Sarem Journal of Medical Research. Volume 9, Issue 3, Autumn 2024: 145-163

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 [1*], Pouria Salajegheh [2], Amirali Salajegheh [3], Fatemeh Yazdi Yahyaabadi [4]

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

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

Article History

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.

Copyright© 2025, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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[۱*]، پوریا سلاجقه[۲]، امیرعلی سلاجقه[۳]، فاطمه یزدی یحیی-آبادی[۴]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

[۲] گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

[۳] گروه علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[۴] 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]؛ تیتر پروتئین واکنشی C یا CRP [MD=0.67, 95%CI: (0.25, 1.09), P=0.002]؛ تست سرولوژیک 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 مفاصل 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 سیترولینه 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

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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-آکسیس (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 غیرقابل‌برگشت 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 [۸و۹]. 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.

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 [۱۰و۱۱].

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 سیترولینه، امتیاز فعالیت بیماری ۲۸ مفصل (DAS28)، تخریب مفاصل محیطی، و وضعیت دارویی (مانند درمان ترکیبی داروهای ضد روماتیسم اصلاح‌کننده بیماری، بیولوژیک‌ها، کورتیکواستروئیدها و متوترکسات)، به‌طوری 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 بیماران 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 به‌صورت 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 به‌صورت میانگین ± 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،

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

از روش‌های تبدیل داده استفاده شده در مطالعات پیشین بهره گرفته شد [۱۳و۱۴].

متغیرهای دسته‌بندی‌شده با نسبت مواجهه ارائه شدند و نسبت شانس یا OR با فاصله اطمینان ۹۵٪ یا 95% CI بیان شدند. برای متغیرهای پیوسته، متاآنالیز با استفاده از تفاوت میانگین استانداردشده (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 ≤ ۷ به‌عنوان مقالات با کیفیت بالا در نظر گرفته شدند.

برای مطالعات مقطعی، از معیارهای ارزیابی مطالعات مقطعی پیشنهادشده 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 ≤ ۸ 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.

استخراج داده‌ها

اطلاعات مربوط به مطالعات واردشده 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 شرکت‌کنندگان 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 گلبول قرمز (ESR)، آنتی‌بادی ضد پپتید سیترولینه 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 باقی مانده، 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 روماتویید 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.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

متاآنالیز 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). متاآنالیز 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 آرتریت 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] که از نظر آماری معنی‌دار بود (P = 0.04) اما ناهم‌گونی بالایی وجود داشت (I^2 = 79%, P = 0.03).

متاآنالیز ۲ مطالعه، شامل ۴۹۹ بیمار RA-CSI و ۱۱۸۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات در زمان تشخیص بیماری (آرتریت 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، متاآنالیز نسبت شانس (OR) فراوانی ابتلا به آرتریت روماتویید 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 آرتریت 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 آرتریت روماتوئید

نتایج متاآنالیز 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.

متاآنالیز 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 آرتریت 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). متاآنالیز 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). متاآنالیز ۸ مطالعه، شامل ۵۳۵ بیمار RA-CSI و ۸۶۹ بیمار RA-nCSI، نشان داد که بیماران دارای ناپایداری ستون فقرات در زمان تشخیص بیماری (آرتریت 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 = 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 با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتریت روماتوئید ارتباط داشت.

تحلیل ارتباط امتیاز DAS28 و تخریب مفصلی با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتریت روماتوئید

نتایج متاآنالیز امتیاز DAS28 و شواهد تخریب یا دفورمیتی مفاصل در رادیوگرافی و ارتباط آن با بروز ناپایداری ستون فقرات گردنی در شکل ۴ گزارش شده است.

متاآنالیز 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). متاآنالیز 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 ارزش آماری داشته (P < 0.0001) و فاقد هرگونه ناهم‌گونی بود (I^2 = 0%, P = 0.41). به طور کل، شواهد تخریب مفاصل محیطی با ناپایداری ستون فقرات گردنی در زمینه آرتریت روماتوئید ارتباط داشت.

