

## مقایسه شاخص فیروز-۴ و شدت فیروز کبدی در فیبرواسکن در بیماران آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۴/۰۱

**زمینه و هدف:** فیروز کبدی یکی از نگرانی‌های اصلی مرتبط با عوارض جانبی طولانی‌مدت در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات می‌باشد. هدف مطالعه حاضر، مقایسه شاخص فیروز-۴ و نتایج شدت فیروز کبدی حاصل از دستگاه فیبرواسکن در بیماران آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات بود.

**روش بررسی:** مطالعه حاضر به روش مقطعی در ۷۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه‌کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران از تیر ۱۴۰۱ تا تیر ۱۴۰۲ انجام شد. ابتدا، شاخص فیروز-۴ برای تمام بیماران محاسبه شد و با داده‌های حاصل از الاستوگرافی که با استفاده از دستگاه فیبرواسکن برای تشخیص فیروز کبدی برای هر بیمار انجام شده بود، مقایسه شد.

**یافته‌ها:** درجه فیبرواسکن با سن، جنس، شاخص توده بدن، دوز متوتروکسات و طول مدت بیماری ارتباطی نداشت ( $P > 0.05$ ). میانگین شاخص فیروز-۴،  $1/25 \pm 0/6$  بود که با جنس، شاخص توده بدن، طول مدت بیماری و دوز متوتروکسات ارتباط معناداری نداشت ( $P > 0.05$ ) اما با سن بیماران ارتباط مستقیم داشت ( $P < 0.001$ ).  $CI/95$ ، میان شاخص فیروز-۴ و فیبرواسکن یک همبستگی مثبت وجود داشت که از نظر آماری معنادار نبود ( $r = 0/06$ ,  $CI/95$ ,  $0/0 - 24/4$ ,  $P = 0/594$ ). شاخص فیروز-۴ در درجه نرمال تا متوسط  $1/85$  رد کننده درجه متوسط تا شدید در فیبرواسکن بود اما هیچکدام از نظر آماری معنادار نبود ( $P = 0/146$ ).

**نتیجه‌گیری:** شاخص فیروز-۴ در پردیکت کردن جواب فیبرواسکن ناتوان بود و نتایج فیبرواسکن نیز نتایج اندکس بیماران را توجیح نکرد. شاخص فیروز-۴ نمی‌تواند جایگزین فیبرواسکن در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باشد. انجام مطالعات آتی با حجم بیشتر نمونه در بیماران فوق پیشنهاد می‌شود.

**کلمات کلیدی:** آرتریت، فیروز، کبد، متوتروکسات، روماتوئید.

مجید سلیمانان مشهدی<sup>۱\*</sup>، انوشه حقیقی<sup>۱</sup>، ناهید کیان‌مهر<sup>۱</sup>، مرجان مختار<sup>۱</sup>، سارا زراسوندنیا<sup>۱</sup>، پرنا حسینی میگونی<sup>۱</sup>، سیده مریم میرقربانی<sup>۱</sup>

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
۲- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، شهرآرا، بیمارستان رسول اکرم (ص)، بخش روماتولوژی، گروه داخلی.  
تلفن: ۰۲۱-۶۴۳۵۲۴۵۱  
E-mail: majid\_sm5@yahoo.com

### مقدمه

بوده و منجر به کاهش فعالیت بدنی در این بیماران می‌شود.<sup>۳،۲</sup> در نتیجه، این بیماران به دلیل عدم تحرک زیاد و بیماری‌های متابولیک مستعد ابتلا به کبد چرب هستند.<sup>۴،۵</sup> داروی متوتروکسات به عنوان سنگ بنای درمان آرتریت روماتوئید مطرح می‌باشد.<sup>۶</sup> متوتروکسات آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار کرده و ذخایر داخل سلولی اسید فولیک را کاهش می‌دهد که سنتز پورین و پیریمیدین را تحت

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis) از جمله شایعترین اختلالات خودایمنی بافت همبند است که عمدتاً بافت سینوویال را درگیر می‌کند.<sup>۱</sup> این بیماری به‌ویژه موجب التهاب مفاصل انگشتان، مچ و زانوها شده که اغلب به‌صورت قرینه و با خشکی مفاصل همراه

چگونگی ارتباط بالقوه بین امتیاز این شاخص و تشخیص فیروز کبدی که توسط فیبرواسکن در بیماران آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات انجام شده است را مورد بررسی قرار دهیم.

