805.
  14. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1):135.
  15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
  16. Baek IW, Joo YB, Park KS, Kim KJ. Risk factors for cervical spine instability in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(2):547-55.
  17. Uchino Y, Higashi T, Kobayashi N, Inoue T, Mochida Y, Inaba Y. Risk factors associated with cervical spine lesions in patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):408.
  18. Kotecki M, Gasik R, Głuszko P, Sudół-Szopińska I. Radiological Evaluation of Cervical Spine Involvement in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4587.
  19. Zhang L, Hu X, Wang Q, Cai Y, Zhao J, Liu X. Population distribution and clinical characteristics in rheumatoid arthritis patients with cervical spine instability. *Journal of Peking University (Health Sciences)*. 2020;52(6):1034-9.
  20. Geraldo-Flores NA, Merlos-López RJ, Rodríguez-Wong JA, Ramírez-Hernández S, Espino-Lizarraga MJ, Pérez-Atanasio JM. The severity of rheumatoid arthritis as a timely predictor of instability in the asymptomatic cervical spine. *Acta Ortopedica Mexicana*. 2018;32(6):342-6.
  21. Kaito T, Ohshima S, Fujiwara H, Makino T, Yonenobu K, Yoshikawa H. Incidence and risk factors for cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis under the current pharmacologic treatment paradigm. *Modern Rheumatology*. 2017;27(4):593-7.
  22. Takahashi S, Suzuki A, Koike T, Yamada K, Yasuda H, Tada M, et al. Current prevalence and characteristics of cervical spine instability in patients with rheumatoid arthritis

46. Veldman AB, Allaart CF, Vleggeert-Lankamp CLA. The Influence of Reducing Disease Activity Score on Cervical Spine Deformity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *BioMed Research International*. 2022;2022:9403883.
47. Möller B, Everts-Graber J, Florentinus S, Li Y, Kupper H, Finckh A. Low Hemoglobin and Radiographic Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Secondary Analysis From a Phase III Trial. *Arthritis Care and Research*. 2018;70(6):861-8.
48. Han MH, Ryu JI, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Bak KH, et al. Influence of systemic bone mineral density on atlantoaxial subluxation in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International*. 2017;28(6):1931-8.
34. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Biniecka M, Fearon U, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:185-.
35. Wu JF, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Shen EY, Chiang BL. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007;25(5):782-5.
36. Kim KW, Kim BM, Moon HW, Lee SH, Kim HR. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2015;17(1):41-.
37. Al-Daoseri HA, Mohammed Saeed MA, Ahmed RA. Prevalence of cervical spine instability among Rheumatoid Arthritis patients in South Iraq. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2020;11(5):876-82.
38. Sorimachi Y, Iizuka H, Ara T, Nishinome M, Iizuka Y, Nakajima T, et al. Atlanto-axial joint of atlanto-axial subluxation patients due to rheumatoid arthritis before and after surgery, morphological evaluation using CT reconstruction. *European Spine Journal*. 2011;20(5):798-803.
39. Liao S, Jung MK, Hörnig L, Grützner PA, Kreinest M. Injuries of the upper cervical spine—how can instability be identified? *International Orthopaedics*. 2020;44(7):1239-53.
40. Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2020;31(8):1401-9.
41. Huang Y, Cai Gq, Peng JP, Shen C. Glucocorticoids induce apoptosis and matrix metalloproteinase-13 expression in chondrocytes through the NOX4/ROS/p38 MAPK pathway. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;181:52-62.
42. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):S685-S99.
43. Xie W, Huang H, Li G, Hao Y, Gui Y, Wang Y, et al. Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis commencing glucocorticoids with csDMARDs: A real-world data from 2009 to 2020. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(8):997-1003.
44. Kaito T, Ohshima S, Fujiwara H, Makino T, Takenaka S, Sakai Y, et al. Predictors for progression of two different types of cervical lesions in rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Journal of Orthopaedic Science*. 2019;24(2):214-8.
45. Kaito T, Ohshima S, Fujiwara H, Makino T, Yonenobu K. Predictors for the progression of cervical lesion in rheumatoid arthritis under the treatment of biological agents. *Spine*. 2013;38(26):2258-63.

جدول ۱. فرمول کلیدواژه‌های استفاده شده در جست‌وجوی نظام‌مند پایگاه متون پاب‌مد.