تحلیل ارتباط ESR و تیترهای CRP و RF با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتریت روماتوئید

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

متاآنالیز 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. متاآنالیز ۹ مطالعه، شامل ۹۰۴ بیمار RA-CSI و ۱۷۴۵ بیمار RA-nCSI، نشان داد که میانگین تیتر CRP در بیماران مبتلا به ناپایداری ستون فقرات در مقایسه با بیماران فاقد این عارضه 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 تیتر 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] که فاقد

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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

(تحلیل ارتباط تست سرولوژیک مثبت برای ACCPA، CRP و RF با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتریت روماتوئید

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

متاآنالیز 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. متاآنالیز 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 آرتریت روماتوئید ارتباط داشت.

تحلیل ارتباط فراوانی درمان دارویی با ناپایداری ستون فقرات گردنی در آرتریت روماتوئید

نتایج متاآنالیز 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.

متاآنالیز 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. متاآنالیز 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، متاآنالیز 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 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 آرتریت 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 آرتریت 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 آرتریت روماتویید، طول مدت آرتریت روماتویید، تیتر 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، تیتر و مثبت بودن فاکتور روماتویید و تیتر 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 متاآنالیز 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 آرتریت 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

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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 [۳۰].

تحلیل عوامل آزمایشگاهی و شدت بیماری

در این مطالعه، تیتر CRP و نتیجه تست سرولوژیک مثبت برای CRP، در کنار ESR، به عنوان عامل آزمایشگاهی مرتبط با بروز RA-CSI شناسایی شدند. برخلاف انتظار، تیتر 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 زودهنگام توده استخوانی در بیماران RA مرتبط است [۳۱و۳۲]. 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 استئوکلاست‌ها، مستقیماً موجب تحریک تولید استئوکلاست‌ها شوند [۳۳].

علی‌رغم نقش گسترده‌ای که این دو فاکتور در تشخیص آرتریت روماتویید 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 [۳۴و۳۵]. از سوی دیگر، با فعال‌سازی گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای (RANKL)، مستقیماً باعث تحریک تولید استئوکلاست‌ها 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].

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 [۲۳].
۳. التهاب لیگامان‌ها نه‌تنها ساختارهای فیبری آن‌ها را تضعیف و موجب شل‌شدگی آن‌ها می‌کند، بلکه باعث فرسایش و شکستگی در محل اتصال لیگامان‌ها به زائدهٔ 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. به طور 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 آپوپتوز 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 بیمارانی که هنوز آسیب‌های مهره گردنی ندارند، مؤثر باشند،

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

اما نمی‌توانند آسیب‌های موجود را معکوس کرده یا از بروز یا پیشرفت RA-CSI جلوگیری کنند [۴۵و۴۶]. 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 تودهٔ 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 نیمه‌دررفتگی 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 واردشده 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 علّی میان بیماری و عوامل مرتبط مشخص نباشد. تعداد مطالعات واردشده 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 ارائه‌شده در مقاله تحت تأثیر کیفیت مطالعات واردشده 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 گلبول‌های قرمز، تخریب مفاصل محیطی و درمان با متوترکسات و کورتیکواستروئیدها با ناپایداری ستون فقرات گردنی همراه هستند.

با توجه به محدودیت‌های نوع مطالعات واردشده، ارتباط علّی میان این عوامل و وقوع RA-CSI مشخص نیست. بااین‌حال، 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.

تاییدیه 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 منافعی 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

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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, Sudoł-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 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, Totemchokchyakarn 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.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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.

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.