## روش بررسی

بیماران/معیارهای ورود و خروج مورد مطالعه: در این مطالعه مقطعی تحلیلی گذشته‌نگر، ۷۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید که از تیر ۱۴۰۱ تا تیر ۱۴۰۲ به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران مراجعه کرده بودند، پس از اخذ رضایت آگاهانه و دریافت کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی ایران (IR.IUMS.FMD.REC.1402.428) وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود بیماران شرایط سنی ۱۸ سال و بالاتر، تحت درمان بودن با دوز تجمعی متوتروکسات، تایید بیماری با استفاده از معیارهای بالینی و شواهد رادیوگرافیک، عدم وجود نشانه‌ای از بیماری کبدی مزمن قبل از شروع دوره درمان متوتروکسات و بستری بودن در بیمارستان طی یک دوره ۱۲ ماهه به مدت یک شب به منظور ارزیابی و یا درمان بیماری بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به هپاتیت کبدی (حاد، تحت حاد و مزمن)، ابتلا به بیماری‌های مادرزادی متابولیک، ابتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک، شرایط بالینی بالقوه موثر بر اندازه‌گیری سفتی کبد همچون نارسایی قلبی و موارد منع انجام فیبرواسکن همچون بارداری بود.

متغیرهای مورد مطالعه: اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران شامل سن، جنس، شاخص توده بدن، طول مدت ابتلا به بیماری، دوز مصرفی داروی متوتروکسات در یک چک‌لیست ثبت شدند. برای تمام بیماران شمارش کامل سلول‌های خونی و آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز اندازه‌گیری شد. شاخص فیروز-۴ با توجه به آزمایشاتی که از قبل برای بیماران انجام شده بود و در پرونده پزشکی آنها وجود داشت طبق فرمول زیر برای هر بیمار محاسبه گردید:

سن (سال)  $\times \sqrt{\text{ALT(U/L)}/\text{AST(U/L)}} \times \text{PLT (109/L)}$  داده‌های حاصل از الاستوگرافی که برای هر بیمار با استفاده از دستگاه فیبرواسکن انجام شده بود و در پرونده پزشکی هر بیمار موجود بود نیز برای تشخیص فیروز کبد جمع‌آوری شد. سفتی کبد به صورت

تاثیر قرار می‌دهد.<sup>۶</sup> گایدلاین‌های اخیر کالج روماتولوژی آمریکا و اتحادیه اروپا استفاده از متوتروکسات را به‌عنوان یک داروی خط اول درمان آرتریت روماتوئید به‌صورت تک‌درمانی و یا درمان ترکیبی توصیه می‌کنند.<sup>۸</sup> اما استفاده از این دارو چندین عارضه جانبی همچون فیروز و سیروز کبدی را به‌عنوان یک مسئله ایمنی مهم مطرح می‌سازد.