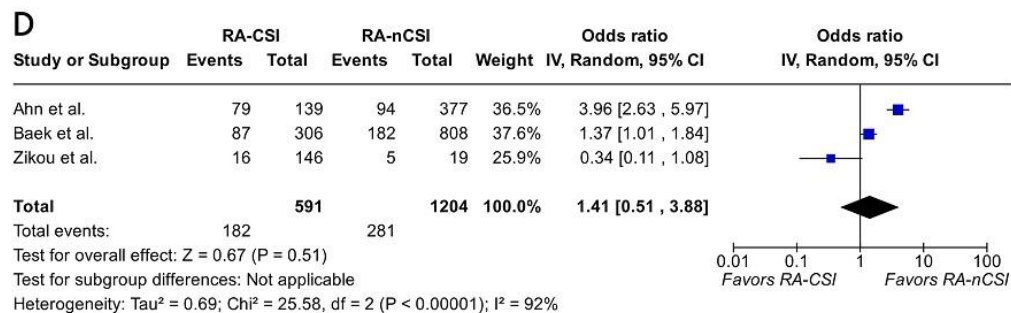
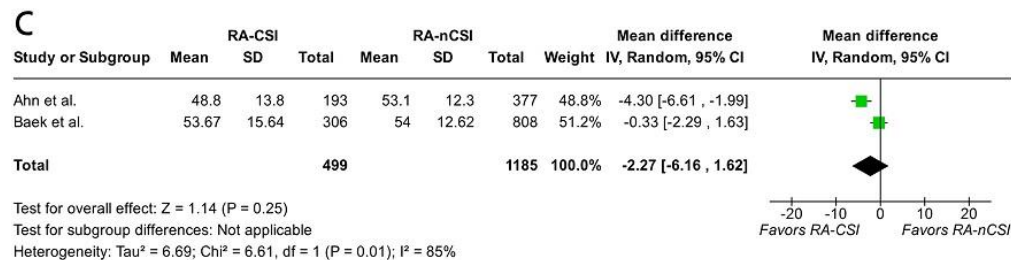
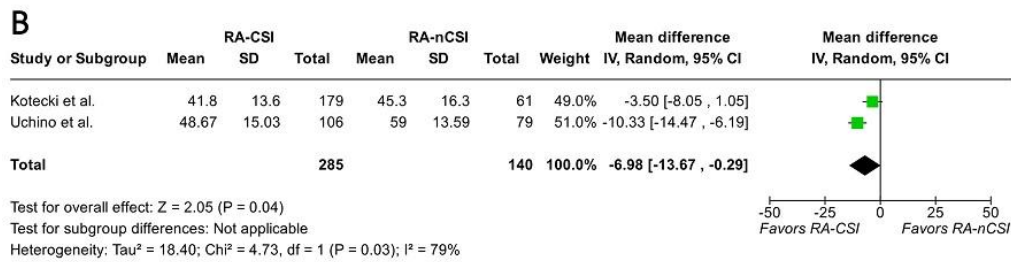
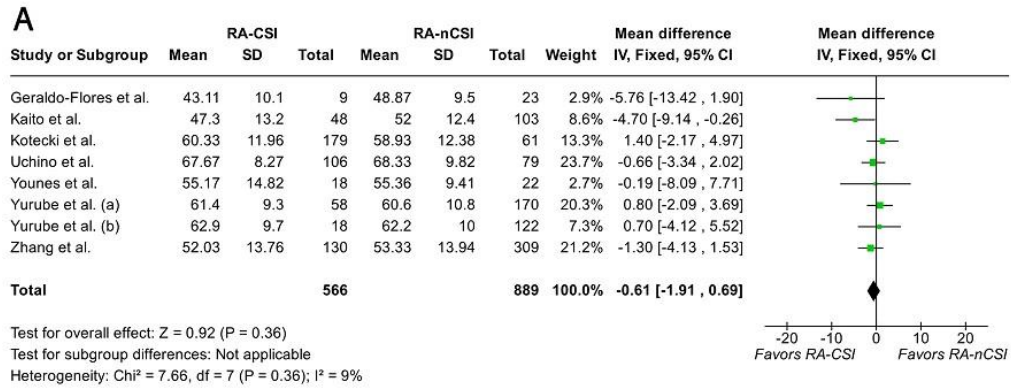
تعداد نتایج	فرمول جست‌وجو	رده
۱۷۴۵۹۵	"rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]	۱. آرتریت روماتوئید
۴۶۰۳۸	"cervical spine instability"[Title/Abstract] OR "atlantoaxial subluxation"[Title/Abstract] OR "vertical subluxation"[Title/Abstract] OR "subaxial subluxation"[Title/Abstract] OR "basilar invagination"[Title/Abstract] OR "joint dislocations"[MeSH Terms]	۲. ناپایداری ستون فقرات گردنی