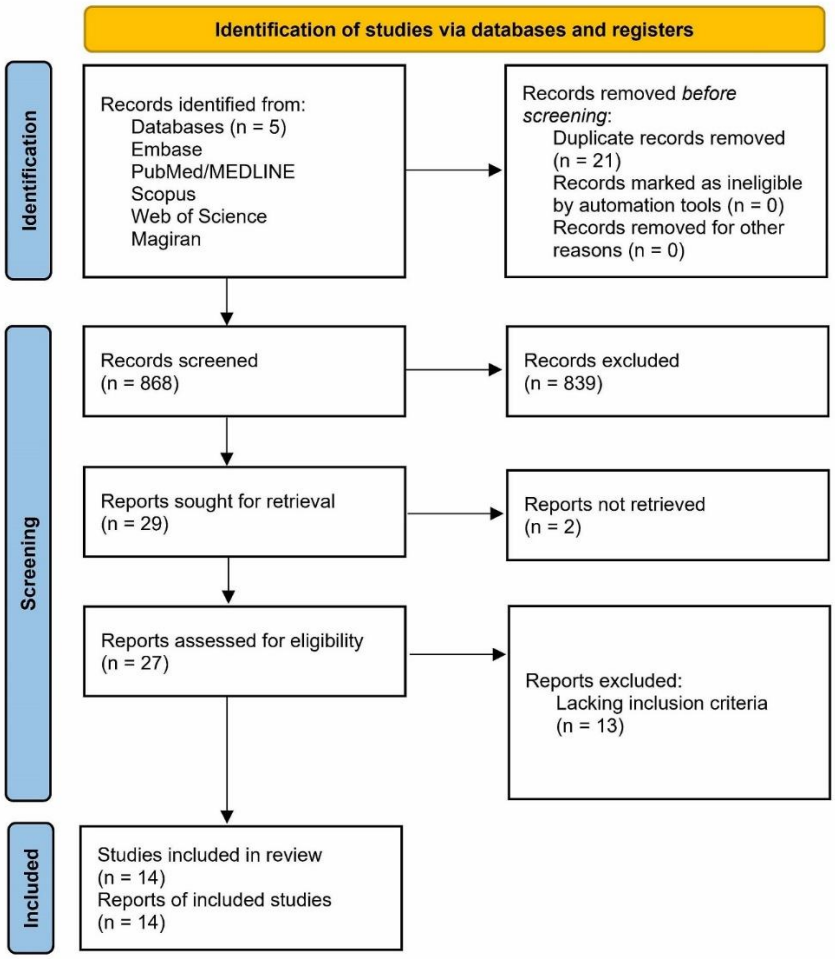
47. Möller B, Everts-Graber J, Florentinus S, Li Y, Kupper H, Finckh A. Low Hemoglobin and Radiographic Damage Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Secondary Analysis From a Phase III Trial. Arthritis Care and Research. 2018;70(6):861-8.

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.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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

رده	فرمول جست‌وجو	تعداد نتایج
۱. آرتریت روماتوئید	"rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]	۱۷۴۵۹۵
۲. ناپایداری ستون فقرات گردنی	"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]	۴۶۰۳۸
۳. عوامل مرتبط	"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]	۲۱۹۸۵۰۲
۴. جست‌وجوی تجمعی	#1 AND #2 AND #3	۴۶



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

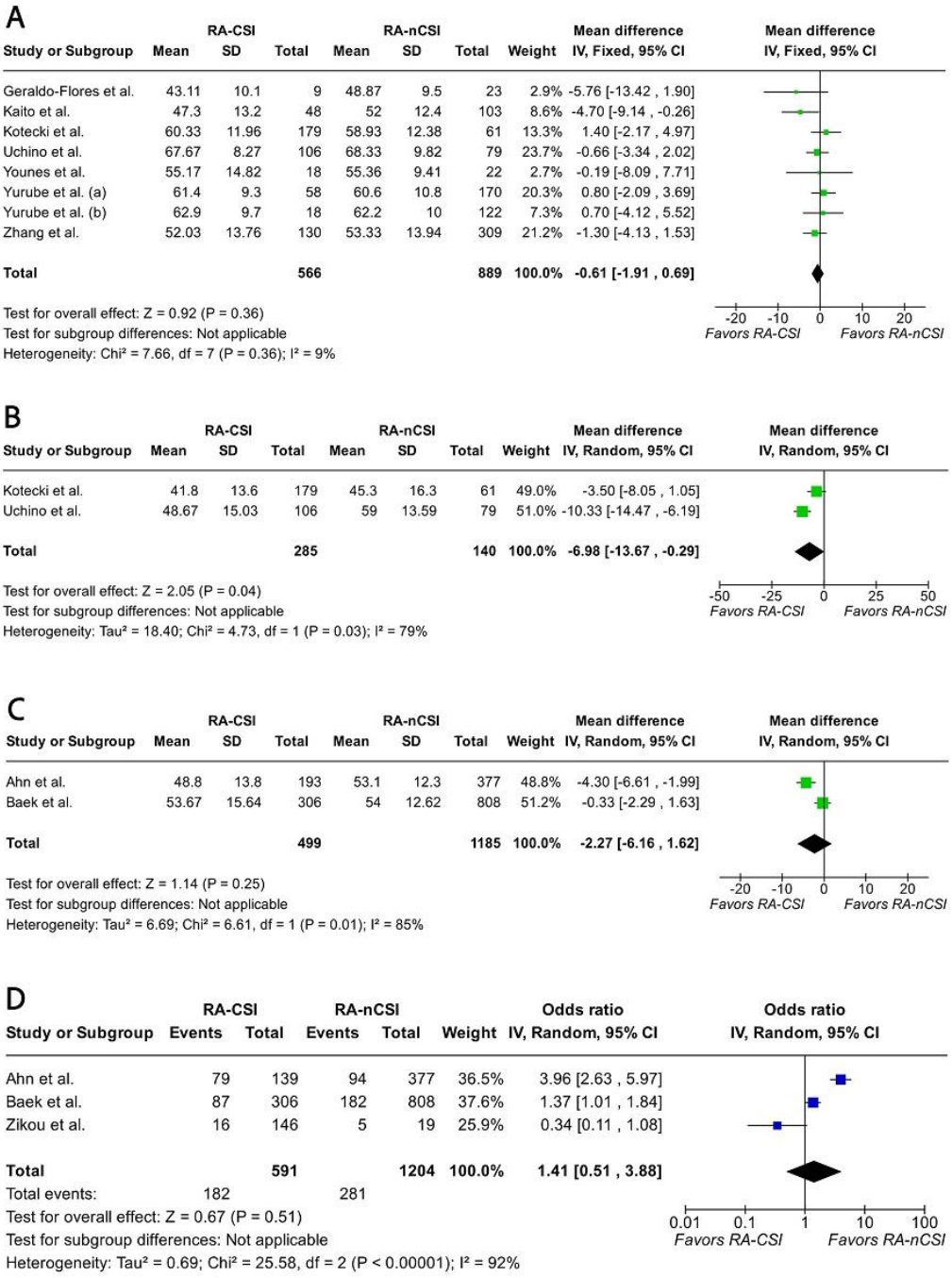
Copyright© 2025, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