در حالی که با وجود استفاده گسترده فعلی از متوتروکسات خطر فیروز کبدی ناشی از آن کم است (میزان بروز تا ۳٪) اما غربالگری قابل اعتماد برای فیروز کبدی ناشی از متوتروکسات مورد نیاز است.<sup>۹-۱۱</sup> با در نظر گرفتن محدودیت بیوپسی‌های دردسرساز و گران قیمت کبد، نیاز به معرفی نشانگرهای مرتبط، قابل ارزیابی و غیرتهاجمی (سرم) برای فیروز وجود دارد که می‌توانند جایگزین تصویربرداری/بیوپسی کبد شوند.<sup>۱۲</sup> علاوه بر آزمایش‌های رادیولوژیک، چندین آزمایش غیرتهاجمی نیز وجود دارد که از بیومارکرهای سرم برای تعیین فیروز کبد استفاده می‌کنند. این آزمایش‌ها از این واقعیت استفاده می‌کنند که تغییرات در سفتی کبد منجر به تغییرات قابل اندازه‌گیری در بیومارکرهای تولید شده توسط کبد می‌شود.<sup>۱۳</sup> از جمله رایج‌ترین آزمایش‌های سرمی برای مرحله‌بندی فیروز کبدی شاخص فیروز-۴ است که در ابتدا به‌عنوان یک نشانگر ساده و غیرتهاجمی فیروز کبدی در عفونت همزمان ویروس هپاتیت C و ویروس نقص ایمنی انسان پیشنهاد شد و براساس سن، سطوح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز و تعداد پلاکت‌ها محاسبه می‌شود و عملکرد تشخیصی قدرتمندی در ارزیابی درجه فیروز کبدی نشان داده است.<sup>۱۴</sup>

ثابت شده است که شاخص فیروز-۴ پیش‌بینی‌کننده قابل‌توجهی از پیامدهای ضعیف در بیماری‌های مزمن کبدی، از جمله تغییرات فیبروتیک کبدی در استئاتو-هپاتیت غیرالکلی است.<sup>۱۶</sup> در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، یک مطالعه اولیه ژاپنی گزارش داد که مقادیر شاخص فیروز-۴ با میزان ضایعات بافتی کبد مرتبط است، که نشان می‌دهد این شاخص ممکن است یک نشانگر ارزشمند برای تشخیص بیماری کبد در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باشد.<sup>۱۷</sup> لذا، با توجه به مطالب ذکر شده در بالا، ما در این مطالعه برآنیم تا میزان شاخص فیروز-۴ را با توجه به آزمایشاتی که برای هر بیمار انجام شده است محاسبه کرده و با نتایج فیبرواسکن بیماران مقایسه کنیم و

با گریدهای مختلف فیروز استفاده شد. مقادیر  $P < 0/05$  از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۷۰ بیمار با میانگین سنی  $59/59 \pm 11/75$  سال (حداقل ۳۵ و حداکثر ۸۲ سال) شرکت داشتند که از این تعداد، ۱۸ نفر (۲۵/۷٪) مرد و ۵۲ نفر آنها (۷۴/۳٪) زن بودند. میانگین شاخص توده بدنی بیماران  $27/14 \pm 3/47$  (دامنه ۱۹/۵۳ تا ۳۷/۳۳) بود که تفاوت در دو جنس معنادار نبود ( $P=0/6$ ). براساس یافته‌های مطالعه، دوز ۱۰ mg متوتروکسات بیشترین دوز تجویز شده در میان بیماران بود (۳۲ بیمار (۴۵/۷٪)) و دوز ۱۲/۵ mg آن کمترین دوز تجویز شده در میان بیماران بود (یک بیمار (۱/۴۳٪)).

جدول ۱ ارتباط درجه فیبرواسکن و شاخص فیروز-۴ را با جنس، سن، شاخص توده بدنی، دوز متوتروکسات و طول مدت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نشان می‌دهد. از میان متغیرهای مذکور، درجه فیبرواسکن با هیچ یک از فاکتورهای ذکر شده ارتباطی نداشت و شاخص فیروز-۴ تنها با سن بیماران ارتباط معناداری داشت ( $P \leq 0/001$ ).

میانگین شاخص فیروز-۴،  $1/25 \pm 0/6$  تا حداقل ۰/۴۸ تا حداکثر ۴/۱۹ بود. براساس یافته‌ها، بیشتر بیماران با استیج شاخص فیروز-۴ نرمال تا خفیف یک امتیاز الاستوگرافی نرمال تا خفیف داشتند (جدول ۲).