۲۱۹۸۵۰۲	"related factor"[Title/Abstract] OR "predisposing factor"[Title/Abstract] OR "risk factor"[Title/Abstract] OR "risk factors"[MeSH Terms] OR "biomarker"[Title/Abstract] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[MeSH Terms]	۳. عوامل مرتبط
۴۶	#1 AND #2 AND #3	۴. جست‌وجوی تجمعی



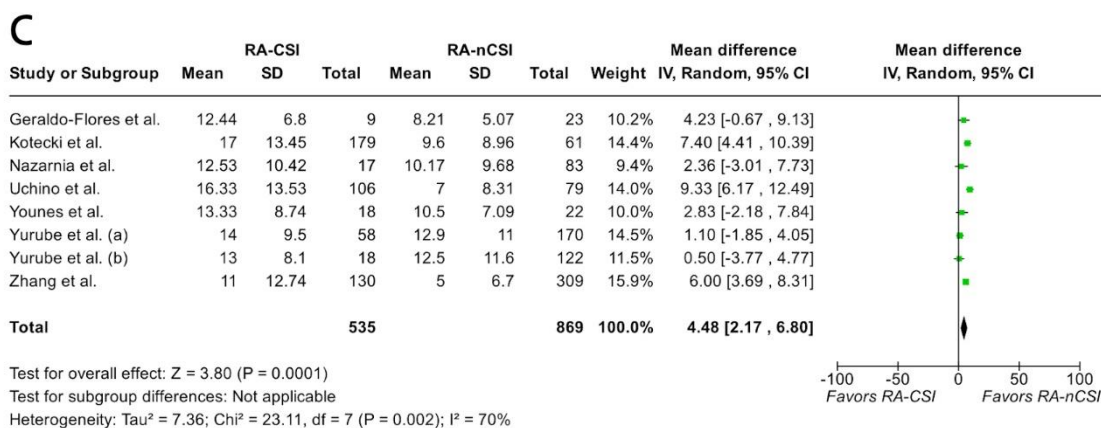
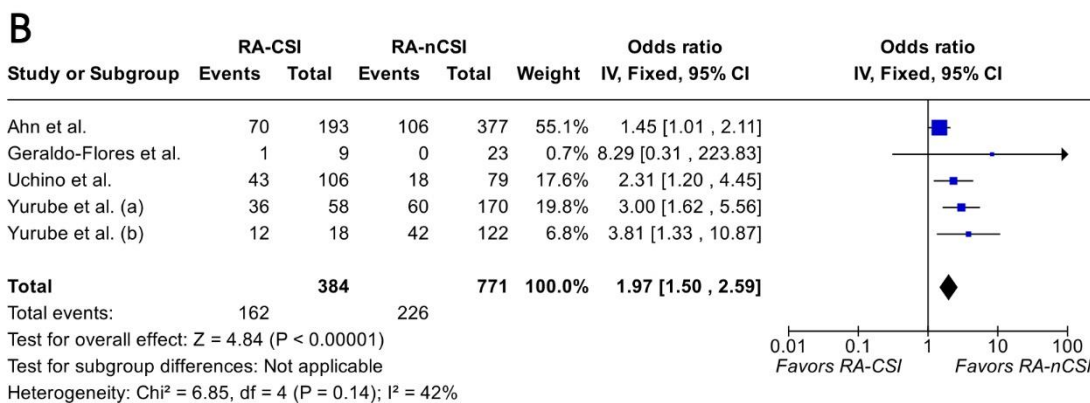
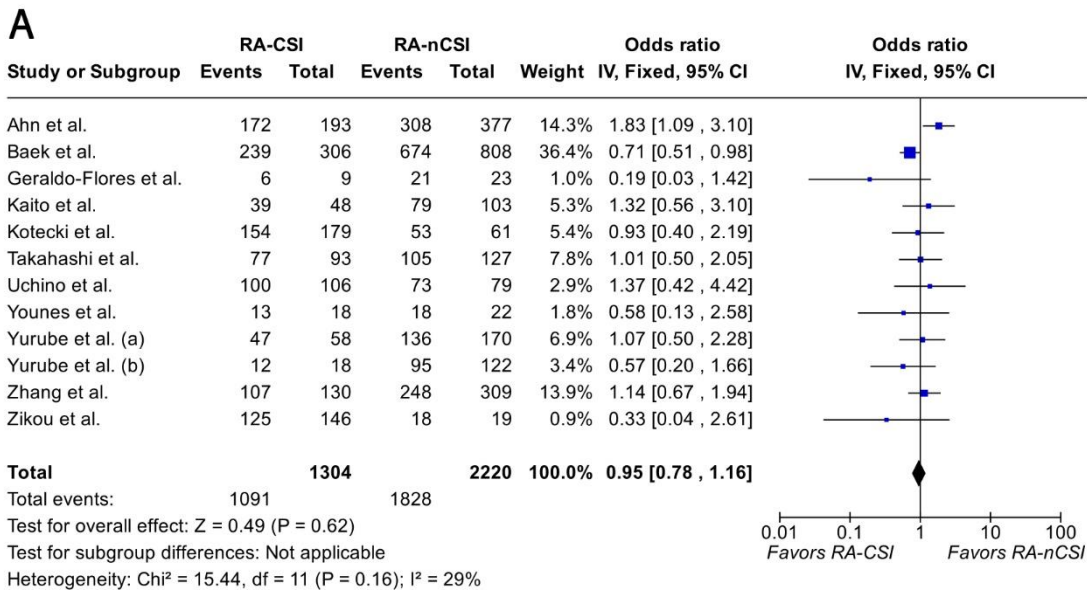
شکل ۱. فلوجت جست‌وجوی نظام‌مند مطابق با گایدلاین PRISMA 2020.

جدول ۲. ویژگی‌های پایه‌ای مطالعات وارد شده به مرور نظام‌مند.