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

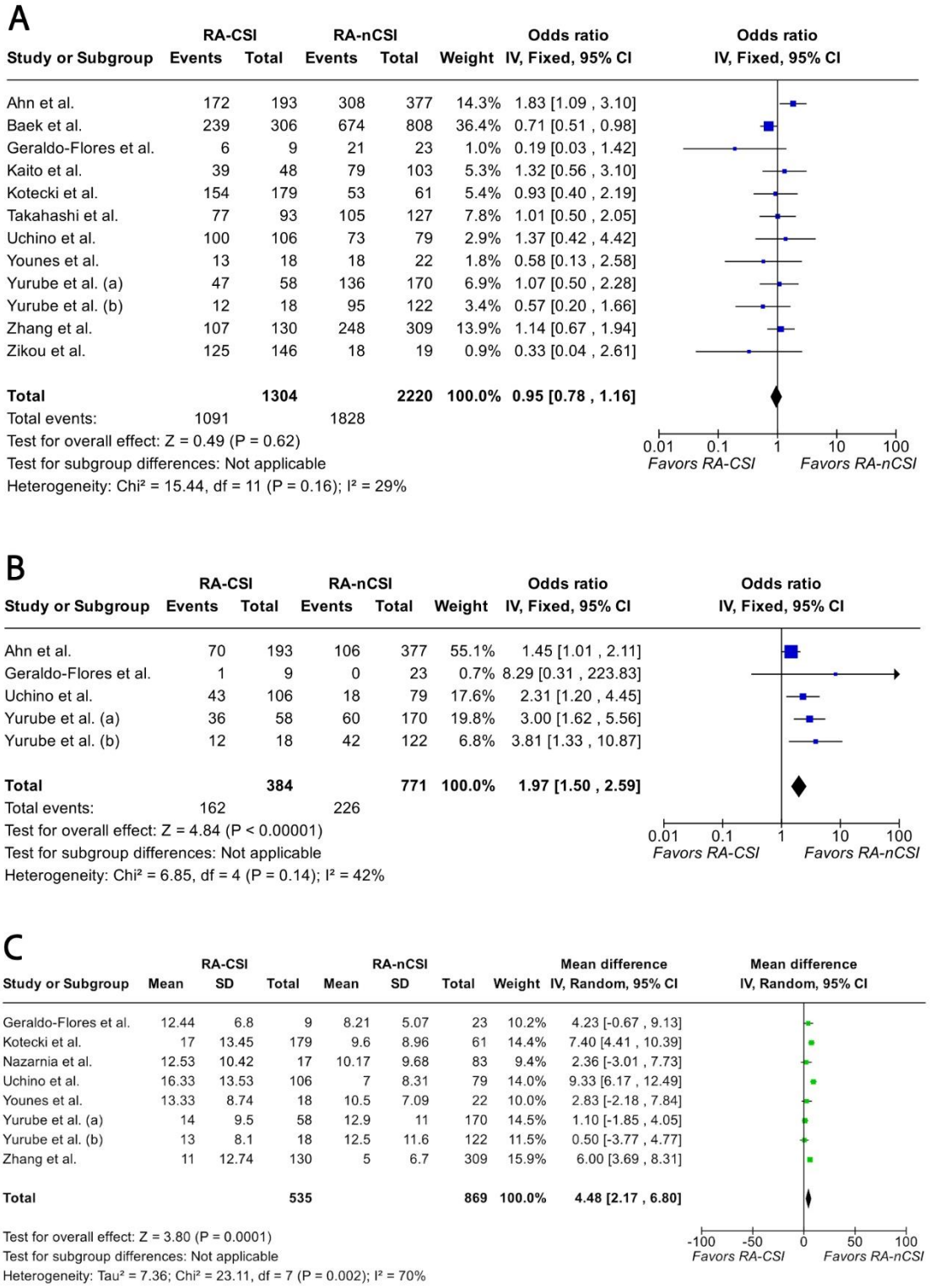
مطالعه	سال	کشور	نوع مطالعه	حجم نمونه (تعداد)		(درصد)CSIمیزان بروز	(تعداد)CSIفراوانی انواع			استناد
				RA	RA-CSI		AAS	VS	SAS	
Baek et al.	۲۰۲۱	کره جنوبی	مقطعی	۱۱۱۴	۳۰۶	۲۷,۴۷	۱۹۹	۱۱۸	۶۸	(۱۶)
Uchino et al.	۲۰۲۱	ژاپن	مورد – شاهدی	۱۸۵	۱۰۶	۵۷,۳	۷۸	۳۱	۴۲	(۱۷)
Kotecki et al.	۲۰۲۱	لهستان	مقطعی	۲۴۰	۱۷۹	۷۴,۵۸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