F0 تا F1 بدون فیروز و فیروز خفیف (دو تا هفت کیلوپاسکال)، F2، فیروز متوسط (۷/۵ تا ۱۰ کیلوپاسکال) و F3 فیروز شدید (۱۰ تا ۱۴ کیلوپاسکال) در سه سطح تقسیم شدند. در نهایت، میانگین مقادیر شاخص فیروز-۴ با درجات متفاوت فیروز کبیدی هر بیمار مقایسه گردید. به‌منظور محاسبه حجم نمونه از شیوه مقایسه دو میانگین (میانگین مقادیر شاخص فیروز-۴ و میانگین اسکور فیروز کبیدی) به شیوه الاستوگرافی) استفاده شد.<sup>۱۹</sup> با توجه به متون انجام شده با سطح اطمینان ۹۵٪ و سطح خطای ۵٪، تعداد ۷۰ نفر به‌صورت نمونه‌گیری تصادفی ساده به عنوان حجم نمونه تعیین گردید.

$$n: 2(Z1 - \alpha/2 + Z1 - \beta)^2 (\sigma^2) / d^2$$

$\alpha: 5\%, \beta: 0.2, d: 0.3, \sigma: 0.63$

آنالیز داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 27 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. متغیرهای پیوسته به‌صورت میانگین و انحراف‌معیار و متغیرهای گسسته به‌صورت فراوانی و درصد گزارش گردید. از تست Kolmogorov Smirnov جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها استفاده گردید. به‌منظور بررسی همبستگی بین دو متغیر کمی (میانگین اندکس فیروز کبیدی و میانگین فیروز کبیدی ناشی از الاستوگرافی) از تست Pearson و در صورت برقرار نبودن شرایط پارامتریک از تست Spearman استفاده شد. از آزمون‌های آماری Student's t-test, Mann-Whitney U test, ANOVA way (وابسته به توزیع نرمال و تعداد گروه‌بندی‌ها) برای بررسی میانگین اندکس فیروز کبیدی در گروه‌های

جدول ۱: ارتباط درجه فیبرواسکن و شاخص فیروز-۴ با جنس / سن / شاخص توده بدنی / دوز متوتروکسات و طول مدت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

متغیر	beta		Standard error		P*
	درجه فیبرواسکن	شاخص فیروز-۴	درجه فیبرواسکن	شاخص فیروز-۴	
جنس	-۰/۰۶	۰/۲-۰/۳۴	۰/۷۸	۰/۱۵	۰/۵۱۴
سن	۰	۰/۹۴-۱/۰۶	۰/۰۳	۰/۰۱	<۰/۰۰۱
شاخص توده بدن	-۰/۱۲	۰/۷۴-۱/۰۵	۰/۰۹	۰/۰۲	۰/۸۵۸
طول مدت بیماری	۰/۰۲	۰/۸۸-۱/۱۸	۰/۰۷	۰/۰۱	۰/۸۲۸
دوز متوتروکسات	۰/۰۹	۰/۹-۱/۳۲	۰/۱	۰/۰۲	۰/۹۵۱

\* آزمون آماری: Linear regression was used.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: فراوانی درجات شاخص فیروز-۴ را براساس درجات فیرواسکن در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

شاخص فیروز-۴/استیج	استیج الاستوگرافی نرمال تا خفیف	استیج الاستوگرافی خفیف تا متوسط	استیج الاستوگرافی متوسط تا شدید	مجموع
نرمال تا خفیف	۴۵(۶۴/۲۹)	۴(۵/۷۱)	۴(۵/۷۱)	۵۳(۷۵/۷۱)
خفیف تا متوسط	۱۴(۲۰)	۰	۲(۲/۸۶)	۱۶(۲۲/۸۶)
متوسط تا شدید	۰	۰	۱(۱/۴۳)	۱(۱/۴۳)
مجموع	۵۹(۸۴/۲۹)	۴(۵/۷۱)	۷(۱۰)	۷۰(۱۰۰)