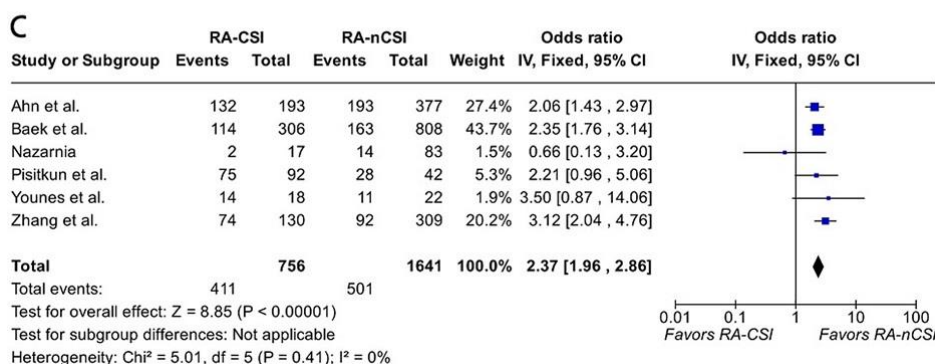
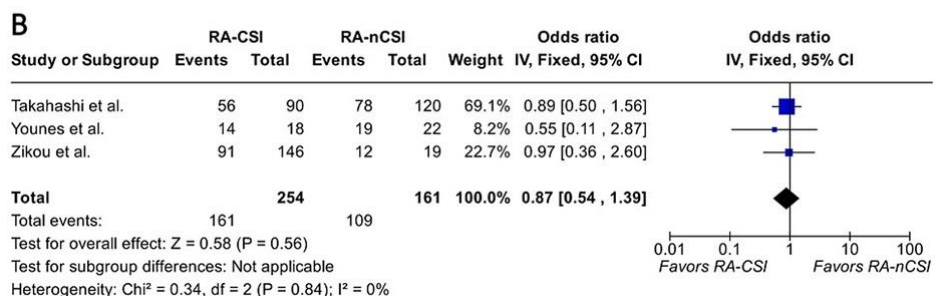
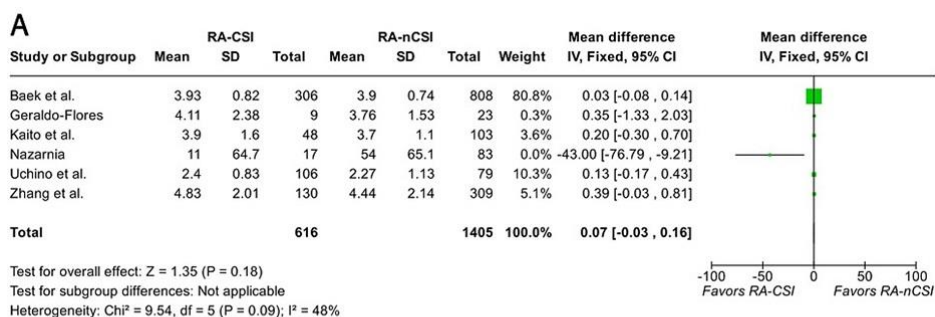
استناد	تعداد (CSi فراوانی انواع			درصد (CSi میزان بروز	حجم نمونه (تعداد)		نوع مطالعه	کشور	سال	مطالعه
	SAS	VS	AAS		RA-CSi	RA				
(۱۶)	۶۸	۱۱۸	۱۹۹	۲۷,۴۷	۳۰۶	۱۱۱۴	مقطعی	کره جنوبی	۲۰۲۱	Baek et al.
(۱۷)	۴۲	۳۱	۷۸	۵۷,۳	۱۰۶	۱۸۵	مورد - شاهدهی	ژاپن	۲۰۲۱	Uchino et al.
(۱۸)	۱۳۹	۲۷	۱۴۰	۷۴,۵۸	۱۷۹	۲۴۰	مقطعی	لهستان	۲۰۲۱	Kotecki et al.
(۱۹)	۱۰	۳۲	۱۰۸	۲۹,۶۱	۱۳۰	۴۳۹	مقطعی	چین	۲۰۲۰	Zhang et al.
(۲۰)	۱	۱	۸	۲۸,۱۳	۹	۳۲	مورد - شاهدهی	مکزیک	۲۰۱۸	Geraldo-Flores et al.