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]



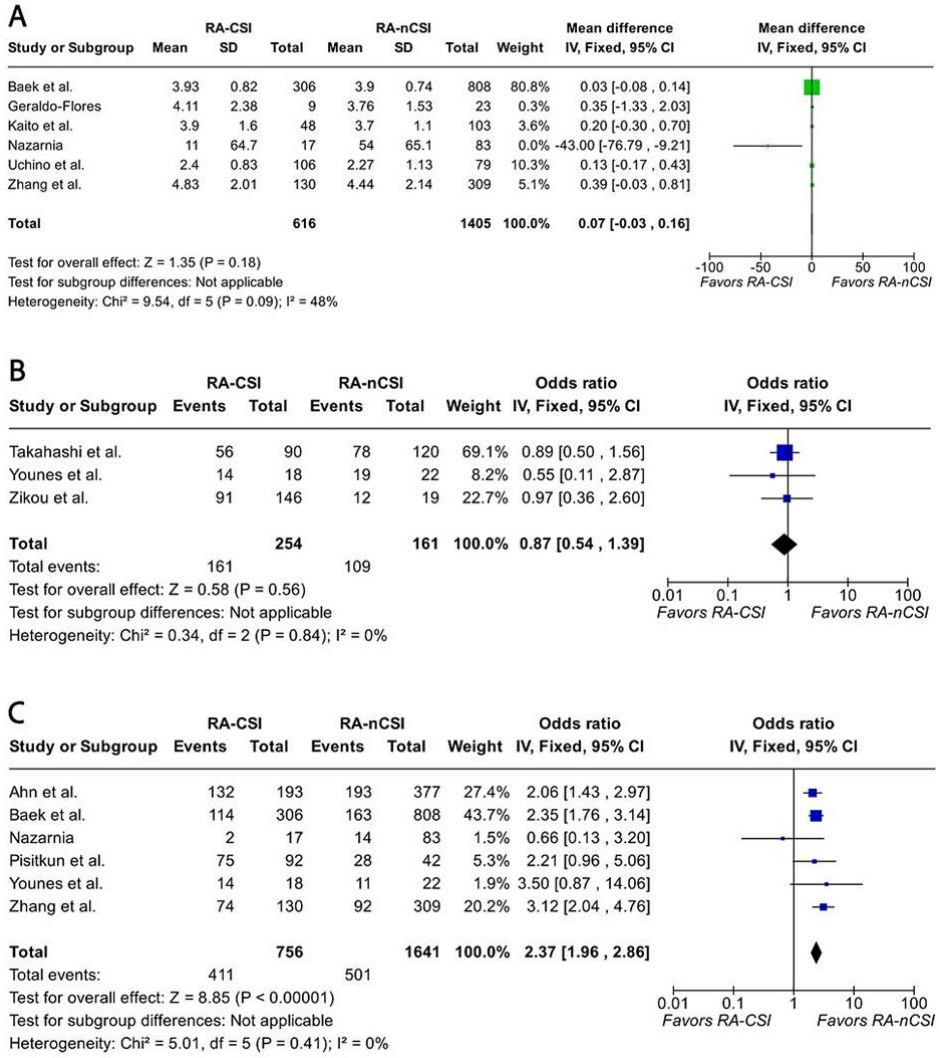
شکل ۲. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز سن (A)، سن در زمان بروز بیماری (B)، سن در زمان تشخیص بیماری (C) و فراوانی سن کم‌تر از ۴۵ سال (D) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]