این، Miyata و همکاران طی مطالعه‌ای به بررسی اعتبار سنجی شاخص فیروز-۴ در تشخیص بیماری کبد در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات پرداختند. آنها به این نتیجه رسیدند که محاسبه شاخص فیروز-۴ ساده و یک نشانگر ارزشمند برای تشخیص بیماری کبد در بیماران آرتریت روماتوئیدی می‌باشد که تحت درمان طولانی مدت با متوتروکسات قرار دارند.<sup>۱۸</sup> در توضیح چرایی این نتیجه می‌توان به این نکته اشاره کرد که در مطالعه حاضر حجم نمونه برای تحلیل آماری در این رنج گسترده و تولید الگوی پیش‌بینی با دقت بالا، بسیار کم بوده است. مطالعه حاضر نشان داد که هیچ ارتباطی میان شاخص فیروز-۴ با سن، جنس، شاخص توده بدن، طول مدت بیماری و دوز متوتروکسات وجود ندارد که نتایج حاصل از مطالعه Avouac و همکاران تاییدکننده نتایج مطالعه حاضر بود.<sup>۱۷</sup> Avouac و همکاران نشان دادند که هیچ ارتباطی بین مقادیر شاخص فیروز-۴ و دوز تجمعی و مدت زمان درمان متوتروکسات در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وجود ندارد. به‌طورکلی، آنها نشان دادند که بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با درمان طولانی مدت متوتروکسات مقادیر شاخص فیروز-۴ پایینی دارند که نشان می‌دهد متوتروکسات با افزایش خطر فیروز پیشرفته کبد مرتبط نیست.

Diego-Sola و همکاران چنین بیان کردند که بروز فیروز کبدی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که تحت درمان با متوتروکسات می‌باشند یک فرآیند چند عاملی است که به‌نظر می‌رسد مستقیماً با دوز تجمعی آن مرتبط نیست. فیروواسکن ممکن است یک تکنیک مفید برای غربالگری این عارضه باشد.<sup>۲۱</sup> در مطالعه حاضر نشان داده شد که شاخص فیروز-۴ بیماران ارتباط مستقیم با سن آنها داشت اما

همچنین، مطابقت و همخوانی نتایج اندکس شاخص فیروز-۴ و فیروواسکن بیماران به‌وسیله Weighted Cohen's Kappa و Spearman correlation انجام شد که نشان‌دهنده وجود یک همبستگی مثبت بود که از نظر آماری معنادار نبود ( $P=۰/۵۹۴$ ،  $r=۰/۰۶$ ،  $CI/۹۵$ ،  $۰/۰-۲۴/۴$ ). به‌طورکلی در بهترین حالت، اندکس شاخص فیروز-۴ در درجه نرمال تا متوسط ۸۵٪ رد کننده درجه متوسط تا شدید در فیروواسکن بود اما هیچکدام از نظر آماری معنادار نبود ( $P=۰/۱۴۶$ ).

## بحث

در این مطالعه ارتباط بین شاخص فیروز-۴ در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با میزان فیروز کبدی بررسی گردید. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شاخص فیروز-۴ با جنس، شاخص توده بدن، طول مدت بیماری و دوز متوتروکسات ارتباطی نداشت اما با سن بیماران ارتباط مستقیم داشت و درجه فیروواسکن بیماران با هیچ یک از فاکتورهای خطر ذکر شده ارتباطی نداشت. علاوه‌براین، مطابقت و همخوانی نتایج شاخص فیروز-۴ و فیروواسکن بیماران حاکی از وجود یک همبستگی مثبت میان شاخص فیروز-۴ و فیروواسکن بیماران بود که از نظر آماری معنادار نبود. Keen و همکاران طی مطالعه‌ای به ارزیابی نشانگرهای فیروز کبدی در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات پرداختند. همراستا با نتایج مطالعه حاضر، نتایج مطالعه آنها نشان داد که شاخص فیروز-۴ در مقایسه با الاستوگرافی گذرا تست غربالگری حساسی در تشخیص فیروز کبدی در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید نمی‌باشد.<sup>۲۰</sup> علاوه‌بر