(۲۱)	۶	۷	۴۳	۳۱,۷۹	۴۸	۱۵۱	مورد - شاهدهی	ژاپن	۲۰۱۷	Kaito et al.
(۲۲)	۲۸	۲۱	۷۹	۴۲,۲۷	۹۳	۲۲۰	مقطعی	ژاپن	۲۰۱۴	Takahashi et al.
(۲۳)	۶	۵	۱۰	۱۷	۱۷	۱۰۰	مقطعی	ایران	۲۰۱۴	Nazarinia et al.
(۲۴)	۷	۲۴	۵۷	۳۸,۵۹	۸۸	۲۲۸	هم‌گروهی	ژاپن	۲۰۱۴	Yurube et al. (a)
(۲۵)	۲۳	۱۶	۴۵	۶۰	۸۴	۱۴۰	هم‌گروهی	ژاپن	۲۰۱۲	Yurube et al. (b)
(۲۶)	-	۲۵	۱۶۸	۳۳,۸۶	۱۹۳	۵۷۰	مورد - شاهدهی	کره جنوبی	۲۰۱۱	Ahn et al.
(۲۷)	۴	۴	۱۹	۴۵	۱۸	۴۰	مقطعی	تونس	۲۰۰۹	Younes et al.
(۲۸)	۷۲	-	۳۴	۶۴,۳۴	۱۰۶	۱۶۵	مقطعی	یونان	۲۰۰۵	Zikou et al.
(۲۹)	۱۲	۷	۲۵	۶۸,۶۶	۹۲	۱۳۴	مورد - شاهدهی	تایلند	۲۰۰۴	Pisitkun et al.