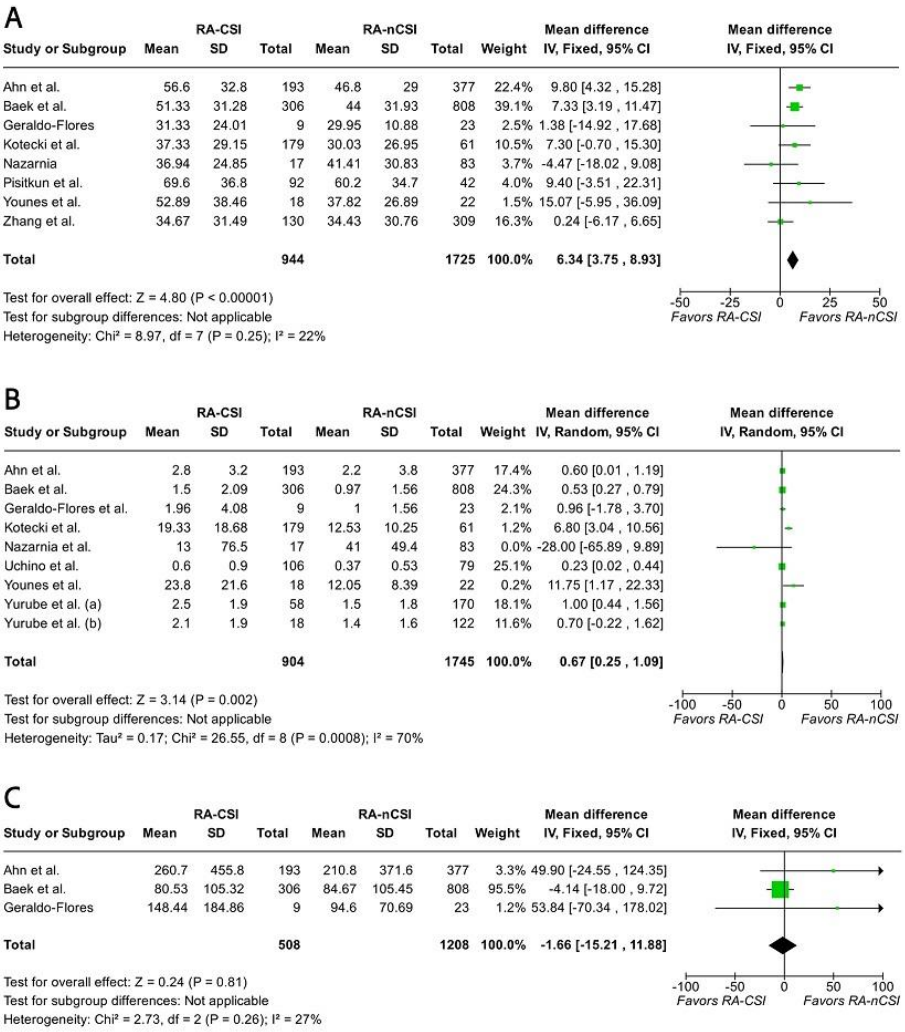
شکل ۳. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز جنسیت مؤنث (A)، سابقه جراحی قبلی مفصل (B) و طول مدت ابتلا به آرتریت روماتوئید (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]