روماتوئید و پسونریاتیک ارزیابی می‌کند، بیوپسی کبد را در زمانی که دوز تجمعی متوتروکسات بیشتر از ۳/۵ g بود در نظر گرفته بود. در پنج بیمار که به این روش رضایت دادند، فیروز یا استئاتوز قابل توجهی در بافت‌شناسی مشهود نبود. علاوه‌براین، طول مدت درمان متوتروکسات نیز با افزایش مقادیر شاخص فیروز-۴، مطابق با نتایج بیشتر مطالعات قبلی مرتبط نبود. اخیراً پیشنهاد شده است که فیروز کبدی مرتبط با متوتروکسات می‌تواند به دلیل عوامل مرتبط از جمله مصرف الکل، دیابت و چاقی به جای خود متوتروکسات باشد. در مطالعه حاضر، از میان همه این عوامل، شاخص توده بدن مورد بررسی قرار گرفت که نشان داده شد با شاخص فیروز-۴ ارتباط معناداری ندارد.

به‌طورکلی در بهترین حالت، شاخص فیروز-۴ در درجه نرمال تا متوسط ۸۵٪ رد کننده درجه متوسط تا شدید در فیروواسکن بود اما هیچکدام از نظر آماری معنادار نبود. در مجموع شاخص فیروز-۴ در پردیکت کردن جواب فیروواسکن ناتوان بود. برعکس این قضیه نیز بی‌نتیجه بوده و نتایج فیروواسکن نیز نتایج اندکس بیماران را توجیح نکرد. در مطالعه حاضر و با این حجم نمونه، شاخص فیروز-۴ هم سنگ نتیجه فیروواسکن نیست و نمی‌تواند جایگزین آن در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید باشد و به عبارت دیگر امکان پیش‌بینی نتیجه فیروواسکن بوسیله این اندکس در این بیماران وجود ندارد.

سپاسگزاری: مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه با عنوان "مقایسه شاخص فیروز-۴ و شدت فیروز کبدی در فیروواسکن در بیماران آرتريت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات" در مقطع فوق‌تخصص در سال ۱۴۰۲ با کد ۲۷۳۸۲ که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ایران اجرا شده است.

یافته‌های حاصل از فیروواسکن با سن بیماران ارتباطی نداشت. همراستا با پژوهش حاضر، Miyata, Slouma و همکارانشان گزارش کردند که سن بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید به‌ترتیب با مقدار شاخص فیروز-۴ و فیروز کبدی بیماران ارتباط داشت.<sup>۲۱،۲۲</sup> در تبیین یافته ذکر شده می‌توان چنین عنوان کرد که در فرمول شاخص فیروز-۴ سن تاثیر مستقیم و پرتوان دارد که به‌همین سبب در بررسی‌هایی پیش‌تر آورده شده نیز تاثیر زیاد عامل سن بر اندکس قابل مشاهده است. این در حالی است که این عامل با نتایج فیروواسکن بیماران همراهی ندارد که این مورد نیز در نتایج ذکر شده مطالعه حاضر قابل مشاهده است. این عامل می‌تواند از جمله مهم‌ترین علت نامتعادل بودن شاخص فیروز-۴ و فیروواسکن در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید باشد. همراستا با مطالعه حاضر، مطالعه انجام شده توسط Ruiz-Ponce و همکاران نشان دادند که شاخص‌های آسیب کبدی همچون شاخص فیروز-۴ قادر به شناسایی مؤثر بیماران آرتريت روماتوئید مبتلا به استئاتوز نمی‌باشند که اهمیت کشف نشانگرهای زیستی جدید را برجسته می‌کند. علاوه‌براین، هیچ شواهد روشنی نشان نداده است که دوز تجمعی متوتروکسات با ایجاد فیروز کبدی مرتبط است.<sup>۳۳</sup> مطالعه حاضر نشان داد که میان درجه فیروواسکن و دوز متوتروکسات ارتباطی وجود ندارد. مشابه با مطالعه حاضر، یک مطالعه قبلی که اثر داروهای ضدروماتیسمی تغییردهنده سیر بیماری‌های روماتیسمی مرتبط با سفتی غیرطبیعی کبد را با استفاده از الاستوگرافی کبد بررسی می‌کرد، که در آن دوز تجمعی متوتروکسات با اندازه‌گیری سفتی غیرطبیعی کبد ارتباط معناداری نداشت.<sup>۲۴</sup> مطالعه اخیر دیگری که آسیب کبدی مرتبط با متوتروکسات را در بیماران مبتلا به آرتريت آرتريت