-	۴۱۸	۳۱۸	۱۰۱۳	۳۹,۰۸	۱۴۶۹	۳۷۵۸	-	-	-	مجموع



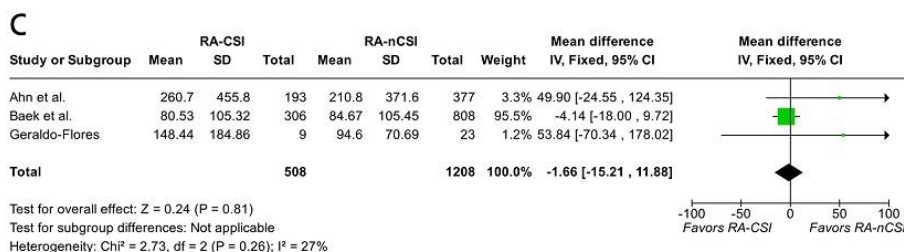
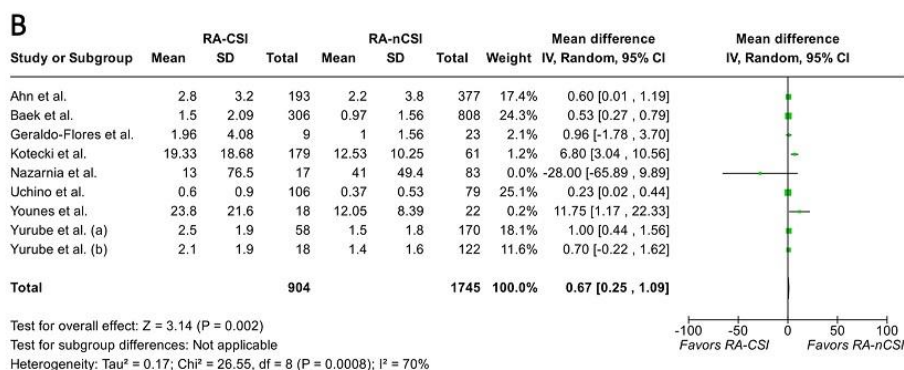
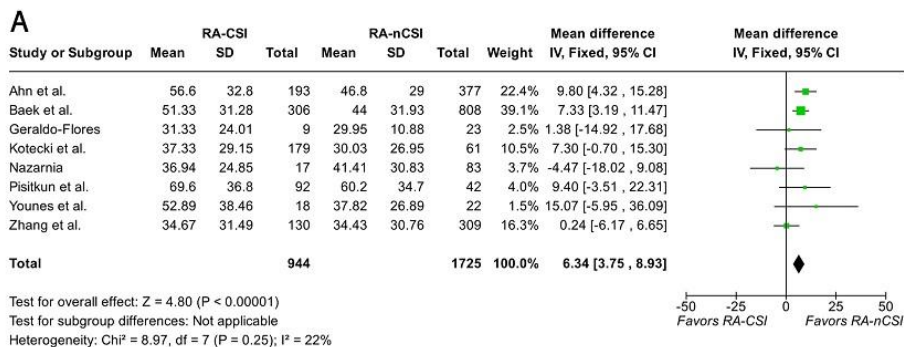
شکل ۲. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز سن (A)، سن در زمان بروز بیماری (B)، سن در زمان تشخیص بیماری (C) و فراوانی سن کم‌تر از ۴۵ سال (D) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).



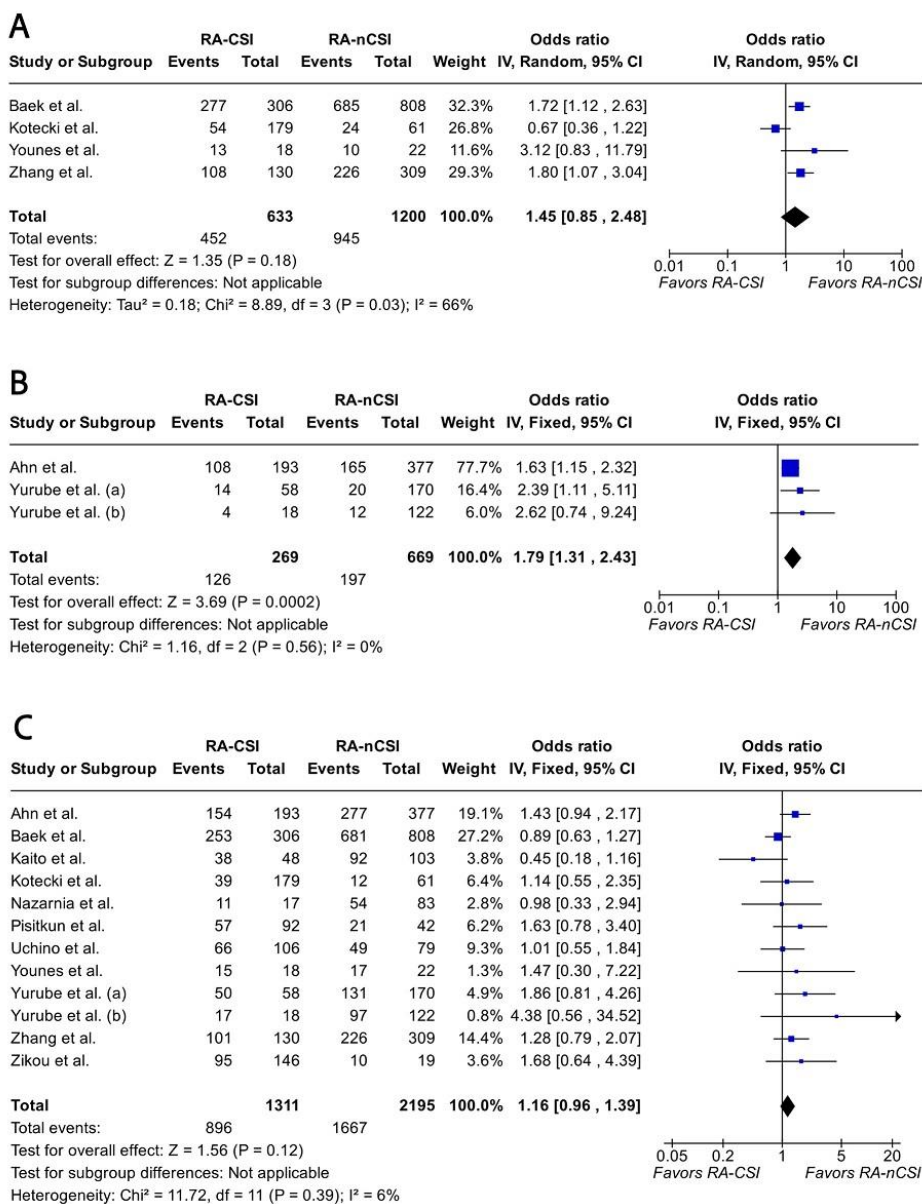
شکل ۳. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز جنسیت مؤنث (A)، سابقه جراحی قبلی مفصل (B) و طول مدت ابتلا به آرتریت روماتوئید (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).



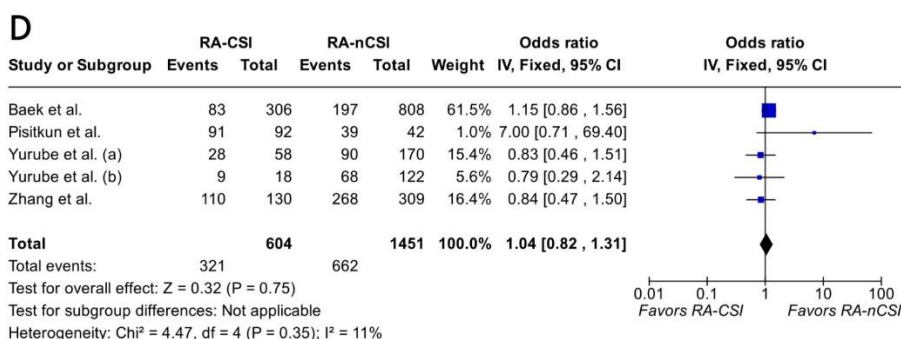
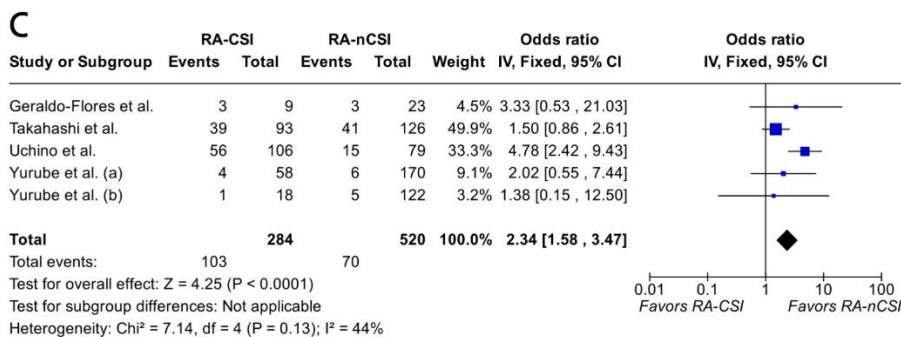
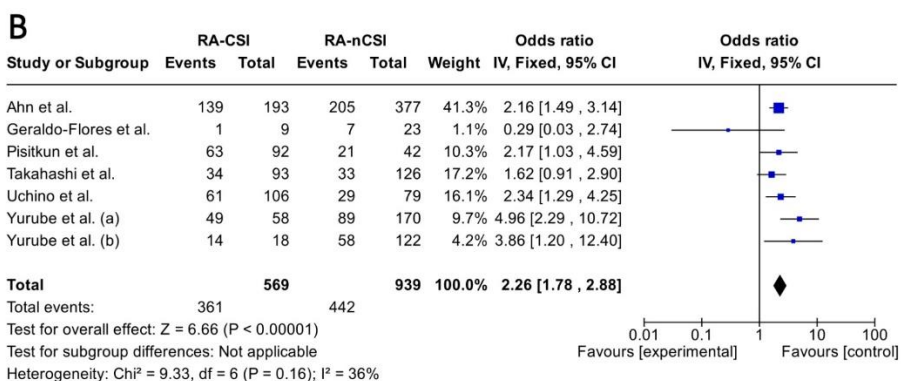
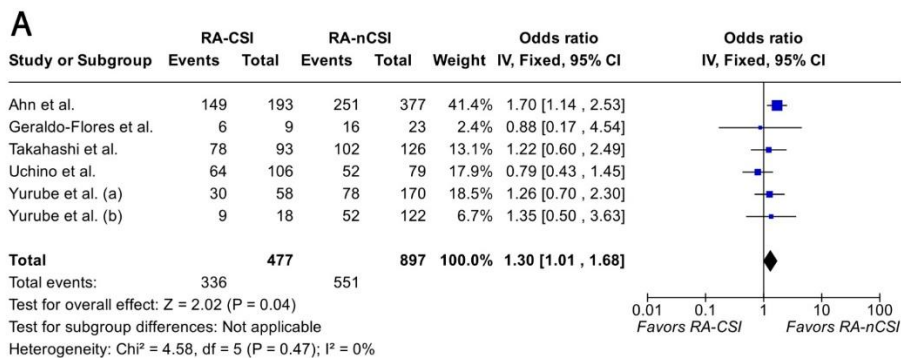
شکل ۴. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز امتیاز DAS28 (A)، فراوانی امتیاز بالای DAS28 (B) و شواهد تخریب مفاصل محیطی در رادیوگرافی (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).