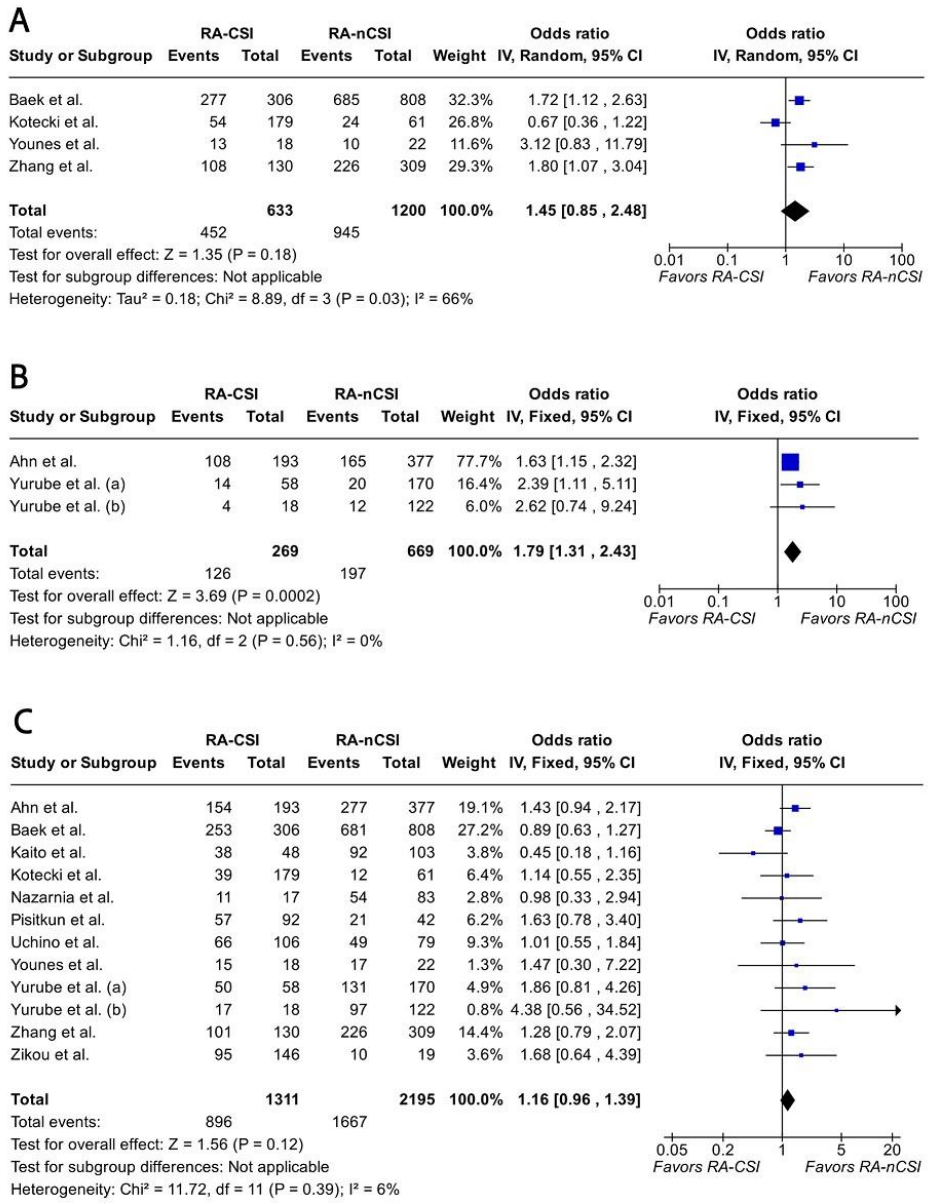
شکل ۴. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز امتیاز DAS28 (A)، فراوانی امتیاز بالای DAS28 (B) و شواهد تخریب مفاصل محیطی در رادیوگرافی (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]