## References

1. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms. *New England Journal of Medicine* 2023;388(6):529-42.
2. Smolen J, Aletaha d, McInnes IB. rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
3. Shimoda S, Chong Y, Akahoshi M, Niuro H, Tsukamoto H. Hepatic and gastrointestinal manifestations in rheumatic and connective tissue diseases. *Journal of General and Family Medicine* 2016;17(2):132-7.
4. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chitkara P, Singh S, Loomba R. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023;21(11):2789-96.
5. Radovanović-Dinić B, Tešić-Rajković S, Zivkovic V, Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatology international* 2018;38(5):715-24.
6. Valerio V, Kwok M, Loewen H, Winkler J, Mody GM, Seuccimarri R, et al. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2021;40:1259-71.
7. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Molecular biology reports* 2020;47:4699-708.
8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology

- guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2021;73(7):1108-23.
9. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *Journal of Hepatology* 2023;78(5):989-97.
  10. Di Martino V. Methotrexate-induced liver fibrosis: The end of a long-held belief. *Journal of Hepatology* 2023;78(5):896-7.
  11. Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, Hamal C, Velugoti LSDR, Tabowei G, et al. Risk of liver fibrosis in methotrexate-treated patients: a systematic review. *Cureus* 2022;14(10).
  12. Bafna P, Sahoo RR, Hazarika K, Manoj M, Rungta S, Waklu A. Prevalence of liver fibrosis by Fibroscan in patients on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2021;40:3605-13.
  13. Masuzaki R, Kanda T, Sasaki R, Matsumoto N, Ogawa M, Matsuoka S, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis: current and future clinical and molecular perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(14):4906.
  14. Xu X-l, Jiang L-s, Wu C-s, Pan L-y, Lou Z-q, Peng C-t, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *Journal of the Formosan Medical Association* 2022;121(2):454-66.
  15. Kouassi SK, Moussa D, Bahi A, Obouayeba CNGD, Yapou FA, Djaman JA. Stratification of the Degree of Hepatic Involvement in HIV-HCV Coinfection Using Two Biomarkers: APRI and FIB-4. *Journal of Biosciences and Medicines* 2023;11(8):60-70.
  16. Viganò M, Pugliese N, Cerini F, Turati F, Cimino V, Ridolfo S, et al. Accuracy of FIB-4 to detect elevated liver stiffness measurements in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in referral centers. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(20):12489.
  17. Avouac J, Degraeve R, Vergneault H, Combier A, Wanono S, Boisson M, et al. Risk of liver fibrosis induced by methotrexate and other rheumatoid arthritis medications according to the Fibrosis-4 Index. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(1):150-7.
  18. Miyata M, Kuroda M, Unakami M, Tasaki K, Migita K, Ohira H. Validation of the fibrosis-4 (FIB-4) index in the diagnosis of liver disease of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Modern Rheumatology* 2019;29(6):936-42.
  19. Levy PS, Lemeshow S. Sampling of populations: methods and applications. *John Wiley & Sons* 2013; 7.
  20. Olsson-White DA, Olynyk JK, Ayonrinde OT, Paramalingam S, Keen HI. Assessment of liver fibrosis markers in people with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Internal Medicine Journal* 2022;52(4):566-73.
  21. de Diego-Sola A, Eguzkiza AC, Domínguez LML, Barallobre IU, Iturri MJS, Otaño JMB, et al. Assessment of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: Utility of fibroscan and biochemical markers in routine clinical practice. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2023;19(8):412-6.
  22. Slouma M, Lahmar W, Mohamed G, Dhrif O, Dhahri R, Bellali H, et al. Associated factors with liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Clinical Rheumatology* 2024;43(3):929-38.
  23. Ruiz-Ponce M, Cuesta-López L, Montilla ML, Ladehesa-Pineda M, Barranco A, Puche-Larrubia M, et al. AB0178 clinical aspects of hepatic steatosis and fibrosis in non-obese patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: effects of cumulative doses of methotrexate. *BMJ Publishing Group Ltd* 2024.
  24. Feuchtenberger M, Kraus L, Nigg A, Schulze-Koops H, Schäfer A. Methotrexate does not increase the risk of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis: assessment by ultrasound elastography (ARFI-MetRA study). *Rheumatology International* 2021;41:1079-87.