شکل ۵. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز ESR (A)، تیتتر CRP در خون (B) و تیتتر فاکتور روماتوئید (RF) خون (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).



شکل ۶. نمودارهای جنگلی (forest plot) متآنالیز تست سرولوژیک مثبت برای آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه (A)، تست مثبت سرولوژیک برای CRP (B) و تست مثبت سرولوژیک برای فاکتور روماتوئید (RF) (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).



شکل ۷. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز فراوانی درمان دارویی با متوترکسات (A)، کورتیکواستروئیدها (B)، داروهای زیستی (C) و سایر داروهای دسته DMARDها (D) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).

جدول ۳. ارزیابی کیفیت مقالات

استناد	امتیاز	ابزار ارزیابی	نوع	مطالعه
(۱۶)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Baek et al.
(۱۷)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	مورد - شاهدی	Uchino et al.
(۱۸)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Kotecki et al.
(۱۹)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Zhang et al.
(۲۰)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	مورد - شاهدی	Geraldo-Flores et al.
(۲۱)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	مورد - شاهدی	Kaito et al.
(۲۲)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Takahashi et al.
(۲۳)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Nazarinia et al.
(۲۴)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	هم‌گروهی	Yurube et al. (a)
(۲۵)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	هم‌گروهی	Yurube et al. (b)
(۲۶)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	مورد - شاهدی	Ahn et al.
(۲۷)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Younes et al.
(۲۸)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	AHRQ	مقطعی	Zikou et al.
(۲۹)	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕	NOS	مورد - شاهدی	Pisitkun et al.