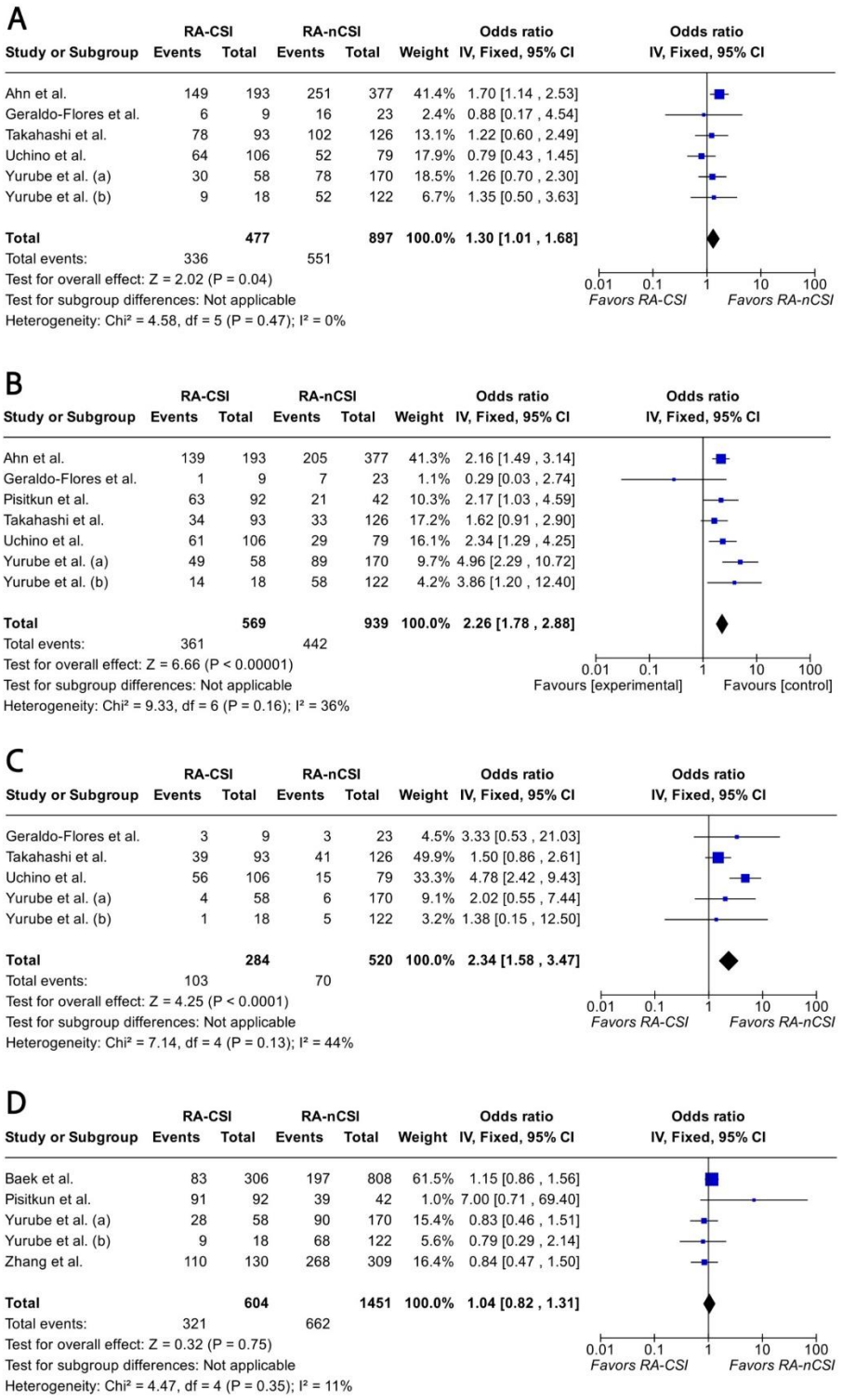
شکل ۵. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز ESR (A)، تیتر CRP در خون (B) و تیتر فاکتور روماتوئید (RF) خون (C) در دو گروه بیماران آرتریت روماتوئید مبتلا (RA-CSI) و غیر مبتلا به ناپایداری ستون فقرات گردنی (RA-nCSI).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]



شکل ۶. نمودارهای جنگلی (forest plot) متاآنالیز 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).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]



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

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]

جدول ۳. ارزیابی کیفیت مقالات

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

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-01-29]