## Comparison of fibrosis-4 index and severity of hepatic fibrosis by fibroscan in rheumatoid arthritis patients under treatment with methotrexate

Majid Salmanian Mashhadi  
M.D.<sup>1\*</sup>

Anoushe Haghighi M.D.<sup>1</sup>

Nahid Kianmehr M.D.<sup>1</sup>

Marjan Mokhtare M.D.<sup>1</sup>

Sara Zarasvandnia M.D.<sup>2</sup>

Parna Hosseini Meigoni M.D.<sup>1</sup>

Seyede Maryam Mirghorbani  
M.D.<sup>1</sup>

1- Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Iran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Ahvaz  
Jundishapur University of Medical  
Sciences, Ahvaz, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Internal Medicine, Rheumatology Ward,  
Rasool Akram Hospital, Shahrara St.,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-64352451  
E-mail: majid\_sm5@yahoo.com

### Abstract

Received: 20 Apr. 2024 Revised: 26 Apr. 2024 Accepted: 12 Jun. 2024 Available online: 21 Jun. 2024

**Background:** Liver fibrosis is a major concern associated with long-term side effects among patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with methotrexate. The aim of the present study was to compare the fibrosis-4 (FIB-4) index and the results of liver fibrosis severity derived from FibroScan device in rheumatoid arthritis patients who were treated with methotrexate.

**Methods:** The present cross-sectional study was conducted in 70 RA patients referred to rheumatology clinic of Hazrat Rasool Akram Hospital, Tehran, from July 2022 to July 2023. First, FIB-4 was calculated and the data from transient elastography, which was performed using a FibroScan device to diagnose liver fibrosis for each patient, will be compared with the results of the FIB-4 of each patient. Furthermore, the correlation between FIB-4 index and FibroScan grade with demographic characteristic, methotrexate dose and disease duration was also evaluated.

**Results:** The average age of patients was  $59.59 \pm 11.75$  and most of them (74.3%) were women. Most patients (75.71%) with a normal to mild FIB-4 index stage had a normal to mild elastography stage. of patients had normal to mild liver fibrosis. FibroScan grade were not related to the age, gender, body mass index, methotrexate dose and duration of the disease ( $P > 0.05$ ). The average FIB-4 was  $1.25 \pm 0.6$ , which was not significantly related to gender, body mass index, disease duration and methotrexate dose but directly related to the age of patients ( $P < 0.001$ , (CL95%, 0.51-0.53)). The correlation between FIB-4 and FibroScan grade of the patients showed a positive association, which was not statistically significant ( $P = 0.594$ ,  $r = 0.06$ , CL95%, -0.24-0.4). The FIB-4 in normal to mild grade was 85% rejecting the moderate to severe grade in FibroScan but none of them were statistically significant ( $P = 0.146$ ).

**Conclusion:** Overall, the FIB-4 was incapable of predicting the FibroScan result. On the contrary, this case was also inconclusive and the results of FibroScan did not justify FIB-4 results of the patients. The FIB-4 cannot replace in RA patients. It is recommended to conduct future studies with a larger sample size in RA patients.

**Keywords:** arthritis, fibrosis, liver, methotrexate, rheumatoid.

Copyright © 2024 Salmanian Mashhadi et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).  
Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.